

OSTRE ZAPALENIE GARDŁA LUB MIGDAŁKÓW

REKOMENDACJE POSTĘPOWANIA W POZASZPITALNYCH ZAKAŻENIACH UKŁADU ODDECHOWEGO 2010

Autorzy:

prof. dr hab. n. med. WALERIA HRYNIEWICZ
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

dr n. med. Tomasz Ozorowski
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Poznań

prof. dr hab. n. med. Andrzej Radzikowski
Warszawski Uniwersytet Medyczny

dr n. med. Tadeusz M. Zielonka
Warszawski Uniwersytet Medyczny

dr n. med. Piotr Albrecht
Warszawski Uniwersytet Medyczny

dr hab. n. med. Witold Lukas
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

prof. dr hab. n. med. Ewa Niżankowska-Mogilnicka
Uniwersytet Jagielloński CM, Kraków

prof. dr hab. n. med. Jerzy Kozielski
Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

dr n. med. Paweł Grzesiowski
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

dr n. med. Józef Meszaros
Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Hassmann-Poznańska
Uniwersytet Medyczny, Białystok

prof. dr hab. n. med. Antoni Krzeski
Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Jan Kuś
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński
CMKP, Warszawa

prof. dr hab. n. med. Tadeusz Płusa
Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

ETIOLOGIA

Zakażenia wirusowe stanowią około 70–85% przyczyn ostrego zapalenia gardła i migdałków (OZGM) u dzieci powyżej 3 r.ż. i 90–95% u dorosłych [1, 2]. Najczęściej wywołują je rinowirusy, koronawirusy, adenowirusy, wirusy Epstein-Barr, Coxackie, *Herpes simplex* oraz wirusy grypy i paragrypy.

Bakterie, odpowiedzialne za 15–30% zakażeń u dzieci i 5–10% u dorosłych, to w zdecydowanej większości przypadków *Streptococcus pyogenes* (paciorkowce beta-hemolizujące grupy A), natomiast paciorkowce grupy C i G stwierdzane są znacznie rzadziej [2, 3]. Niezwykle rzadko OZGM wywołują *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Arcanobacterium haemolyticum* i *Mycoplasma pneumoniae* [3, 4, 5, 6].

EPIDEMIOLOGIA

Zapalenie gardła jest jedną z najczęstszych przyczyn wizyty u lekarza rodzinnego, w niektórych społeczeństwach osiągając ok. 200 konsultacji rocznie na 1000 populacji [7]. Bakteryjne zapalenie gardła może występować u ok. 15% dzieci w wieku szkolnym i u ok. 4–10% dorosłych [8]. Większość wirusowych zapaleń gardła występuje w okresach wiosennych i jesiennych, natomiast szczyt zachorowań powodowanych przez wirusy grypy i koronawirusy przypada na zimę.

Okres inkubacji wirusowego zapalenia gardła wynosi zwykle 1–6 dni, a do zakażenia dochodzi drogą kropelkową oraz przez kontakt z wydzieliną nosogardła osoby chorej (zanieczyszczającą również ręce) [9, 10]. Rinowirus może być wydzielany w drogach oddechowych przez okres 3 tygodni, a do zakażenia dochodzi u ok. 2/3 osób pozostających w kontakcie domowym z osobą chorą [11].

Zakażenia powodowane przez *S. pyogenes* występują głównie u dzieci między 5–15 rokiem życia. Nosicielstwo *S. pyogenes* stwierdza się u ok. 5–21% dzieci między 3–15 r.ż., 2–7% u dzieci poniżej 3 r.ż. oraz u 2–4% dojrzewających i młodych dorosłych [12]. Występowanie zakażeń *S. pyogenes* może przybierać charakter epidemiczny (np. w dużych skupiskach ludzkich). Zakażenia te przenoszone są drogą kropelkową lub są wynikiem uaktywnienia nosicielstwa [13]. Okres inkubacji wynosi od 12 godzin do 4

(Mag. ORL, 2011, 37, X, 18–30)

dni, a okres zakaźności kończy się 24 godziny po rozpoczęciu skutecznej antybiotykoterapii. Jeśli nie zastosowano leczenia, okres zakaźności wydłuża się do ok. tygodnia od ustąpienia objawów. Ryzyko przeniesienia zakażenia w kontakcie domowym wynosi ok. 25%, co prowadzi do objawowego zakażenia u ok. 40% z nich, a u pozostałych stwierdza się przejściowy stan nosicielstwa [14]. Najczęściej do zakażenia rodzinnego dochodzi poprzez zawleczenie drobnoustroju przez dziecko, które uległo zakażeniu w przedszkolu lub szkole [15].

Rekomendacja 1

W celu ograniczenia szerzenia się zakażenia, chory na paciorkowcowe zapalenie gardła lub migdałków nie powinien kontaktować się z innymi osobami w przedszkolu, szkole lub w pracy przez okres 24 godz. od zastosowania skutecznego antybiotyku [BII].

ROZPOZNANIE KLINICZNE I PRZEBIEG CHOROBY

Rozpoznanie zapalenia gardła stawia się na podstawie skarg podawanych przez pacjenta, takich jak ból, podrażnienie lub drapanie w okolicy gardła, oraz wyglądu błony śluzowej gardła, która jest obrzęknięta i zaczerwieniona. Inne objawy towarzyszące to katar, kaszel, gorączka i powiększone węzły chłonne. Objawy wirusowego zakażenia zaczynają ustępować samoistnie po 3–4 dniach i u większości chorych znikają w ciągu tygodnia. Objawy nieleczzonego zakażenia spowodowanego przez *S. pyogenes* zwykle trwają 8–10 dni. Ropne powikłania zakażenia bakteryjnego pojawiają się u mniej niż 1% chorych. Są to głównie ropień okołomigdałkowy, ropne zapalenie węzłów chłonnych szyjnych, zapalenie ucha środkowego, zatok przynosowych oraz wyrostka sutkowatego [16].

Do późnych powikłań, głównie gorączki reumatycznej, dochodzi u 0,1–0,3% nieleczonych chorych, u 3% w przypadku zachorowań epidemicznych i u ok. 50% chorych, u których w wywiadzie stwierdzono wcześniejsze przebycie gorączki reumatycznej [17, 18]. W krajach wysoko rozwiniętych gorączka reumatyczna jest rzadkim schorzeniem, jej zapadalność ocenia się na 0,2–1,9/100 000 dzieci w wieku szkolnym [19, 20].

KLINICZNA DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA BAKTERYJNEGO I WIRUSOWEGO ZAPALENIA GARDŁA LUB MIGDAŁKÓW

Wywiad i badanie przedmiotowe charakteryzują się małą swoistością oraz czułością w różnicowaniu etiologii wirusowej i bakteryjnej zapalenia gardła [2, 21, 22]. Zmiany na błonie śluzowej gardła, takie jak wybroczyny, zaczerwienienie lub obrzęk, występują z podobną częstością w obu etiologiach [23]. Celem klinicznej diagnostyki różnicowej jest przede wszystkim ocena prawdopodobieństwa zakażenia paciorkowcowego.

W zależności od wyniku tej oceny podejmowana jest decyzja o postawieniu rozpoznania zakażenia wirusowego i zaniechaniu dalszej diagnostyki albo o wdrożeniu badań mikrobiologicznych, mogących potwierdzić lub wykluczyć zakażenie bakteryjne.

Na podstawie przeglądu 7 badań [2, 24, 25, 26, 27, 28, 29], obejmujących ponad 4000 chorych dzieci i dorosłych, u których dokonano analizy częstości występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych w zapaleniu gardła w zależności od jego etiologii, można wyszczególnić objawy, które bardziej wskazują na zakażenie wirusowe lub bakteryjne (**tab. I**). Należy zaznaczyć, że żaden z wyszczególnionych objawów, jak i ich występowanie w różnych kombinacjach nie pozwalają na rozpoznanie zakażenia paciorkowcowego, a jedynie mogą upoważniać lekarza do rozpoznania zakażenia wirusowego i odstąpienia od dalszej diagnostyki oraz stosowania antybiotyku.

Na podstawie wyników badań różnicujących etiologię wirusową i bakteryjną opracowano trzy skale oceny prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes*: wg Breese [30], skalę Centora zmodyfikowaną przez McIsaaca [22, 31] oraz skalę wg Walsh [29]. Ponieważ skala wg Breese nie pozwala wykluczyć zakażenia paciorkowcowego w grupie osób z niskim ryzykiem i opiera się na liczbie leukocytów we krwi, stąd tylko dwie ostatnie stosowane są w praktyce. Skala Centor/McIsaaca ma zastosowanie zarówno u dorosłych, jak i dzieci, natomiast skala Walsh została zweryfikowana jedynie u dorosłych (**tab. II, III, IV**).

Rekomendacja 2

W celu różnicowania między bakteryjnym i wirusowym zapaleniem gardła lub migdałków, zalecane jest stosowanie skali punktowej opartej na wywiadzie oraz badaniu przedmiotowym [AII].

Ocena kliniczna pozwala na rozpoznanie zakażenia wirusowego gardła lub migdałków [AII].

Zapalenia gardła lub migdałków spowodowanego przez *Streptococcus pyogenes* nie można rozpoznać jedynie na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego [EII].

DIAGNOSTYKA MIKROBIOLOGICZNA

Posiew wymazu z gardła pozostaje złotym standardem w rozpoznawaniu paciorkowcowego zapalenia gardła lub migdałków. Czułość prawidłowo wykonanego wymazu posianego na podłoże agarowe z krwią wynosi 90–95% [32]. Fałszywie ujemne wyniki zdarzają się rzadko i wynikają raczej z niewłaściwego pobrania materiału lub wcześniejszego zastosowania antybiotyku [33, 34]. Sposób pobierania wymazu z gardła opisano poniżej w suplementcie. Odczytywanie wyniku dokonuje się po 18–24 godz. inkubacji, a jeśli wynik jest ujemny, to ponownie po 48 godz. Ze względu na pełną wrażliwość *S. pyogenes* na penicylinę, nie jest konieczne

Tabela I. Różnicowanie etiologii wirusowej i bakteryjnej zapalenia gardła lub migdałków na podstawie badania klinicznego

Etiologia	Dane z wywiadu	Odchylenie w badaniu przedmiotowym
Wirusy	Kaszel Katar Biegunka Bóle mięśniowe	Wydzielina w jamach nosa Zapalenie spojówek Zmienny obraz gardła Nie stwierdza się wysięku i obrzęku migdałków
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Kontakt w ciągu ostatnich 2 tygodni z osobą chorą na paciorkowcowe zapalenie gardła Nagły i ostry początek choroby Gorączka, nudności, wymioty Wiek 5–15 lat	Wysięk i obrzęk błony śluzowej migdałków Powiększone i bolesne węzły chłonne szyjne przednie

Tabela II. Skala punktowa oceny prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes* wg Centora/McIsaaca [22, 31]

Parametr	Liczba punktów
Gorączka >38°C	1
Niewystępowanie kaszlu	1
Powiększone węzły chłonne szyjne przednie	1
Nalot włóknikowy i obrzęk migdałków	1
Wiek 3–14 lat	1
Wiek 15–44 lat	0
Wiek >45 lat	- 1

Tabela III. Prawdopodobieństwo etiologii *S. pyogenes* w zależności od liczby punktów wg skali Centora/McIsaaca [22, 31]

Liczba punktów	Odsetek chorych z potwierdzonym zakażeniem <i>S. pyogenes</i>	Sugerowany sposób postępowania
0	2–3%	Nie wymaga działań
1	4–6%	
2	10–12%	
3	27–28%	Badanie bakteriologiczne: wymaz lub szybki test i w zależności od wyniku decyzja o leczeniu
4	38–63%	Antybiotykoterapia z równoległą diagnostyką bakteriologiczną W przypadku ujemnego wyniku badania bakteriologicznego uzasadnione jest odstawienie antybiotyku

Tabela IV. Skala ryzyka ostrego paciorkowcowego zapalenia gardła wg Walsh [29]

Kategoria ryzyka	Odsetek zakażeń powodowanych przez <i>S. pyogenes</i>	Kryteria włączenia do kategorii, gdy rozpoznano zapalenie gardła
Wysokie	28%	Powiększone węzły chłonne szyjne i wysięk na migdałkach lub Powiększone węzły chłonne szyjne i niedawna ekspozycja na <i>S. pyogenes</i>
Średnie	15%	Kaszel i temperatura ciała >38°C lub Niewystępowanie kaszlu
Niskie	4%	Kaszel i temperatura ciała <38°C

rutynowe wykonywanie antybiogramów. Antybiogram powinien być wykonany, gdy w wywiadzie stwierdzono nadwrażliwość na cefalosporyny lub reakcję nadwrażliwości typu I na jakikolwiek antybiotyk beta-laktamowy. Aby zmniejszyć niepotrzebne koszty badania, lekarz zlecający wymaz z gardła powinien zaznaczyć, że badanie należy wykonać jedynie w kierunku *S. pyogenes*.

Szybkie testy wykrywające antygen *S. pyogenes* opierają się na metodzie immunoenzymatycznej lub tzw. immunooptrycznej i charakteryzują się swoistością przekraczającą 95% oraz czułością w zakresie 70–90% [35, 36, 37, 38]. Zarówno u dorosłych [39], jak i u dzieci [40] czułość testu zdecydowanie zmniejsza się, gdy maleje prawdopodobieństwo zakażenia w ocenie klinicznej. Dla grupy pacjentów z nie więcej niż 2 punktami wg McIsaaca czułość testu wynosi około 73%, a dla pacjentów z 3–4 punktami aż 94% [40].

Rekomendacja 3

Zapalenie gardła lub migdałków o etiologii paciorkowcowej rozpoznaje się na podstawie wyniku badania mikrobiologicznego [AII].

U chorych na ostre zapalenie gardła lub migdałków wykonanie badania mikrobiologicznego (wymaz z gardła lub test na antygen) zaleca się, gdy na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego podejrzewa się zakażenie o etiologii paciorkowcowej. Dotyczy to zwłaszcza chorych, u których stwierdzono powyżej 2 punktów wg Centora/McIsaaca albo wysokie lub średnie ryzyko wg Walsh [AII].

Niewykrycie antygeny *Streptococcus pyogenes* u osób dorosłych nie musi być potwierdzane wynikiem posiewu wymazu z gardła [DII].

Niewykrycie antygeny *Streptococcus pyogenes* u dzieci powinno zostać potwierdzone posiewem wymazu z gardła, jeżeli czułość zastosowanego testu jest mniejsza niż 90% [BII].

ANTYBIOTYKOTERAPIA

Zapalenia gardła i nosogardła są zdecydowanie najczęstszymi schorzeniami, którym towarzyszy nadużywanie antybiotyków. Mimo że wskazania do ich zastosowania występują u mniej niż 15% dorosłych chorych na zapalenie gardła, to ponad 70% otrzymuje antybiotyk [41]. Najczęstszą przyczyną nadużywania antybiotyku jest rezygnacja z przeprowadzenia właściwej procedury diagnostycznej, obawa przed potencjalnymi powikłaniami oraz często źle pojmowane przez lekarza oczekiwania pacjenta [42, 43].

Celem leczenia anginy paciorkowcowej jest eradykacja drobnoustroju [44], zmniejszenie ryzyka powikłań, zmniejszenie zakaźności oraz skrócenie czasu trwania objawów. Skuteczność antybiotykoterapii w zakażeniach gardła o etiologii *S. pyogenes* przedstawia się następująco:

- zmniejszenie ryzyka wystąpienia gorączki reumatycznej o ok. 2/3 w stosunku do powikłań stwierdzonych bez leczenia [45, 46]; skuteczność wykazano jedynie przy stosowaniu penicyliny;
- ostre kłębuszkowe zapalenie nerek – nie wykazano wpływu antybiotyku na częstość występowania tego powikłania [46, 47];
- powikłania ropne szerzące się przez ciągłość – nie wykazano wpływu antybiotyku na zmniejszenie częstości powstawania ropni migdałkowych [48, 49]; wykazano zmniejszenie o 2/3 w stosunku do powikłań stwierdzonych bez antybiotyku, częstości występowania ostrego zapalenia ucha środkowego i do 1/2 ostrego zapalenia jamy nosa i zatok przynosowych [46];
- wykazano skrócenie okresu zakaźności, który wynosi do 24 godzin od podania pierwszej dawki antybiotyku, wobec ok. tygodnia od ustąpienia objawów, gdy nie zastosowano antybiotyku [50, 51];
- ustępowanie objawów – wdrożenie antybiotyku w 2–3 dobie choroby skraca o 1–2 dni czas trwania objawów, takich jak ból gardła, ból głowy i gorączka [44, 46, 50].

W badaniach z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, przewagę antybiotyku nad placebo wykazano jedynie w zapaleniach gardła o potwierdzonej etiologii *S. pyogenes*. Nie wykazano przewagi antybiotykoterapii u pacjentów nawet z wysokim prawdopodobieństwem zakażenia paciorkowcowego w ocenie klinicznej wg skali Centor/McIsaaca [52, 53]. W obszernej metaanalizie dotyczącej skuteczności antybiotyków w zapaleniu gardła zawarto tylko 27 publikacji, gdyż wiele badań należało odrzucić z przyczyn metodologicznych, najczęściej związanych z brakiem randomizacji, podwójnie ślepej próby lub nieprawidłowych kryteriów włączenia do badania [46]. Z poddanych analizie prac 19 na 27 dotyczyło penicylin i tylko pojedyncze innych antybiotyków.

Penicylina spełnia wszystkie najważniejsze kryteria skuteczności w paciorkowcowym zapaleniu gardła:

- 100% wrażliwość *S. pyogenes* [54, 55, 56, 57, 58];
- potwierdzona eradykacja drobnoustroju, do której dochodzi u 70–98% pacjentów [59, 60], a najczęstszą przyczyną niepowodzenia jest nieprzestrzeganie przez chorego zaleceń związanych z koniecznością stosowania penicyliny przez 10 dni, mimo wcześniejszego ustąpienia objawów [61, 62], nosicielstwo *S. pyogenes*, które jest trudniejsze do eradykacji [63, 64] oraz nie w pełni udokumentowany wpływ beta-laktamaz produkowanych przez drobnoustroje bytujące w jamie ustnej [65, 66];
- zapobieganie powikłaniom [44, 45];
- skracanie czasu trwania objawów [45, 49];
- skracanie okresu zakaźności [49, 50].

A ponadto charakteryzuje ją:

- wąski zakres działania przeciwbakteryjnego [67];
- korzystny profil bezpieczeństwa (mało działań niepożądanych) [67];
- niska cena.

Głównym problemem związanym z zastosowaniem penicyliny jest nieprzestrzeganie zleceń lekarskich przez chorego, w szczególności dzieci, wynikającym z konieczności częstego podawania leku i długiego czasu leczenia [61, 62]. Skrócenie czasu leczenia penicyliną doustną poniżej 10 dni prowadzi do zmniejszenia skuteczności eradykacji *S. pyogenes* [68, 69, 70, 71]. W porównaniu z pierwszymi rekomendacjami American Heart Association z 1953 roku [72], zalecającymi dawkowanie doustnej penicyliny 3–4 razy na dobę, pojawiły się wyniki badań, które mogą uzasadniać dawkowanie 2 razy na dobę [73, 74]. Mimo wielu publikacji wskazujących na skuteczność innych antybiotyków, penicylina pozostaje nadal antybiotykiem z wyboru w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła, zarówno wg Światowej Organizacji Zdrowia, jak i Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych [75, 76].

Rekomendacja 4

W leczeniu zapalenia gardła lub migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* należy zastosować fenoksymetylpenicylinę doustnie:

- u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 2-3 mln j.m./dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [AI];
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 100 000-200 000 j.m./kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [AI].

W przypadku złej współpracy chorego lub trudności z przyjmowaniem antybiotyków doustnie zalecane jest podanie domięśniowe benzylpenicyliny benzatynowej [AI]:

- u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 1,2 mln j.m. jednorazowo;
- u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 600 000 j.m. jednorazowo [AI].

Badania dotyczące innych antybiotyków w ostrym paciorkowcowym zapaleniu gardła lub migdałków obejmowały amoksycylinę, cefalosporyny (głównie cefadroksyl) oraz makrolidy. Skuteczność amoksycyliny w porównaniu z penicyliną była oceniana przynajmniej w 7 badaniach klinicznych [77, 78, 79, 80, 81, 82, 83]. W dwóch z nich przy podawaniu amoksycyliny raz na dobę przez 10 dni [80, 83] oraz w dwóch badaniach przy dawkowaniu dwa razy na dobę przez 6 dni [81, 83] uzyskano porównywalną skuteczność eradykacji *S. pyogenes* jak w 10-dniowej kuracji penicyliną. Stosowanie amoksycyliny w małych dawkach stanowi czynnik ryzyka selekcji szczepów pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę [84]. Fakt ten ma szczególne znaczenie, uwzględniając częste nosicielstwo pneumokoków u dzieci, przekraczające w niektórych przedziałach wiekowych 50% [85]. Stosowanie małych dawek amoksycyliny (40 mg/kg/dobę u dzieci i 1,5 g u dorosłych) wystarczających do leczenia zapalenia gardła i do eradykacji jedynie pneumokoków w pełni wrażliwych na penicylinę, selekcjonuje szczepy o wyższych wartościach minimalnych stężeń hamujących dla pneumokoków [86].

Badania dotyczące skuteczności cefalosporyn w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła prowadzono dla cefadroksylu [87, 88, 89, 90], aksetylu cefuroksymu [91, 92], cefprozilu [93], ceftibutenu [94], cefdiniru [95], cefpodoksymu [96] i cefetametetu [97]. Wyniki badań nad cefalosporynami poddano metaanalizie w dwóch pracach [98, 99], w których wykazano ich przewagę nad penicylinami zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i zdolności eradykacyjnej. Jednak sposób przeprowadzenia i wyniki tych metaanaliz należy przyjmować z ostrożnością, przede wszystkim z powodu wyraźnych błędów metodologicznych (wymieszanie badań z randomizacją i podwójnie ślepą próbą z badaniami opisowymi, a także niewłaściwy dobór pacjentów) oraz niejednoznacznych wniosków [100, 101, 102]. W wynikach

badania objętych metaanalizą wyraźnie zaznaczają się różnice w liczbie niepowodzeń eradykacji *S. pyogenes* (0-16%), co prawdopodobnie wynika z tego, że do niektórych badań włączono nosicieli paciorkowców grupy A. Skuteczność eradykacyjna cefadroksylu i penicyliny wynosiła odpowiednio 95% i 94% dla zakażonych *de novo*, natomiast gdy z badania nie usunięto prawdopodobnych nosicieli, skuteczność wynosiła 92% i 73%. W przypadku aksetylu cefuroksymu wykazano również wysoką skuteczność eradykacyjną przy zastosowaniu skróconej, cztero- pięciodniowej kuracji [92, 103, 104, 105]. Należy zaznaczyć, że cefalosporyny II i III generacji mają bardzo szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego, który w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła nie jest potrzebny i zasadny. W wielu badaniach wykazano szczególnie duży, w porównaniu z innymi antybiotykami, wpływ na rozprzestrzenianie pneumokoków o zmniejszonej oporności na penicylinę (PNSP) [106, 107, 108, 109]. Duża zdolność do selekcji PNSP wynika z ich zmniejszonej aktywności wobec tych drobnoustrojów oraz z faktu, że jedna modyfikacja w białku wiążącym penicylinę prowadzi do znacznego wzrostu minimalnych stężeń hamujących dla tej grupy antybiotyków [110]. Niekorzystny wpływ cefalosporyn na rozprzestrzenianie PNSP w szczególności dotyczył cefiksymu, jak również cefakloru, cefprozolu i aksetylu cefuroksymu [106].

Rekomendacja 5

W leczeniu skorygowanym paciorkowcowego zapalenia gardła lub migdałków można zastosować cefadroksyl:

- u chorych ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na penicyliny (z wyjątkiem reakcji typu natychmiastowego) [AII];
 - u nosicieli *Streptococcus pyogenes* [BI].
- Cefadroksyl powinien być stosowany przez 10 dni w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej dla dorosłych i dla dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 1 g, a dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg – 30 mg/kg.

Wykazano skuteczność w eradykacji *S. pyogenes* z nosogardła takich makrolidów, jak erytromycyna [111, 112], klarytromycyna [113, 114] i azytromycyna [115, 116]. Skuteczność azytromycyny jest zależna od zastosowanej dawki. Eradykacja osiągnięta jest po leczeniu 5- lub 3-dniowym przy zastosowaniu większych dawek dobowych, tak aby całkowita dawka azytromycyny wynosiła 60 mg/kg na kurację, stosowanie mniejszych dawek znacząco zmniejsza odsetek eradykacji [117, 118, 119]. Jednakże nie stwierdzono, aby ta grupa antybiotyków zapobiegała gorączce reumatycznej. O ile *S. pyogenes* zachowuje pełną wrażliwość na penicyliny, to wrażliwość na makrolidy jest regionalnie zmienna i wykazuje znaczne wahania w zależności od częstości stosowania tej grupy antybiotyków [120]. Nagłe i bardzo wyraźne zwiększanie oporności na makrolidy, przekraczające

30%, stwierdzano w regionach, w których często były stosowane i po zmniejszeniu zużycia tej grupy leków obserwowano ponowne zwiększenie wrażliwości [121, 122, 123]. W Polsce, wg danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów, w 2005 r. ok. 15% szczepów *S. pyogenes* izolowanych od chorych na zapalenie gardła lub migdałków podniebiennych, było opornych na makrolidy [58]. Około 90% tych szczepów wykazywało oporność typu MLSB, tzn. jednoczesną oporność na wszystkie grupy makrolidów i azalidy, a także linkozamidy i streptograminy. Ze względu na nieprzewidywalną wrażliwość *S. pyogenes* na makrolidy, ich skuteczność w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła powinna być określana na podstawie antybiogramu. Nie wykonano wystarczającej liczby badań z randomizacją, aby zalecać stosowanie w paciorkowcowym zapaleniu gardła innych makrolidów, takich jak roksytromycyna i spiramycyna.

Rekomendacja 6

W paciorkowcowym zapaleniu gardła lub migdałków makrolidy należy rezerwować jedynie dla pacjentów z nadwrażliwością natychmiastową na beta-laktamy [AII].

Ze względu na trudną do przewidzenia antybiotykowrażliwość, zastosowaniu makrolidu w paciorkowcowym zapaleniu gardła lub migdałków powinno towarzyszyć określenie lekooporności na erytromycynę [BII].

Makrolidy w ostrym zapaleniu gardła lub migdałków należy stosować:

- erytromycyna u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 0,2-0,4 g co 6-8 godz., a u dzieci o masie poniżej 40 kg 30-50 mg/kg/dobę w 3-4 dawkach przez 10 dni;
- klarytromycyna u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 250-500 mg co 12 godz., a u dzieci o masie poniżej 40 kg 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach przez 10 dni;
- azytromycyna jedynie u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w jednorazowej dawce dobowej 12 mg/kg przez 5 dni lub 20 mg/kg/dobę przez 3 dni.

NAWROTOWE PACIORKOWCOWE ZAPALENIE GARDŁA LUB MIGDAŁKÓW

Nawrót paciorkowcowego zapalenia gardła lub migdałków występuje u ok. 20-30% dzieci w okresie 3 miesięcy od pierwszego epizodu [124]. Za nawrotowe paciorkowcowe zapalenie gardła lub migdałków uznaje się 3-6 zakażeń w ciągu roku. Przyczyny nawrotu paciorkowcowego zapalenia gardła mogą być następujące [76]:

- zakażenie wirusowe u nosicieli *S. pyogenes*;
- nieskuteczne leczenie poprzedniego epizodu, mimo zastosowania antybiotykoterapii zgodnie z zaleceniami;

- niewłaściwe stosowanie antybiotyku w poprzednim epizodzie;
- nabycie nowego szczepu od osoby z kontaktu np. domowego,

Nieskuteczność penicyliny w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła lub migdałków może wynikać z obecności drobnoustrojów produkujących beta-laktamazy, takich jak *H. influenzae* lub parainfluenzae, *M. catarrhalis* i *S. aureus* [125, 126, 127]. W nawrotowym zapaleniu gardła lub migdałków wykazano również wytwarzanie beta-laktamaz przez florę beztlenową jamy ustnej [128, 129]. W nawracającym paciorkowcowym zapaleniu gardła stwierdzono większą skuteczność niż penicyliny, antybiotyków opornych na działanie beta-laktamaz i w szczególności działających na florę beztlenową: amoksyliny z klawulanianem oraz klindamycyny [129, 130, 131, 132].

Inne przyczyny nieskuteczności penicyliny to zdolność niektórych drobnoustrojów (głównie *M. catarrhalis*), kolonizujących gardło, do nasilania adherencji *S. pyogenes* do komórek nabłonka oraz niekorzystny wpływ penicyliny na naturalną florę bakteryjną gardła, która stanowi barierę ochronną przed zakażeniem *S. pyogenes* [133, 134].

Rekomendacja 7

W nawrocie paciorkowcowego zapalenia gardła lub migdałków w zależności od stwierdzonych przyczyn zalecane są następujące antybiotyki:

- nawrót spowodowany nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich przez pacjenta: benzylpenicylina benzatynowa w jednym wstrzyknięciu domięśniowym u dorosłych i u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 1,2 mln j.m., a u dzieci o masie poniżej 40 kg 600 000 j.m. [AII];
- nawrót spowodowany nieskutecznym leczeniem penicyliną u nosiciela *Streptococcus pyogenes*: cefadroksyl przez 10 dni w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej dla dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 1 g, a dla dzieci o masie poniżej 40 kg 30 mg/kg [AII];
- nawrót bez zidentyfikowanej przyczyny:
 - klindamycyna: u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 300 mg co 8 godz., a u dzieci o masie poniżej 40 kg 20-30 mg/kg/dobę w trzech dawkach przez 10 dni [BI];
 - amoksylicyna z klawulanianem: tak aby dawka amoksylicyny wynosiła u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg 850-1000 mg co 12 godz., a u dzieci o masie poniżej 40 kg 75-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [BII].

TONSILLEKTOMIA

Chirurgiczne usuwanie migdałków należy do najczęściej wykonywanych zabiegów u dzieci, mimo sprzecznych wyników badań określających jego skuteczność. W nawracającym zapaleniu gardła lub migdałków (3–6 infekcji w roku) skuteczność tonsillektomii określają następujące badania lub metaanalizy:

- metaanaliza Cochrane z 1999 roku oceniła skuteczność tonsillektomii w nawracającym lub przewlekłym zapaleniu migdałków. Wyciągnięto następujące wnioski: 1) brak badań z randomizacją u dorosłych, 2) u dzieci wykonano dwa badania z randomizacją, jednakże ze względu na brak jasnych kryteriów włączenia chorych do badania lub brak wystarczających informacji (jedno badanie przedstawione jedynie w formie doniesienia zjazdowego) niemożliwa jest ocena skuteczności tonsillektomii w tym schorzeniu [135]. Metaanaliza opierała się głównie na pracy Paradise i wsp. z 1984 roku [136], w której arbitralnie przyjęto następujące wskazania do wykonania tonsillektomii:

- 7 epizodów zakażenia w ostatnim roku,
- 5 rocznie w ciągu ostatnich 2 lat,
- 3 rocznie w ciągu ostatnich 3 lat

oraz co najmniej jeden z następujących kryteriów:

- wzrost ciepłoty ciała $>38^{\circ}\text{C}$,
- powiększone lub tkliwe węzły chłonne szyjne przednie,
- wysięk lub nalot na migdałkach podniebiennych,
- potwierdzenie zakażenia *S. pyogenes* w badaniu mikrobiologicznym,
- zastosowana antybiotykoterapia w przypadku potwierdzonego lub podejrzanego zakażenia paciorkowcowego;

- kohortowe badanie retrospektywne u 290 dzieci z co najmniej 3 epizodami paciorkowcowego zapalenia gardła wykazało, że u dzieci, u których nie wykonano tonsillektomii, nawrót paciorkowcowego zapalenia gardła następował 3 razy częściej i szybciej [137];

- w badaniu z randomizacją obejmującym 328 dzieci z nawracającym zapaleniem gardła lub migdałków o mniejszej częstości (≥ 3 epizody w roku) i intensywności objawów, nie wykazano na tyle istotnej przewagi tonsillektomii, aby przeważała ona nad ryzykiem związanym z wykonaniem tego zabiegu (powikłania, głównie krwotoczne, wystąpiły u 7,9% pacjentów) i kosztami [138]; badaniu poddano również dzieci z zapaleniem gardła i migdałków o innych przyczynach niż zakażenie *S. pyogenes*;

- w badaniu z randomizacją u 70 dorosłych z co najmniej 3 epizodami paciorkowcowego zapalenia gardła w ciągu 6 miesięcy lub 4 w ciągu roku wykazano nawrót choroby u 8 z 34 leczonych zachowawczo vs 1 z 36, u których wykonano tonsillektomię; ze względu na małą liczbę pacjentów oraz jedynie półroczny okres obserwacji po tonsillektomii wyniki badań wymagają potwierdzenia [139];

- trzy badania obserwacyjne sugerowały korzystny wpływ tonsillektomii na ogólny rozwój dziecka z nawrotowym zapaleniem migdałków, w szczególności u pacjentów ze znacznym przerostem migdałków [140, 141, 142].

Rekomendacja 8

Wskazania do tonsillektomii, której celem jest zapobieganie nawrotom paciorkowcowego zapalenia gardła lub migdałków u dzieci, nie zostały jasno określone. Korzyści z tonsillektomii prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi i kosztami związanymi z wykonaniem tego zabiegu u dzieci z ciężkimi postaciami nawracającego paciorkowcowego zapalenia gardła lub migdałków [CII].

Ciężka postać nawracającego paciorkowcowego zapalenia gardła lub migdałków jest definiowana jako: 7 epizodów zakażenia w ostatnim roku lub 5 rocznie w ciągu ostatnich 2 lat, albo 3 rocznie w ciągu ostatnich 3 lat oraz stwierdzenie jednego z następujących kryteriów:

- wzrost ciepłoty ciała powyżej 38°C;
- powiększone lub tkliwe węzły chłonne szyjne przednie;
- wysięk lub nalot na migdałkach podniebiennych;
- potwierdzenie zakażenia *Streptococcus pyogenes* w badaniu mikrobiologicznym;
- przebyta antybiotykoterapia w przypadku potwierdzonego lub podejrzanego zakażenia paciorkowcowego.

W łagodniejszych postaciach nawracającego paciorkowcowego zapalenia gardła lub migdałków u dzieci ze względu na niejednoznaczne wyniki badań nie sformułowano zaleceń.

U dorosłych z nawracającymi zapaleniami gardła lub migdałków brak jest wystarczających danych, aby sformułować zalecenia.

- braki w wykształceniu lekarzy;
- brak odpowiedniego nadzoru właściwej ordynacji leków.

Skuteczność racjonalizacji przepisywania antybiotyków w zapaleniu gardła potwierdzono dla następujących działań:

- staranna ocena kliniczna, której celem jest różnicowanie etiologii wirusowej i bakteryjnej zakażenia oraz identyfikacja wskazań do wykonania badania bakteriologicznego;
- ograniczenie zlecenia antybiotyku bez potwierdzenia etiologii paciorkowcowego zapalenia gardła do wyjątkowych sytuacji klinicznych, takich jak np. ciężko chore dziecko z objawami toksemii. Wdrożenie leczenia do 9 dni od pierwszych objawów nadal skutecznie zapobiega gorączce reumatycznej [144]; czas oczekiwania na wynik badania mikrobiologicznego wynosi 24–48 godz., jeżeli nie jest konieczne wykonanie antybiogramu, pacjent może zrealizować receptę na antybiotyk po telefonicznym uzyskaniu informacji o wyniku badania;
- wpływając na oczekiwania pacjenta.

Wykazano, że antybiotyk często jest zlecany, aby sprostać oczekiwaniom pacjenta [145], w szczególności rodziców chorego dziecka. Stwierdzono jednak, że lekarz nie zawsze prawidłowo interpretuje oczekiwania pacjenta [146] i chory w rzeczywistości nie oczekuje przepisania antybiotyku, tylko chce być traktowany poważnie i chciałby uzyskać odpowiednie wyjaśnienia. W takiej sytuacji rozmowa określająca różnice między zakażeniem wirusowym a bakteryjnym przynosi efekty. Warto zaznaczyć, że oczekiwania pacjenta wynikają często z wcześniejszych kontaktów z lekarzem i powstaniu złych nawyków kojarzenia objawów zakażenia dróg oddechowych z koniecznością zapisania antybiotyku w każdym przypadku [147]. Nie potwierdzono również słuszności obaw lekarza, że nieprzepisanie antybiotyku spowoduje poszukiwanie przez pacjenta innego lekarza [147].

STRATEGIE RACJONALIZACJI STOSOWANIA ANTYBIOTYKÓW W ZAPALENIU GARDŁA LUB MIGDAŁKÓW

Mimo że 85–90% zapaleń gardła lub migdałków powodują wirusy, to ponad 70% pacjentów trafiających do lekarza z powodu tego zakażenia otrzymuje antybiotyk [143]. Nadużywanie antybiotyków w tego typu zakażeniach układu oddechowego prowadzi w sposób coraz bardziej zauważalny do zwiększania się udziału w zakażeniach bakterii wielolekoopornych.

Najważniejsze powody, dla których antybiotyki są nadużywane w zapaleniu gardła lub migdałków, to:

- obawa przed powikłaniami;
- ograniczone możliwości diagnostyczne;
- oczekiwania pacjenta lub jego rodziców;
- system opieki zdrowotnej prowadzący w leczeniu otwartym do dysproporcji w refundacji procesów diagnostycznych i terapeutycznych;

SUPLEMENT

WYMAZ Z GARDŁA

– INTERPRETACJA KLINICZNA WYNIKU I ASPEKTY TECHNICZNE

Nosicielstwo w gardle drobnoustrojów chorobotwórczych

- Nosicielstwo *S. aureus* w gardle:
 - jest stwierdzane u 10–40% zdrowej populacji [148, 149];
 - w okresach infekcji wirusowych górnych dróg oddechowych może nawet przekraczać 40% [150];
 - nie powinno być leczone;
 - w wyjątkowych sytuacjach, np. przed zabiegami kardiochirurgicznymi, można podjąć próbę eradykacji nosicielstwa jako profilaktykę zakażeń okołoperacyjnych.

b. Inne drobnoustroje chorobotwórcze, które mogą być stwierdzone jako nosicielstwo w nosogardle:

- *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis*;
- Nosicielstwo tych drobnoustrojów jest stwierdzane z częstością zależną od wieku, pory roku, a także od tego, czy dziecko uczęszcza do żłobka lub przedszkola [151];
- Częstość nosicielstwa [152]:
S. pneumoniae 4–56%
H. influenzae 12–69%
M. catarrhalis 4–42%;
- Podobnie jak dla *S. aureus* brak jest doniesień, aby te drobnoustroje powodowały ostre zapalenie gardła lub migdałków;
- Nosicielstwo powodowane przez te drobnoustroje nie powinno być leczone.

Cel wykonywania wymazu z gardła

Celem głównym wymazu z gardła jest różnicowanie zakażenia wirusowego od zakażenia powodowanego przez *S. pyogenes*; w tej sytuacji badanie powinno być zlecane z zaznaczeniem, że ma być wykonane w kierunku *S. pyogenes*, co spowoduje obniżenie kosztów i zdecydowanie szybsze wydanie wyniku (zwykle już następnego dnia). W szczególnych sytuacjach wymaz z gardła jest zlecany jako diagnostyka zakażenia o innej etiologii, np. wymaz z gardła w kierunku błonicy, *Arcanobacterium haemolyticum* lub anginy Plaut-Vincenta (tylko preparat); w interpretacji wyniku należy zwrócić uwagę, że inne wyhodowane drobnoustroje mogą stanowić jedynie przejaw przejściowego nosicielstwa, a nie przyczynę zapalenia gardła.

Wskazania do wykonania wymazu z gardła lub migdałków w celu identyfikacji *Streptococcus pyogenes*

Wymaz z gardła w kierunku *Streptococcus pyogenes* jest zlecany, gdy po przeprowadzeniu wywiadu i badania przedmiotowego lekarz stwierdza ≥ 2 punkty wg skali Centor/McIsaac albo wysokie lub średnie ryzyko wg Walsh.

Wartość diagnostyczna wymazu z gardła w rozpoznaniu zapalenia gardła lub migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes*:

- Swoistość $>95\%$;
- Czułość testu $>90\%$;
- Czułość badania jest zależna od sposobu pobrania materiału, jego przesyłania i postępowania diagnostycznego w laboratorium.

Sposób wykonania wymazu z gardła [153]

Przytrzymać szpatułką język w celu uwidocznienia miejsca pobrania materiału.

Zdecydowanym, kolistym, uciskającym ruchem pobrać jałową wymazówką materiał z powierzchni migdałków i łuków podniebiennych. W przypadku suchych błon śluzowych wacik można zwilżyć jałowym roztworem 0,9% NaCl.

Z migdałków należy pobierać jedną wymazówką materiał z miejsc zmienionych zapalnie, z nalotów, a także wydzielinę.

Należy pamiętać, aby nie dotknąć języka lub języczka i nie zanieczyścić wymazówki śliną.

Wymazówkę z pobranym materiałem należy umieścić w jałowej probówce bądź w podłożu transportowym, jeśli czas przekazania do laboratorium wynosi ≥ 3 godz. Materiał należy dostarczyć do laboratorium mikrobiologicznego w możliwie jak najkrótszym czasie. Nie należy przekroczyć 72 godz. od momentu pobrania. Podłoża transportowe nie wymagają szczególnych warunków temperaturowych (transport w temp. 8–20°C). Nie należy umieszczać wymazówki w lodówce ani zamrażać.

Skierowanie na badanie mikrobiologiczne

Na skierowaniu należy zawrzeć informacje o rodzaju badania:

- wymaz z gardła w kierunku *S. pyogenes*;
- wymaz z gardła w kierunku innych drobnoustrojów;
- informację, czy należy wykonać antybiogram, który jest potrzebny w przypadku wyhodowania *S. pyogenes*, gdy pacjent nie może być leczony penicyliną (w wywiadzie reakcja uczuleniowa typu I lub III) oraz cefalosporynami (w wywiadzie reakcja uczuleniowa typu I).

Wykonanie badania mikrobiologicznego wymazu z gardła w kierunku *Streptococcus pyogenes* i innych paciorkowców beta-hemolizujących [153]

Wymazówką, którą pobierano materiał, nanieść go na górną część powierzchni podłoża agarowego z dodatkiem krwi baraniej (Columbia Agar + 5% krwi baraniej). Podłoże powinno być ogrzane do temperatury pokojowej. Wymazówkę należy obracać ruchem rotacyjnym celem dokładnego przeniesienia materiału na płytkę.

Następnie materiał należy posiać redukcyjnie na całej powierzchni podłoża za pomocą jałowej ezy, kilkakrotnie wkluwając eżę w podłoże.

Posianą i odpowiednio opisaną (zgodnie ze standardami laboratorium) płytkę należy umieścić denkiem do góry w cieplarni w atmosferze 5–10% CO₂, w temp. 35–37°C na okres 18–24 godzin.

Po 18–24 godzinach inkubacji płytkę należy wyjąć z cieplarki i dokonać oceny uzyskanego wzrostu. Należy poszukiwać kolonii otoczonych strefą β -hemolizy. Szczególnie wyraźnie hemolizę można zaobserwować w miejscach wklucia materiału w podłoże.

W sytuacji, gdy brak jakiegokolwiek wzrostu kolonii bakteryjnych na podłożu agarowym, płytkę należy umieścić ponownie w cieplarni na okres kolejnych 18–24 godz. i dokonać ponownej oceny wzrostu.

Jeśli charakterystyczne dla *S. pyogenes* kolonie otoczone szeroką strefą β -hemolizy występują w postaci pojedynczych, dobrze widocznych kolonii, należy wykonać test lateksowy wykrywający antygen grupy A charakterystyczny dla *S. pyogenes*.

UWAGA! Jeśli dysponujemy testem lateksowym do określenia grup A, B, C, G i F, należy badanie wykonać kompleksowo, tzn. ze wszystkimi surowicami.

Gdy konieczne jest uzyskanie czystej hodowli kolonii otoczonych strefą β -hemolizy, należy wytypować nową kolonię przesiadając jałową eszłą na powierzchnię nowej płytki z podłożem agarowym z 5% krwi baraniej i inkubować denkiem do góry w cieplarni w atmosferze 5–10% CO₂, temp. 35–37°C przez 18–24 godz. Po upływie tego czasu należy przeprowadzić oznaczenie antygeny grupowego dla *S. pyogenes*. Uzyskana hodowla bakteryjna posłuży do wykonania testu wrażliwości, jeśli jest wymagany.

Uwagi praktyczne

Ponad 90% wyników można wydać następnego dnia, podając: 1) stwierdzono lub 2) nie stwierdzono paciorkowców beta-hemolizujących. Wykonanie antybiogramu jest konieczne, gdy pacjent nie może otrzymywać penicyliny oraz cefalosporyny. W tym przypadku nastawiany jest krążek z klindamycyną i erytromycyną w celu wykrycia fenotypu oporności.

Aby przekonać lekarzy do zlecenia wymazu z gardła, mikrobiolog powinien wspólnie ze zlecającymi lekarzami ustalić:

- Cel badania – na skierowaniu powinna być zawarta adnotacja, że badanie jest wykonywane jedynie w kierunku *S. pyogenes*.
- Czy potrzebne jest wykonanie antybiogramu – chorzy z nadwrażliwością na penicylinę i cefalosporyny.
- Czas wykonania badania – wynik zwykle może być wydany następnego dnia.
- Koszt badania – w zdecydowanej większości przypadków sprowadzać się będzie do kosztów podłoża (ok. 3 zł) i kosztów pracy; ponieważ badanie jest istotne dla racjonalizacji stosowania antybiotyków, należy uwzględnić koszt kuracji antybiotykami, negatywne działanie antybiotyku, zwłaszcza o szerokim spektrum, na florę organizmu pacjenta oraz możliwość działań niepożądanych. ●

PIŚMIENNICTWO

1. Poses R., Cebul R., Collins M., Fager S.: The accuracy of experienced physician in probability estimates for patients with the sore throats: implications of decision making. *JAMA* 1985;254:925-9.
2. Komaroff A., Pass T., Aronson M., et al.: The prediction of streptococcal pharyngitis in adults. *J Gen Intern Med* 1986;1:1-7.
3. Gwaltney J., Bisno A.: Pharyngitis. In: Principles and practice of infectious diseases. Mandell G., Bennett J., Dolin R. eds. 5th ed. Vol 1. Churchill Livingstone, 2000 pp. 656-62.
4. Meier F., Centor R., Graham L., et al.: Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C Streptococci. *Arch Intern Med* 1990;150:825-9.
5. Martin M., Karpathios T., Drakonaki S., et al.: Arcanobacterium hemolyticum in children with presumed streptococcal pharyngotonsillitis or scarlet fever. *J Pediatr* 1992;121:735-7.
6. Mackenzie A., Fuite L., Chan F., et al.: Incidence of Arcanobacterium (*Corynebacterium*) haemolyticum during a 2 year study in Ottawa. *Clin Infect Dis* 1995;21:177-81.
7. Armstrong G., Pinner R.: Outpatient visits for infectious diseases in the United States, 1980 through 1996. *Arch Intern Med* 1999;104:911-7.
8. Carapetis J., Steer A., Mulholland E., et al.: The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-94.
9. Gwaltney J., Hendley J.: Rhinovirus transmission: one if by air, two if by hand. *Am J Epidemiol* 1978;107:357-61.
10. Monto A.: Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112(Suppl. 6A):4S-12S.
11. Hendley J., Gwaltney J., Jordan W.: Rhinovirus infections in an industrial population IV. Infections within families of employees during two fall peaks of respiratory illness. *Am J Epidemiol* 1969;89:184-96.
12. Gunnarsson R., Holm S., Soderstrom M.: The prevalence of beta-hemolytic streptococci in throat specimens from healthy children and adults: implications for clinical value of throat cultures. *Scand J Prim Health Care* 1997;15:149-55.
13. Rammelkamp Ch., Mortimer E., Wolinsky E.: Transmission of streptococcal and staphylococcal infections. *Ann Intern Med* 1964;60:753-78.
14. Kiska D., Thiede B., Caracciolo J., et al.: Invasive group A streptococcal infections in North Carolina: epidemiology, clinical features, and genetic, and serotype analysis of causative organisms. *J Infect Dis* 1997;176:992-1000.
15. Wannmaker L.: Epidemiology of streptococcal infections. In: Streptococcal infections. McCarty M., ed. New York, Columbia University Press. 1954 pp. 157-75.
16. Dajani A., Taubert K., Ferrieri P., et al.: Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics* 1995;96:758-64.
17. Siegel A., Johnson E., Stollerman G.: Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *N Engl J Med* 1961;265:559-65.
18. Rammelkamp C., Denny F., Wannmaker L.: Studies on the epidemiology of the rheumatic fever in the armed service. In: Rheumatic fever. Thomas L. ed. Minneapolis, University of Minnesota Press. 1952 pp. 72-89.
19. Leiner S.: Surveillance for rheumatic fever. *N Engl J Med* 1996;334:273-74.
20. Olivier C.: Rheumatic fever – is it still a problem? *J Antimicrobiol Chemother* 2000;45:13-21.
21. Ebell M., Smith M., Barry H., et al.: The rational clinical examination: does this patient have strep throat? *JAMA* 2000;284:2912-8.
22. Centor R., Whitherspoon J., Dalton H., et al.: The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1:239-46.
23. Schwartz R., Gerber M.: Pharyngeal findings of group A Streptococcal pharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:927-8.
24. Steinhoff M., Khalek M., Khallaf N., et al.: Effectiveness of clinical guidelines for the presumptive treatment of streptococcal pharyngitis in Egyptian children. *Lancet* 1997;350:918-21.
25. Crawford G., Brancato F., Holmestrom K.: Streptococcal pharyngitis: diagnosis by Gram stain. *Ann Intern Med* 1979; 90: 293-7.
26. Kaplan E., Top F., Dudding B., et al.: Diagnosis of streptococcal pharyngitis: differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child. *J Infect Dis* 1971; 123:490-501.
27. McIsaac W., White D., Tannenbaum D., et al.: A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998;158:75-83.
28. Red B., Huck W., French T.: Diagnosis of group A beta-hemolytic streptococcus using clinical scoring criteria – directing 123 group A streptococcal test and culture. *Arch Intern Med* 1990;150:1727-32.
29. Walsh B., Bookheim W., Johnson R., et al.: Recognition of streptococcal pharyngitis in adults. *Arch Intern Med* 1975; 135:1493-7.
30. Breese B.: A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1977;101:514-7.

31. McIsaac W. Goel V., To T., et al.: The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ* 2000;163:811-5.
32. Geber M.: Comparison of throat cultures and rapid strep test for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:820-4.
33. Kellogg J.: Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits. *J Clin Microbiol* 1990;28:165-9.
34. Shulman S., Tanz R., Gerber M.: Streptococcal pharyngitis. In: *Streptococcal infections*. Stevens D., Kaplan E. eds. New York, Oxford University Press 2000 pp. 76-101.
35. Hart A., Buck S., Morgan S., et al.: A comparison of the Bio-Star Strep A OIA rapid antigen assay, group A S=selective Strep Agar (ssA), and ToddHewitt broth cultures for the detection of group A Streptococcus in an outpatient family practice setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:139-45.
36. Laubscher B., Melle G., Dreyfuss N., et al.: Evaluation of a new immunologic test kit for rapid detection of group A streptococci, the Abbott TestPack Stre A Plus. *J Clin Microbiol* 1995;33:260-1.
37. Schwartz R.: Evaluation of rapid streptococcal detection tests. *Pediatr Infect Dis* 1997;16:1099-100.
38. Humair J., Revaz S., Bovier P., et al.: Management of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Arch Intern Med* 2006;166:640-4.
39. DiMatteo L., Lowenstein S., Brimhall B., et al.: The relationship between the clinical features of pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen test: evidence spectrum bias. *Ann Emerg Med* 2001;38:848-52.
40. Edmonson M., Farwell K.: Relationship between the clinical likelihood of group A streptococcal pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen detection test in a pediatric practice. *Pediatrics* 2005;115:280-5.
41. Gonzales R., Steiner J., Sande M.: Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997;278:901-4.
42. Butler C., Rollnick S., Pill R., et al.: Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners and patients perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 1998;317:637-42.
43. Mangione-Smith R., McGlynn E., Elliott M., et al.: The relationship between perceived parenteral expectations and pediatrician antimicrobial prescribing behavior. *Pediatrics* 1999;103:711-8.
44. Ball P., Baquero F., Cars O., et al.: Consensus group on resistance and prescribing in respiratory tract infection. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrobiol Chemother* 2002;49:31-40.
45. Denny F., Wannamaker L., Brink W., et al.: Prevention of rheumatic fever. Treatment of the preceding streptococci infection. *JAMA* 1950;143:151-3.
46. Del Mar C., Glasziou P., Spinks A.: Antibiotics for sore throat. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2004, Issue 2 CD000023.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub2.
47. Goslings W., Valkenburg H., Bots A., et al.: Attack rates of streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and glomerulonephritis in the general population. *N Engl J Med* 1963;268:687-94.
48. Little P., Williamson I.: Sore throat management in general practice. *Fam Pract* 1996;13:317-21.
49. Webb K., Needham C., Kurtz S.: Use of a high sensitivity rapid strep test without culture confirmation of negative results: 2 year's experience. *J Fam Pract* 2000;49:34-8.
50. Randolph M., Gerber M., DeMeo K., Wright L.: Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;106:750-875.
51. Krober M., Bass J., Michels G.: Streptococcal pharyngitis. Placebocontrolled double blinded evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985;253:1271-4.
52. Zwart S., Rovers M., Melker R., et al.: Penicillin for acute sore throat in children: randomised double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324-9.
53. Dagnelie C., Graff Y., Melker R., et al.: Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized doubleblind placebocontrolled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589-93.
54. Kaplan E., Johnson D., Del Rosario M., et al.: Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1069-72.
55. Coonan K., Kaplan E.: In vitro susceptibility of recent North America group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:630-5.
56. Biedenbach D., Stephen J., Jones R.: Antimicrobial susceptibility profile among beta-hemolytic *Streptococcus* sp. collected in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program North America, 2001. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46:291-4.
57. Canton R., Loza E., Morosini M., et al.: Antimicrobial resistance amongst isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* PROTEKT antimicrobial surveillance programme during 1999-2000. *J Antimicrob Chemother* 2002;50 (Suppl. 1):9-24.
58. Hryniewicz W., Kadłubowski M., Skoczyńska A.: Dane Krajo-wego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2006.
59. Markowitz M., Gerber M., Kaplan E.: Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: reports of penicillin's demise are premature. *J Pediatr* 1993;123:679-85.
60. Adam D., Scholtz H., Helmerking M.: Short course antibiotic treatment of 4782 culture proven cases of Group A Streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. *J Infect Dis* 2000;182:509-16.
61. Bergman A., Werner R.: Failure of children to receive penicillin by mouth. *N Engl J Med* 1963;268:1334-8.
62. Pichichero M., Hoeger W., Marsocci S., et al.: Variables influencing penicillin treatment outcome in streptococcal tonsillopharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:565-70.
63. Kaplan E., Gastanaduy A., Huwe B.: The role of the carrier in treatment failures after antibiotic therapy of group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med* 1981;98:326-35.
64. Gerber M., Tantz R., Kabat W., et al.: Potential mechanisms for failure to eradicate Group A Streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999;104:911-7.
65. Kuhn S., Preiksaitis J., Tyrrell T., et al.: Evaluation of potential factors contributing to microbiological treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Can J Infect Dis* 2001;12:33-9.
66. Roos K., Grahn E., Holm S.: Evaluation of beta-lactamase activity and microbial interference in treatment failure of acute streptococcal tonsillitis. *Scand J Infect Dis* 1986;18:313-9.
67. Kucers A., Crowe S., Grayson M.L., et al.: The use of the antibiotics. Butterworth-Heinemann 1997.
68. Schwartz R., Wientzen J., Pedreira E., et al.: Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis. A randomized trial of seven vs. ten days. *JAMA* 1981;246:1790-5.
69. Stromberg A., Schwan A., Cars O.: Five versus ten days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil. *Scand J Infect Dis* 1988;20:37-46.
70. Zwart S., Sachs A., Gijs H., et al.: Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000;320:150-4.
71. Falagas ME., Vouloumanou EK., Matthaiou DK., et al.: Effectiveness and safety of shortcourse vs longcourse antibiotic therapy for group a beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: a metaanalysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:880-9.
72. Breese B., Bellows M., Fischel E., et al.: Prevention of rheumatic fever. *Circulation* 1953;7:316-9.
73. Kaufhold A. Pharyngitis Study Group. Randomized evaluation of benzathine penicillin V twice daily versus potassium penicillin V three times daily in the treatment of group A streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:92-8.

74. Gerber M., Spadaccini L., Wright L., et al.: Twice daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1985;139:1145-8.
75. Report of WHO Expert Consultation: Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva 2004.
76. Bisno A., Gerber M., Gwaltney J., et al.: IDSA Practice guidelines for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.
77. Stillerman M., Isenberg H., Facklam R.: Treatment of pharyngitis associated with group A streptococcus: comparison of amoxicillin and potassium phenoxymethyl penicillin. *J Infect Dis* 1974;129(Suppl.):S169-77.
78. Breese B., Disney F., Talpey W., et al.: Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *J Infect Dis* 1974;129(Suppl.):S178-80.
79. Shvartzman P., Tabenkin H., Rosentzwaig A., et al.: Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *BJM* 1993;306:1170-2.
80. Feder H., Gerber M., Randolph M., et al.: Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999;103:47-51.
81. Peyramond D., Portier H., Geslin P., et al.: 6day amoxicillin versus 10day penicillin V for group A betahaemolytic streptococcal acute tonsillitis in adults: a French Multicenter, Open Label, Randomized Study. *Scan J Infect Dis* 1996;28:497-501.
82. Cohen R., Levy C., Doit C., et al.: Six day amoxicillin vs ten days penicillin V therapy for Group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:678-82.
83. Lennon D., Farrell E., Martin D., et al.: Once daily amoxicillin versus twice daily penicillin V in group A betahemolytic streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child* 2008;93:474-8.
84. Guillemont D., Carbon C., Balkau B., et al.: Low dosage and long treatment duration of betalactam. Risk factor for carriage of penicillinresistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279:365-70.
85. Bogaert D., Groot R., Hermans P.: *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54.
86. Dagan R., Klugman K., Craig W., et al.: Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:129-40.
87. Ginsburg C., McCracken G., Steinberg J., et al.: A controlled comparative study of penicillin V and cefadroxil therapy of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *J Int Med Res* 1980;8:82-6.
88. Gerber M., Randolph M., Chanatry J., et al.: Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil. *J Pediatr* 1986;108:531-7.
89. Pichichero M., Disney F., Aronovitz G., et al.: Randomized, singleblind evaluation of cefadroxil and phenoxymethyl penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Antimicrobiol Agents Chemother* 1987;31:903-6.
90. Holm S., Roos K., Stromberg A.: A randomized study of treatment of streptococcal pharyngotonsillitis with cefadroxil or phenoxymethylpenicillin (penicillin V). *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(Suppl. 10):S68-71.
91. Pichichero M., Disney F., Aronovitz G., et al.: A multicenter, randomized, single blind evaluation of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr* 1987;26:453-8.
92. Mehra S., van Moerkerke M., Welck J., et al.: Short course therapy with cefuroxime axetil for group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatr J Infect Dis* 1998;17:452-7.
93. McCarty J.: Comparative efficacy and safety of cefprozil versus penicillin, cefaclor and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis and tonsillitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:846-50.
94. Pichichero M., Mclinn S., Gooch W., et al.: Cefitibuten vs. penicillin V in group A betahemolytic streptococcal pharyngitis. Members of the Cefitibuten Pharyngitis International Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(Suppl. 7):S102-7.
95. Nemeth M., Gooch W., Hedrick J., et al.: Comparison of cefdinir and penicillin for the treatment of pediatric streptococcal pharyngitis. *Clin Ther* 1999;21:1525-32.
96. Pichichero M., Gooch M., Rodriguez W., et al.: Effective short course treatment of acute group A betahemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. Ten days of penicillin V vs 5 days or 10 days of cefpodoxime therapy in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1053-60.
97. Ramet J., Pierard D., Vanderberghe P., et al.: Comparative study of cefetamet pivoxil and penicillin V in the treatment of group A betahemolytic streptococcal pharyngitis. *Chemotherapy* 1992;38(Suppl. 2):33-7.
98. Pichichero M., Margolis P.: A comparison of cephalosporins and penicillin in the treatment of group A betahemolytic streptococcal pharyngitis: a metaanalysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:275-81.
99. Casey J., Pichichero M.: Metaanalysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004;113:866-82.
100. Shulman S., Gerber M., Tanz R., et al.: Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1-7.
101. Bisno A.: Are cephalosporins superior to penicillin for treatment of acute streptococcal pharyngitis? *Clin Infect Dis* 2004;38:1535-7.
102. Shulman S., Gerber M.: So what's wrong with penicillin for strep throat. *Pediatrics* 2004;113:1816-9.
103. Gehanno P., Chichie D.: Tonsillopharyngitis: evaluation of short term treatment with cefuroxime axetil versus standard 10day penicillin V therapy. *Br J Clin Pract* 1995;49:28-32.
104. Aujard Y., Boucot I., Brahimi N., et al.: Comparative efficacy and safety of four-day cefuroxime axetil and ten day penicillin treatment of group A betahemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:295-300.
105. Adam D., Scholz H., Helmerking M.: Comparison of short course (5 day) cefuroxime axetil with a standard 10 day oral penicillin V regimen in the treatment of tonsillopharyngitis. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(Suppl.):23-30.
106. Thorburn Ch., Knott S., Edwards D.: In vitro activities of oral betalactams at concentrations achieved in humans against penicillinsusceptible and resistant pneumococci and potential to select resistance. *Antimicrob Agent Chemother* 1998;42:1973-9.
107. Goldsmith C., Moore J., Murphy P.: Prevalence of antibiotic resistance in pneumococci is higher in Northern Ireland. *BMJ* 1996;313:820.
108. Samore M., Lipsitch M., Alder C.: Mechanisms by which antibiotics promote dissemination of resistant pneumococci in human populations. *Am J Epidemiol* 2005;163:160-70.
109. Goldstein F.W.: Penicillinresistant *Streptococcus pneumoniae* selection by betalactam and non betalactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:141-4.
110. Sifaoui F., Kitzis M., Gutamann I.: In vitro selection of one step mutants of *Streptococcus pneumoniae* resistant to different oral betalactams antibiotics is associated with alterations of PBP 2x. *Antimicrob Agent Chemother* 1996;40:152-6.
111. Ginsburg C., McCracken G., Crow S., et al.: Erythromycin therapy for group A streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1984;138:536-9.
112. Hovi T., Svahn T., Valtonen V.: Twice a day regimen of erythromycin base is effective in the treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Scand J Infect Dis* 1987;19:661-6.
113. Still J., Hubbard W., Poole J., et al.: Comparison of clarithromycin and penicillin suspensions in the treatment of children with streptococcal pharyngitis and review of currently available alternative antibiotic therapies. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(Suppl. 3):134-41.
114. Stein G.: Comparative study of clarithromycin and penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:949-53.
115. Schaad U., Kellerhals P., Altwegg M.: The Swiss Pharyngitis Study Group. Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:304-8.

116. O'Doherty B., Paediatric Azithromycin Study Group: Azithromycin versus penicillin V in the treatment of paediatric patients with acute streptococcal pharyngitis/tonsillitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:718-24.
117. Pacifico L., Scopetti F., Ranucci A., et al.: Comparative safety and efficacy of 3day azithromycin and 10 day penicillin V treatment of group A betahemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrob Agent Chemother* 1996;40:1005-9.
118. Cohen R., Reinert P., de la Rocque F., et al.: Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:297-303.
119. Cohen R.: Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl. 2):S129-34.
120. Freeman A., Schulman S.: Macrolide resistance in group A streptococcus. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1158-1160.
121. Nakae M., Murai T., Kaneko Y., et al.: Drug resistance in *Streptococcus pyogenes* isolated in Japan. *Antimicrob Agent Chemother* 1977;12:427-28.
122. Seppala H., Klaukka T., Lehtonen R., et al.: Outpatient use of erythromycin: link to increased erythromycin resistance in group A streptococci. *Clin Infect Dis* 1995;21:1378-85.
123. Bass J., Weisse M., Plymyer M., et al.: Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:67-71.
124. Pichichero M.E., Green J.L., Francis A.B., et al.: Recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:809-15.
125. Pichichero M.E., Casey J.R.: Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:851-7.
126. Brook I.: The role of β lactamaseproducing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. *Rev Infect Dis* 1984;6:601-7.
127. Brook I.: Role of β lactamaseproducing bacteria in the failure of penicillin to eradicate group A streptococci. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:491-5.
128. Brook I., Yocum P., Friedman E.M.: Aerobic and anaerobic bacteria in tonsils of children with recurrent tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90:261-3.
129. Brook I., Hirokawa R.: Treatment of patients with a history of recurrent tonsillitis due to group A betahemolytic streptococci: a prospective randomized study comparing penicillin, erythromycin and clindamycin. *Clin Pediatr* 1985;24:331-6.
130. Kaplan E.L., Johnson D.R.: Eradication of group A streptococci from the upper respiratory tract by amoxicillin with clavulanate after oral penicillin V treatment failure. *J Pediatr* 1988;113:400-3.
131. Foote P.A. Jr, Brook J.: Penicillin and clindamycin therapy in recurrent tonsillitis. Effect on microbial flora. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;7:856-9.
132. Orling A., Stjernquist-Desatnik A., Schalen C., Kanmme C.: Clindamycin in persisting streptococcal pharyngotonsillitis after penicillin treatment. *Scand J Infect Dis* 1994;26:535-41.
133. Lafontaine E.R., Wall D., Vanlerberg S.L., et al.: *Moraxella catarrhalis* coaggregates with *Streptococcus pyogenes* and modulates interactions of *S. pyogenes* with human epithelial cells. *Infect Immun* 2004;72:6689-93.
134. Roos K., Holm S.E., Grahn-Hakansson E., Lagergren L.: Recolonization with selected alphastreptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis – a randomized placebocontrolled multicentre study. *Scand J Infect Dis* 1996;28:459-62.
135. Burton M., Towler B., Glasziou P.: Tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001802. DOI: 10.1002/14651858.CD001802.
136. Paradise J., Bluestone C., Bachman R., et al.: Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. *N Engl J Med* 1984;310:674-83.
137. Orvidas K., Sauver J., Weaver A.: Recurrent group A betahemolytic streptococcal pharyngitis. *Laryngoscope* 2006;116:1946-50.
138. Paradise J., Bluestone Ch., Colborn K., et al.: Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002;110:7-15.
139. Alho O., Koivunen P., Penna T., et al.: Tonsillectomy versus watchful whiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomized, controlled trial. *BMJ* 2007;334:939-45.
140. Camilleri A.E., MacKenzie K., Gatehouse S.: The effect of recurrent tonsillitis and tonsillectomy on growth in childhood. *Clin Otolaryngol* 1995;20:153-7.
141. Ahlqvist-Rastad J., Hultcrantz E., Melander H., Svanholm H.: Body growth in relation to tonsillar enlargement and tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992;24:55-61.
142. Williams E.F. III, Woo P., Miller R., Kellman R.M.: The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104:509-16.
143. Linder J., Randall S.: Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians. *JAMA* 2001;286:1181-6.
144. Catanzaro F., Stetson C., Morris A., et al.: The role of streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med* 1954;17:749-56.
145. Bauchner H., Pelton S., Klein J.: Parents, physicians and antibiotics use. *Pediatrics* 1999;103:395-8.
146. Ware J.: Rational use of antibiotics for upper respiratory infections: an evidence based approach. *Clin Excell Nurse Pract* 2000;4:151-5.
147. Watson R., Dowell S., Jayaraman M., et al.: Antimicrobial use for pediatric upper respiratory infections: reported practice, actual practice, and parent beliefs. *Pediatrics* 1999;104:1251-57.
148. Berkovitch M., Bulkowstein M., Zhovtis D., et al.: Colonization rate of bacteria in the throat of health infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;63:19-24.
149. Nilsson P., Ripa T.: *Staphylococcus aureus* throat colonization is more frequent than in the anterior nares. *J Clin Microbiol* 2006;44:3334-9.
150. Ramirez-Ronda C., Fuxench-Lopez Z., Nevrez M.: Increased pharyngeal bacterial colonization during viral illness. *Arch Intern Med* 1981;141:1599-603.
151. Principi N., Marchisio P., Schito G.C., et al.: Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. *Ascanius Project Collaborative Group. Pediatr Infect Dis J* 1999;18:517-23.
152. Sulikowska A., Grzesiowski P., Sadowy E., et al.: Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolated from the nasopharynx of asymptomatic children and molecular analysis of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* strain replacement in the nasopharynx. *J Clin Microbiol* 2004;42:3942-9.
153. Waites K.B.: Laboratory diagnosis of upper respiratory tract infections. S.E. Sharp, ASM Press, Washington D.C. 2006.