

ISKRA smjernice za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup - hrvatske nacionalne smjernice

Arjana Tambić Andrašević¹, Tomislav Baudoin², Dalibor Vukelić¹, Suzana Mimica Matanović³, Danijela Bejuk⁴, Diana Puževski⁵, Maja Abram⁶, Goran Tešović¹, Zdravko Grgurev⁷, Gordana Tomac⁸, Irina Pristaš¹

¹Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

²Klinička bolnica "Sestre milosrdnice", Zagreb

³Klinička bolnica Osijek, Osijek

⁴Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb

⁵Specijalistička pedijatrijska ordinacija, Zagreb

⁶Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka

⁷Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Opatija

⁸Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za transfuzijsku medicinu i staničnu terapiju

SADRŽAJ

1.0 Uvod

2.0 Izrada smjernica

- 2.1 Potreba za donošenjem nacionalnih smjernica – uloga ISKRA-e
- 2.2 Radna grupa za izradu smjernica
- 2.3 Pregled literature, snaga dokaza i stupnjevi preporuka
 - 2.3.1 Pregled literature
 - 2.3.2 Snaga dokaza
 - 2.3.3 Stupanj preporuke
- 2.4 Savjetovanja i recenzije
 - 2.4.1 Stručna društva i institucije koje podržavaju smjernice
 - 2.4.2 Pokusna primjena smjernica
 - 2.4.3 Međunarodni savjetnici
 - 2.4.4 Izvršni odbor ISKRA-e
- 2.5 Obnavljanje smjernica

3.0 Dijagnoza grlobolje

- 3.1 Klinička dijagnoza
- 3.2 Mikrobiološko testiranje

4.0 Terapija grlobolje

- 4.1 Simptomatska terapija grlobolje
- 4.2 Antimikrobno liječenje grlobolje
 - 4.2.1 Akutna grlobolja uzrokovana beta-hemolitičkim streptokokom grupe A
 - 4.2.2 Rekurentne epizode grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A

5.0 Tonzilektomija

- 5.1 Indikacije za tonzilektomiju u djece i odraslih

6.0 Bitne napomene

7.0 Prilog 1 – Dijagnostika i terapija grlobolje

8.0 Prilog 2 – Informacije i upute za pacijente

9.0 Zahvala

10.0 Sukob interesa

11.0 Literatura

1.0 Uvod

Grlobolja je vrlo čest simptom zbog kojeg se pacijenti javljaju liječniku, no samo mali broj njih zahtijeva antimikrobno liječenje. Grlobolja, poglavito ona dugotrajnija, može biti posljedica čestog isčišćavanja grla kašljem ili inhalacije suhog zraka i dima. U slučaju grlobolje infektivne etiologije, u većini slučajeva uzročnici su virusi.

Najznačajniji uzročnik bakterijske upale grla je beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A) koji uzrokuje 5% do 15% akutnih grlobolja.¹ Iako i neke druge bakterije mogu rijetko uzrokovati grlobolju, u svakodnevnoj praksi od značaja je jedino BHS-A, te se pojam „bakterijske“ ili „streptokokne“ infekcije grla u daljnjem tekstu odnosi na upale uzrokovane ovom bakterijom.

Infekcije uzrokovane streptokokom grupe A su samoograničavajuće, no preporuka je da se streptokokne infekcije liječe antibiotikom, jer se time može skratiti tijek bolesti pri teškim kliničkim slikama te umanjiti mogućnost nastanka reumatske groznice za 10-25%.^{2,3} (Ia, A)

Incidencija reumatske vrućice je, međutim, u današnje doba u razvijenim zemljama izuzetno rijetka, ne zbog široke primjene antibiotika, već zbog poboljšanja higijenskih uvijeta i bolje ishrane stanovništva^{4,5,6,7} (III, C) te promjene patogenih osobina streptokoka.^{7,8,9} (III, C)

Kako prekomjerna uporaba antibiotika ima neželjene posljedice i za pojedinca i za zajednicu, svrha ovih smjernica je pomoći u razlučivanju kliničke slike teške streptokokne infekcije, pri kojoj je primjena antibiotika opravdana, od brojnih drugih grlobolja gdje primjena antibiotika neće imati bitan utjecaj na tijek bolesti, ali će doprinijeti razvoju rezistencije bakterija na antibiotike.

Prema tome, primjena antibiotika u razvijenim zemljama ima neznatan utjecaj na incidenciju reumatske vrućice. Primjena antibiotika također ima zanemariv učinak na prevenciju poststreptokoknog glomerulonefritisa.^{10,11,12,13,14,15,16} (IIa, B).

Svrha ovih smjernica je odrediti optimalnu terapiju streptokokne upale grla te razumne indikacije za tonzilektomiju.

Nacionalne smjernice nekih zemalja se pri odluci o primjeni antibiotika kod akutne grlobolje uglavnom rukovode težinom kliničke slike (*Nizozemska, Škotska*),^{17,18} dok neke zemlje kao osnovni kriterij uzimaju nalaz kulture BHS-A u ždrijelu (*Finska*)¹⁹ ili dokaz BHS-A brzim testom (*USA*).²⁰ ISKRA smjernice donose stavove tima stručnjaka o važnim kliničkim, epidemiološkim i dijagnostičkim kriterijima, te definiraju indikacije i preporuke za liječenje i sprječavanje streptokoknih upala grla.

Preporuke su namijenjene liječnicima koji zbrinjavaju bolesnike s grloboljom koji ne zahtijevaju hospitalizaciju. Indikacija za hospitalizaciju je nemogućnost

uzimanja hrane i tekućine na usta, sumnja na pojavu lokaliziranog purulentnog procesa (peritonzilarni apsces, retrofaringealni apsces), te potreba za parenteralnom antibiotskom terapijom. Preporuke se odnose na bolesnike svake dobi. Imunosuprimirani pacijenti nisu obuhvaćeni ovim preporukama.

Preporuke se odnose na akutnu grlobolju koja ne traje dulje od 14 dana i ne obuhvaćaju smjernice za grlobolju uzrokovanu traumom, stranim tijelom, alergijom ili tumorom.

Primjena ovih preporuka ne osigurava uspjeh liječenja svakog pacijenta i pristup pacijentu treba biti individualan, no od liječnika se očekuje da ove preporuke budu osnova njegove prakse i da se u iznimnim slučajevima argumenti za odstupanje od preporuka navedu u pacijentovoj dokumentaciji.

2.0 Razvoj smjernica

2.1 Potreba za donošenjem nacionalnih smjernica – uloga ISKRA-e

Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske potakla je razvoj nacionalnih smjernica o postupku s bolesnikom pri kliničkim slikama gdje antimikrobna terapija igra značajnu ulogu u liječenju bolesnika. Cilj ove inicijative jest osigurati optimalne mogućnosti liječenja bolesnicima oboljelih od zaraznih bolesti, promovirati racionalnu potrošnju antibiotika te razviti strategiju za prevenciju infekcija te kontrolu širenja rezistentnih bakterija. Smjernice su u skladu s hrvatskom strategijom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH te preporukama Vijeća Europske unije (2002/77/EC). Kod odlučivanja oko izbora antibiotske terapije uzeti su u obzir podaci Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj Akademije medicinskih znanosti Hrvatske. Smjernice su donesene koristeći principe AGREE (engl. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) metodologije.²¹

2.2 Radna grupa za izradu smjernica

Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH imenovalo je sljedeće predstavnike stručnih društava ili ustanova za članove Radne grupe (RG) za izradu **smjernica za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup - hrvatske nacionalne smjernice.**

Članovi Radne grupe za grlobolju (po abecednom redu):

T. Baudoin, voditelj radne grupe, Hrvatsko društvo za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata

M. Abram, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

D. Bejuk, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju

Z. Grgurev, Hrvatsko društvo za obiteljsku medicinu

S. Mimica Matanović, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju

D. Puževski, Hrvatsko društvo za pedijatriju

- A. Tambić Andrašević, Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike
- G. Tešović, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
- D. Vukelić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju

2.3 Pregled literature, snaga dokaza i stupnjevi preporuka

2.3.1 Pregled literature

Dokazi koji potkrepljuju ove smjernice temelje se na sistematskom pregledu literature. Za početno pretraživanje dokaza RG je koristila škotske,¹⁸ američke,^{10, 20} finske¹⁹ te nizozemske¹⁷ smjernice za dijagnozu i terapiju grlobolje uzrokovanu BHS-A.

Također su pretražene sljedeće baze podataka časopisa na engleskom jeziku, bez vremenskog ograničenja publiciranja: Medline, Evidence Based Medicine Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews. Kod pretraživanja literature korištene su sljedeće ključne riječi: grlobolja, streptokok grupe A, dijagnostika, liječenje.

Lokalni podaci o osjetljivosti bakterija u Hrvatskoj dobiveni su od Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.²²

2.3.2 Snaga dokaza

Snaga dokaza prema US Agency for Health Care Policy and Research²³

Snaga dokaza	Kategorija dokaza
Ia	Dokaz na temelju meta-analize randomiziranih kliničkih studija
Ib	Dokaz na temelju najmanje jedne randomizirane studije
IIa	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije
IIb	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane quasi-eksperimentalne studije
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao npr. komparativne, korelacijske ili prikazi slučaja
IV	Dokaz na temelju izvješća članova ekspertnih grupa te mišljenja ili kliničkog iskustva priznatih autoriteta

2.3.3 Stupanj preporuke

Stupanj preporuke za korištenje smjernica prema US Agency for Health Care Policy and Research²³

Stupanj	Vrsta preporuke
J	
A	Zahtijeva barem jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obrađuje određeno područje.
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja
C	Preporuka unatoč nedostatku izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete

2.4 Savjetovanja i recenzije

2.4.1 Stručna društva i ustanove koje podržavaju smjernice

Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova spomenuti u odjeljku 2.2. delegirali su svoje predstavnike u radnu grupu za izradu smjernica. Radna grupa izradila je prijedlog smjernica koji predstavlja dokument donesen uz konsenzus svih njenih članova. Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova su zamoljeni da obavijeste sve članove da je prijedlog smjernica dostupan za komentare na Internet stranici ISKRA-e <http://iskra.bfm.hr> tijekom jednog i pol mjeseca. Liječnici opće prakse su bili obaviješteni o smjernicama i kroz mrežu predstavnika domova zdravlja i zamoljeni za komentare. Radna grupa je razmotrila sve dobivene komentare na prijedlog smjernica prije usvajanja konačne verzije dokumenta.

2.4.2 Pokusna primjena smjernica

Tijekom pokusne primjene od dva mjeseca, smjernice je u svakodnevnoj praksi koristilo pet do deset specijalista pedijatra, infektologa, otorinolaringologa i 47 liječnika obiteljske medicine. Liječnici koji su koristili smjernice u pokusnom razdoblju, bilježili su svoja zapažanja u posebno izrađeni upitnik o primjenjivosti smjernica. Članovi radne grupe su razmotrili dobivene prijedloge i komentare te ih uzeli u obzir prilikom objavljivanja završne verzije smjernica.

2.4.3 Međunarodni savjetnici

Tijekom izrade smjernica pomoć međunarodnih konzultanata je bila stalno dostupna u sklopu MATRA projekta "Praćenje rezistencije na antibiotike u humanoj medicini". Projekt je financijski potpomognula Vlada Kraljevine Nizozemske, a provodio ga je Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi. U izradi smjernica sudjelovali su međunarodni konzultanti iz nizozemske radne grupe o uporabi antibiotika (the Netherlands Working Party on Antibiotic Policy, SWAB), Sveučilišta Trnava i Nizozemskog društva liječnika obiteljske medicine koordinirani tvrtkom Public Health Consultants, Amsterdam. Internacionalni konzultanti potpomogli su pisanje smjernica kroz niz radionica o metodologiji pisanja preporuka te kroz osobne kontakte sa članovima radne grupe.

2.4.4 Izvršni odbor ISKRA-e

Završnu verziju smjernica pregledao je i usvojio Izvršni odbor ISKRA-e u sastavu:

- A. Tambić Andrašević, voditeljica ISKRA-e, Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike
- V. Stamenić, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske
- B. Aleraj, Referentni centar za epidemiologiju
- Lj. Betica Radić, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
- I. Francetić, Referentni centar za kliničku farmakologiju
- S. Kalenić, Referentni centar za bolničke infekcije
- I. Kosalec, Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
- Z. Lončar, Medius-udrug za ljudska prava u medicini i zdravstvu

V. Mađarić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju
Lj. Maltar, Ministarstvo poljoprivrede, ribarstva i ruralnog razvoja Republike Hrvatske
M. Jakševac Mikša, Hrvatsko farmaceutsko društvo
M. Payerl Pal, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike
T. Strbad, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
J. Škrlin, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
V. Vlahović-Palčevski, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju
M. Vrca Botica, Hrvatsko društvo obiteljske medicine

2.5 Obnavljanje smjernica

Smjernice će se obnavljati svakih pet godina ili ranije, ukoliko bude postojao valjani razlog (npr. porast rezistencije, pojava novih antibiotika).

3.0 Dijagnoza grlobolje

Simptomi streptokokne i virusne upale grla se često preklapaju, iako postoje simptomi koji su više karakteristični za streptokoknu upalu te simptomi specifičniji za virusnu upalu.

Prema američkim standardima, u slučaju kliničke nedoumice primjenjuje se test dokazivanja BHS-A u kulturi ili dokazom antigena BHS-A u brisu ždrijela.²⁰ Kako bi se objektivizirala klinička slika streptokokne upale grla, odluka o primjeni antibiotika i bakteriološkog testiranja zasniva se na četiri Centorova kriterija.²⁴ (IIa,B)

U zapadnoeuropskim zemljama se odluka o primjeni antibiotika donosi isključivo na osnovi procjene težine kliničke slike i anamnestičkih podataka.^{17,18} Stručnjaci ovih zemalja smatraju da ni blage streptokokne infekcije ne treba liječiti antibioticima, s obzirom da su samoograničavajućeg tijeka te da je opasnost od razvoja poststreptokoknih sekvela u današnje doba u razvijenim zemljama minimalna. U Nizozemskoj se procjenjuje da je incidencija reumatske vrućice i poststreptokoknog glomerulonefritisa ispod 1:100 000 stanovnika godišnje.²⁵ Ovakav pristup uvažava i činjenicu da ni kultura, niti brzi dokaz streptokoknog antigena nemaju 100% osjetljivost niti specifičnost. Asimptomatsko kliconoštvo BHS-A može biti registrirano i u do 40% zdravih ljudi^{26,27,28,29} što umanjuje specifičnost nalaza BHS-A u slučajevima blage kliničke slike akutne grlobolje.

U Hrvatskoj je incidencija akutne reumatske groznice također vrlo niska u današnje doba. Na Reumatološkom odjelu Klinike za pedijatriju, KBC Šalata na kojem se hospitalizira najveći broj djece s takvom dijagnozom, hospitalizirano je u proteklih deset godina osmero djece s akutnom reumatskom groznicom (usmena komunikacija).

Radna grupa, koja je sastavljala hrvatske smjernice, smatra da je njihova svrha da u svakodnevnoj praksi služe kliničaru kao pomoć pri razlikovanju virusne od teže streptokokne infekcije, te pri donošenju odluke treba li antibiotik primijeniti ili ne.

3.1 Klinička dijagnoza

Klinički simptomi koji mogu uputiti na dijagnozu streptokokne grlobolje u odraslih i u djece su znaci opisani po Centoru.²⁴ (IIa,B)

To su:

- Temperatura >38°C
- Eksudat na tonzilama
- Povećani i bolni prednji cervikalni limfni čvorovi
- Odsutnost kašlja i kataralnih simptoma

Svaki znak boduje se jednim bodom i ovisno o ukupnom zbroju (0-4) procjenjuje se pouzdanost kliničke dijagnoze streptokokne grlobolje.

S obzirom na vjerojatnost dijagnoze streptokokne grlobolje na osnovu ovih kliničkih kriterija bolesnike možemo podijeliti u 3 grupe:

1/ bolesnici s velikom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju (4 boda)

2/ bolesnici s umjerenom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju (2-3 boda)

3/ bolesnici s malom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju (0-1 bod).

Razlog da se klinička dijagnoza nadopuni i mikrobiološkom obradom može se potkrijepiti rezultatima studija koje osjetljivost i specifičnost kliničke dijagnoze streptokokne grlobolje procjenjuju na 55-75%.³⁰ (IIb, B)

Dijagnoza streptokokne grlobolje na osnovi 3 ili 4 klinička kriterija u odraslih ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od svega 40 – 60%.¹⁰ Taj podatak ukazuje da je dijagnoza streptokokne grlobolje precijenjena i da se među bolesnicima s 3 ili 4 boda po Centoru nalaze i bolesnici s grloboljom koja nije uzrokovana streptokokom te da takav sistem dijagnosticiranja ima visok postotak lažno pozitivne procjene.¹⁰ (IV, C)

Bolesnici s grloboljom koji imaju jedan ili nijedan od navedenih kliničkih znakova po Centoru imaju negativnu prediktivnu vrijednost od 80%. Taj podatak ukazuje da je u odsutnosti kliničkih znakova prepoznavanje bolesnika koji nemaju streptokoknu grlobolju preciznije te da su lažno negativne procjene relativno rijetke.¹⁰ (IV, C)

Ovi podaci upućuju na to da su Centorovi klinički kriteriji korisni u identificiranju pacijenata koji ne trebaju antibiotsku terapiju. Kriteriji, ipak, nisu dovoljno precizni za identifikaciju streptokokne infekcije.

Radna grupa za grlobolju preporučuje:

Za pacijente sa zbrojem bodova od 0-1 po Centoru: ne preporuča se antibiotska terapija niti bakteriološko testiranje.

Za pacijente sa zbrojem bodova od 2-4 po Centoru: učiniti bakteriološko testiranje (brzi test ili kultura), prepisati antibiotsku terapiju u slučaju pozitivnog bakteriološkog testa.*

*Kod teže kliničke slike antibiotska terapija se može početi i prije dokazanog BHS-A u kulturi. Ipak, u slučaju negativnog bakteriološkog nalaza dobivenog naknadno, potrebno je ukinuti antibiotsku terapiju!

Osim ovih osnovnih kriterija pri odluci o primjeni antibiotika treba uzeti u obzir i sljedeće podatke:

- Dob 3-14 godina
(Streptokokne infekcije su znatno češće u dječjoj negoli odrasloj dobi. Rizik razvoja reumatske vrućice nakon neliječene streptokokne infekcije je u odrasloj dobi izuzetno nizak.)
- Bliska ekspozicija BHS-A
- Skarlatiformni osip

Antibiotike treba primijeniti u slučaju akutne grlobolje bez obzira na Centorove kriterije u slučajevima:

- Vrlo teškog općeg stanja
- Sumnje na peritonzilarni infiltrat ili apsces
- Reumatska vrućica u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi

Imunodeficijentni bolesnici nisu obuhvaćeni ovim preporukama.

Ako grlobolja, povišena temperatura i slabost traju dulje od 7 dana treba posumnjati na infektivnu mononukleozu. Pri infektivnoj mononukleozu uz limfadenopatiju obično su povećane i slezena i jetra. Krvna slika u kojoj je prisutno $\geq 20\%$ atipičnih limfocita upućuje na dijagnozu. U nejasnim slučajevima mogu se učiniti serološka testiranja na infektivnu mononukleozu, koja će potvrditi dijagnozu.

3.2 Mikrobiološko testiranje

Mikrobiološka obrada obriska ždrijela obuhvaća brzi test za dokaz streptokoknog antigena i/ili standardnu kultivaciju na bogatim krvnim hranilištima, koja je i danas zlatni standard u potvrdi kliničke dijagnoze akutne grlobolje uzrokovane s BHS-A. Osjetljivost pravilno uzetog i korektno obrađenog obriska je 90 -95%.³¹ (III, C)

Specifičnost brzog testa za dokaz streptokoknog antigena je visoka (>90%), pa je pozitivan nalaz dobiven brzim testom ili kultivacijom dovoljan da se u bolesnika s grloboljom postavi dijagnoza streptokokne infekcije i započne terapija antibioticima.³¹ (III, C)

Negativan rezultat brzog testa u djece i adolescenata potrebno je potvrditi kultivacijom, kako bi se izbjegao mogući propust zbog lažno negativnog rezultata, što je moguće očekivati u brzih testova manje osjetljivosti.^{32,33} (IIb, B)

Kako se odrasli bolesnici razlikuju u epidemiološkim obilježjima od djece (mala incidencija streptokoknih infekcija i mali rizik reumatske groznice) negativan rezultat brzog testa u odraslih bolesnika nije potrebno provjeravati kultivacijom.

U nekih pacijenata BHS-A je prisutan u gornjem dijelu respiratornog trakta nakon završetka antibiotske terapije.^{34,35} (IIb,B)

BHS-A kliconoštvo nije indikacija za antibiotsku terapiju, stoga nakon završetka antibiotske terapije grlobolje uzrokovane s BHS-A nije potrebno rutinski ponavljati kulturu obriska ždrijela u asimptomatskih pacijenata.

Kliconoštvo, međutim, treba eradicirati u pacijenata koji u anamnezi imaju reumatsku groznicu, u slučaju epidemije reumatske groznice ili streptokoknog glomerulonefritisa te u slučaju da se među članovima obitelji izmjenjuju multiple rekurentne streptokokne infekcije.²⁰

4.0 Terapija grlobolje

4.1 Simptomatska terapija grlobolje

U većini slučajeva akutne grlobolje dovoljno je simptomatsko liječenje i odmaranje. Pacijentu treba objasniti da je uzročnik vjerojatno virus, te da pri takvim infekcijama antibiotici nisu od koristi. Samo kod dokazane streptokokne etiologije uz simptomatsku terapiju je potrebna i antimikrobna terapija.

Prvi lijek izbora u simptomatskoj terapiji je analgoantipiretik paracetamol¹⁸. Paracetamol se uobičajeno dozira 4 puta na dan, a iznimno se može dati i 6 puta. Ukupna dnevna doza paracetamola u djece ne smije prijeći 90 mg/kg zbog potencijalne hepatotoksičnosti lijeka.

U simptomatskoj terapiji se mogu primijeniti i nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. „non-steroidal anti-inflammatory drugs“, NSAID). Acetilsalicilna kiselina (ASK) se može primijeniti u odraslih, ali ne i u djece mlađe od 12 godina.

Grgljanje slane vode (1/4 kuhinjske žlice otopljene u 2 dcl vode), čaja od kadulje ili antiseptične tekućine (heksetidin) može se preporučiti odraslim bolesnicima. Pastile koje sadrže lokalne anestetike također se mogu preporučiti bolesnicima odrasle dobi, kao i starijoj djeci.

4.2 Antimikrobno liječenje grlobolje

4.2.1 Akutna grlobolja uzrokovana beta-hemolitičkim streptokokom grupe A

Antimikrobno liječenje grlobolje se preporučuje pacijentima koji imaju pozitivan nalaz na BHS-A, potvrđen u kulturi ili brzim testom (vidi dodatak 1, poglavlje 7.0).

U pacijenata s težom kliničkom slikom, u pacijenata u kojih postoji sumnja na peritonzilarni infiltrat ili apsces, te u pacijenata koji navode reumatsku vrućicu u anamnezi, potrebno je dati antibiotsku terapiju bez obzira na bakteriološki nalaz BHS-A. Teškom kliničkom slikom se smatra ona u kojoj se javlja intenzivna grlobolja, teškoće pri gutanju, jaka malaksalost te visoka vrućica.

Kad mikrobiološko testiranje nije moguće provesti, antibiotici se prepisuju u sljedećim slučajevima grlobolje:

- Kod opravdane sumnje na infekciju BHS-A, koja uključuje prisutnost 3 do 4 Centorova kriterija
- U slučaju teške infekcije ždrijela (intenzivna grlobolja, teškoće pri gutanju, jaka malaksalost, visoka vrućica)
- U slučaju peritonzilarnog infiltrata ili abscesa
- U slučaju povišenog rizika za nastanak komplikacija (reumatska vrućica u povijesti bolesti, osjetljivi pacijenti koji žive u zatvorenim zajednicama tijekom ustanovljene streptokokne epidemije).

Kad god je to moguće sumnju na streptokoknu infekciju treba potvrditi mikrobiološkim testiranjem, kako bi se spriječila nepotrebna primjena antibiotika i razvoj rezistencije bakterija u fiziološkoj mikrobioti pacijenta i njegovog okoliša.

Apsolutna učinkovitost antibiotskog liječenja tonzilofaringitisa uzrokovanog BHS-A je umjerena. Uz antibiotsko liječenje, simptomi bakterijskog tonzilofaringitisa se skraćuju u prosjeku za oko jedan dan. U razvijenim društvima s višim životnim standardom, utjecaj antibiotika na incidenciju supurativnih i nesupurativnih komplikacija infekcije uzrokovane BHS-A je minimalan.^{36,37,38,39} (Ia, A)

Penicilin je lijek izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa, jer je antibiotik uskog spektra, dokazane učinkovitosti i neškodljivosti, te niske cijene. Peroralno liječenje penicilinom V potrebno je provesti tijekom 10 dana.^{40,41} (Ia, A)

Doza u odraslih je 1.500,000 i.j. tri puta dnevno⁴² (Ib, A), a u djece 40.000-80.000 i.j./kg (25-50 mg/kg) dnevno, podijeljeno u tri doze.^{43,44,45,46,47} (Ib, A)

Ako očekujemo slabu suradljivost pacijenta, može se jednokratno primijeniti benzatin penicilin G (Extencillin®) u dozi 1.200,000 i.j. za odrasle pacijente.⁴⁸

Doza za djecu do 27 kg tjelesne težine iznosi 600.000 i.j. jednokratno, a za djecu iznad 27 kg 1,200.000 i.j. jednokratno.^{48,49}

Tablica 1. Terapija grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A

djeca	trajanje
penicilin V 40.000-80.000 i.j./kg (25-50 mg/kg) podijeljeno u 3 doze ili benzatin penicilin G (Extencillin®) 600 000 i.j. im. ≤ 27 kg* benzatin penicilin G (Extencillin®) 1 200 000 i.j. im. > 27 kg*	10 dana jedna doza
odrasli	trajanje
penicilin V 1,500.000 i.j. svakih 8 sati ili benzatin penicilin G (Extencillin®) 1,200.000 i.j. *	10 dana jedna doza

*i drugi pripravci depo preparata benzilpenicilina u odgovarajućim dozama

U slučaju preosjetljivosti na penicilin, lijek izbora je azitromicin. Doza azitromicina u liječenju streptokoknog faringitisa u djece viša je nego za druge indikacije i iznosi ukupno 60 mg/kg: može se dati 20 mg/kg dnevno tijekom 3 dana ili 12 mg/kg tijekom 5 dana.^{41,50} (Ib, A)

Radna grupa se zbog bolje suradljivosti pacijenta i moguće bolje učinkovitosti viših pojedinačnih doza azitromicina, odlučila na terapiju 20 mg/kg dnevno tijekom 3 dana.⁵¹ (Ia, A) Preporučena doza azitromicina za odrasle je 500 mg dnevno tijekom 3 dana.^{51,52} (Ia, A)

Iako je azitromicin privlačna opcija zbog doziranja jednom dnevno, valja ga izbjegavati u prvoj liniji liječenja zbog ubrzanog razvoja rezistencije streptokoka grupe A na makrolide.⁵³ (Ia, A)

U Hrvatskoj je 2007. godine rezistencija na makrolide u BHS-A bila 11%.²²

Alternativno se može primijeniti klaritromicin. Preporučena doza klaritromicina za odrasle je 250 mg dva puta dnevno tijekom 10 dana, a za djecu 15 mg/kg/dnevno podijeljeno u 2 doze tijekom 10 dana.^{54,55,56}

U slučaju da preosjetljivost na peniciline nije anafilaktičnog tipa, mogu se upotrijebiti i cefalosporini. Cefalosporini I. generacije pokazuju veću križnu reakciju s penicilinom nego cefalosporini II. i III. generacije.⁵⁷ (Ia, A). Stoga radna grupa u slučaju preosjetljivosti kod grlobolje uzrokovane BHS-A preporuča cefalosporine II ili III generacije u trajanju od 5-10 dana ovisno o pripravku. Za terapiju cefuroxim aksetilom postoje randomizirane kontrolirane kliničke studije, koje su pokazale da je 5-dnevna primjena barem jednako učinkovita, ako ne i bolja od terapije Penicilinom V u trajanju od 10 dana.^{52,58,59,60} (Ia, A)

Iako su dokazi o učinkovitosti amoksicilina i cefalosporina u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa neupitni, oni se ne preporučuju u prvoj liniji liječenja zbog širokog spektra djelovanja i mogućeg razvoja rezistencije u normalnoj mikrobioti^{40,48,53,61,62,63,64,65} (Ia, A), a u nekim slučajevima i zbog veće cijene.

Tablica 2. Terapija grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A u slučaju preosjetljivosti na penicilin

djeca	trajanje
azitromicin 20 mg/kg 1x na dan	3 dana
klaritromicin 15 mg/kg/dnevno podijeljeno u 2 doze	10 dana
cefalosporini II ili III generacije	5-10 dana ovisno o pripravku
odrasli	trajanje
azitromicin 500 mg 1x na dan	3 dana
klaritromicin 250 mg dva puta dnevno	10 dana
cefalosporini II ili III generacije	5-10 dana ovisno o pripravku

4.2.2 **Rekurentne epizode grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A**

Nakon završene antibiotske terapije u asimptomatskih pacijenata nije potrebno rutinski uzimati briseve grla. Ako se bris grla, ipak iz nekog razloga učini, pozitivan nalaz BHS-A u asimptomatskog pacijenta se ne smatra relapsom, već kliconoštvom. Retestiranje na BHS-A je potrebno učiniti samo u pacijenata koji nakon nekoliko tjedana od završetka antibiotske terapije imaju simptome akutne grlobolje. U slučaju pozitivnog nalaza BHS-A, postoji nekoliko objašnjenja:

- Slabo pridržavanje uputa o provođenju propisane terapije
- Virusna infekcija u kliconoša BHS-A
- Reinfekcija novim sojem BHS-A
- Druga epizoda grlobolje uzrokovana istim sojem BHS-A

Druga epizoda bolesti uzrokovana istim sojem BHS-A se događa vrlo rijetko, reinfekcija novim sojem je isto malo vjerojatna i najčešći razlog ponovne grlobolje, posebice u djece školske dobi i adolescenata, je ne-streptokokna infekcija u kliconoša BHS-A.^{20,35} (IIb,B)

Ipak, u kliničkoj praksi je teško razlučiti ovakve slučajeve, te u slučaju da klinički kriteriji govore u prilog streptokokne infekcije, pacijentu je potrebno ponovo prepisati antibiotsku terapiju.

Iako rezistencija BHS-A na penicilin još nije opisana, nedjelotvornost penicilina se u nekih osoba može objasniti nedovoljnom apsorpcijom lijeka nakon peroralne primjene ili inaktivacijom lijeka beta-laktamazama koje proizvode druge bakterije, pripadnice fiziološke mikrobiote usne šupljine.^{66,67}

Zbog te male, ali postojeće mogućnosti da se radi o relapsu zbog neuspjeha provedene terapije, kod rekurirajućih streptokoknih infekcija ne preporuča se primjena penicilina V ili G.

Radna grupa je odlučila da je lijek prvog izbora kod rekurentnih infekcija BHS-A kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline, 45 mg/kg podijeljeno u 2 doze u djece, te 1g 2 puta dnevno u odraslih.^{17,68} (Ib, A)

Alternativni izbor u terapiji je klindamicin, 20 mg/kg podijeljeno u 3 doze u djece, te 300 mg 3 puta dnevno u odraslih.^{68,69} (Ib, A)

Tablica 3. Terapija rekurentnih epizoda streptokokne grlobolje

djeca	trajanje
amoksicilin/klavulanska kiselina 45 mg/kg podijeljeno u 2 doze	10 dana
ili	
klindamicin 20 mg/kg podijeljeno u 3 doze	10 dana
odrasli	trajanje
amoksicilin/klavulanska kiselina BID 1g 2 puta dnevno	10 dana
ili	
klindamicin 300 mg 3 puta dnevno	10 dana

Za eradikaciju BHS-A kod asimptomatskih kliconoša (provodi se samo u strogo definiranim uvjetima, vidi poglavlje 3.2), radna grupa preporuča klindamicin ili azitromicin.⁷⁰ (IIa, B)

Tablica 4. Eradikacija asimptomatskog ždrijelnog kliconoštva beta-hemolitičkog streptokoka grupe A

djeca i odrasli*	trajanje
klindamicin	10 dana
ili	
azitromicin	3 dana

*doze identične kao za terapiju, izbor antibiotika ovisi o antibiogramu izoliranog soja

5.0 Tonzilektomija

Tonzilektomija je kirurška metoda radi koje se bolesnik mora hospitalizirati. Zahvat se u djece provodi u općoj anesteziji, a u odraslih može i u lokalnoj anesteziji. Najčešća postoperacijska komplikacija je krvarenje (1-3%). Postoperacijski oporavak traje 14 dana i za to vrijeme bolesnik izbiva iz škole ili s posla.

Do danas ne postoje primjerene studije, izrađene prema standardima na dokazima zasnovane medicine (engl. „evidence based medicine“, EBM), koje analiziraju uspješnost i opravdanost tonzilektomije u rješavanju rekurentnih tonzilitisa. Postoji nekoliko starijih randomiziranih kontroliranih istraživanja koje pokazuju da je tonzilektomija superiornija od konzervativnog liječenja rekurentnog akutnog tonzilitisa u djece, u smislu da je broj tonzilitisa nakon zahvata znatno manji nego u kontrolnoj neoperiranoj grupi ispitanika. Premda, kad se uspoređuje broj dana bolovanja zbog grlobolje, uključujući i postoperacijski oporavak, razlika između te dvije grupe nije tako znatna.^{71,72,73,74} (Ib, A) Ne postoje randomizirane kontrolne studije rađene s odraslim ispitanicima.

Usprkos nedostatku EBM studija, postoje studije koje sugeriraju korisnost tonzilektomije u djece, ne samo u smanjenju broja grlobolja, nego i poboljšanju njihovog općeg zdravlja.^{75,76} (IIa, B).

Stoga, radna grupa preporučuje tonzilektomiju u indikacijama navedenim u poglavlju 5.1.

5.1 Indikacije za tonzilektomiju u djece i odraslih

Apsolutne indikacije

- grlobolja uzrokovana tonzilitisom uz zadovoljene sljedeće uvjete:
 - 5 ili više epizoda grlobolje godišnje
 - tonzilitis mora biti dijagnostički potvrđen barem jednim od sljedećih kriterija: pozitivan obrisak na BHS-A, gnojni eksudat na tonzilama, tjelesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$, limfadenitis na vratu s barem jednim čvorom $\geq 2\text{cm}$.
 - epizode grlobolje utječu na opće stanje bolesnika i njegovo normalno funkcioniranje u svakodnevnom životu
 - trajanje simptoma barem godinu dana
- komplikacije tonzilitisa (peritonzilarni apsces, sepsa)
- trajna opstrukcija dišnih putova
- sindrom opstruktivne apneje u spavanju (engl. „obstrucive sleep apnea syndrome“, OSAS)
- suspekti malignom tonzile

Relativne indikacije

- poremećaji okluzije
- kronični tonzilitis– ako bolesnik kronično pati od grlobolje i lošeg zadaha i ako se simptomi ne smanjuju tijekom jednogodišnjeg razdoblja^{18,19}

Prije odluke za tonzilektomiju preporuča se šestomjesečno razdoblje praćenja bolesnika¹⁸. Jednom kad se indikacija postavi potrebno je što prije izvesti zahvat kako bi se polučio što veći uspjeh zahvata¹⁸.

6.0 Bitne napomene

- **Dijagnoza grlobolje ne podrazumijeva automatsku primjenu antibiotika**

Grlobolja se najčešće javlja u sklopu virusne infekcije te je najčešće simptomatska terapija dovoljna. U pravilu jedini bakterijski uzročnik za koji je indicirana antibiotska terapija je streptokok grupe A. Drugi bakterijski uzročnici grlobolju uzrokuju iznimno rijetko uz prepoznatljivu kliničku sliku (difterija, Lemierrova bolest) ili uz benigni tijek (*Arcanobacterium haemolyticum*, non-A streptokoki).

- **Kod teškog općeg stanja pacijenta treba dati antibiotik bez obzira na bakteriološki nalaz**

Osjetljivost propisno uzetog brisa grla je 90-95%³¹ i ovisi o načinu na koji je uzet, na koji je transportiran te je li pacijent prije učinjenog brisa ždrijela uzimao antibiotike. Bris ždrijela se uzima s površine obje tonzile (ili tonzilarne udubine), te sa površine stražnjeg zida ždrijela, bez dodirivanja jezika i ostalih područja orofarinksa. U djeteta koje ne surađuje ponekad je problematično dobiti reprezentativni uzorak.

Obrisak ždrijela treba odmah dostaviti u laboratorij, a ako to nije moguće obrisak može do 24 sata stajati na sobnoj temperaturi u transportnom mediju.

Negativan nalaz brisa, uz prisutnost jako izraženih simptoma bakterijske upale, prema tome, ne isključuje mogućnost streptokokne infekcije.

- **Antibiotike ne treba primjenjivati kod blagih kliničkih slika grlobolje samo zbog bojazni da neprepoznata streptokokna infekcija može dovesti do razvoja poststreptokoknih sekvela ili teških kliničkih slika**

Sprječavanje razvoja reumatske groznice i poststreptokoknog glomerulonefritisa

Tradicionalno se smatralo da je glavni razlog liječenja grlobolje antibioticima sprječavanje razvoja reumatske groznice i poststreptokoknog glomerulonefritisa. Od 1950-tih godina u razvijenim zemljama je došlo do pada incidencije reumatske groznice i to ne zbog široke primjene antibiotika već zbog povećanja standarda života stanovništva.^{4,5,6,7} Poststreptokokni glomerulonefritis je, također, izuzetno rijedak i primjena antibiotika ne utječe na učestalost ove komplikacije.^{10,11,12,13,14,15,16} U Americi su tijekom 1980-tih opažene ponovne lokalizirane epidemije reumatske groznice.^{77,78}

U Hrvatskoj je incidencija akutne reumatske groznice vrlo niska te ovaj naputak vrijedi za sadašnju situaciju u Hrvatskoj. U slučaju izbijanja epidemije reumatske groznice opravdano je traženje kliconoša BHS-A i eradicacija kliconoštva reumatogenih ili nefritogenih sojeva.

Sprječavanje razvoja peritonzilarnog apscesa

Učestalost gnojnih komplikacija streptokoknih infekcija je niska bez obzira je li antibiotska terapija primijenjena ili ne.^{10,42,79,80} Antibiotici mogu spriječiti razvoj peritonzilarnog apscesa, no jedna retrospektivna studija, koja je obuhvatila više od 30 000 pacijenata i 71 pacijenta s peritonzilarnim apscesom, je pokazala da je 44% bolesnika imalo kliničku sliku peritonzilarnog apscesa već pri prvom posjetu liječniku.

Od ostalih 56% kojima je razvoju peritonzilarnog apscesa prethodio tonzilofaringitis, njih 67% je primalo adekvatnu antibiotsku terapiju prije razvoja apscesa.⁸¹

Spriječavanje invazivnih streptokoknih infekcija

Iako su se 1990-tih najavljivale epidemije invazivnih streptokoknih infekcija uzrokovanih virulentnim tipovima (naročito T1M1, T3M3), nekrotizirajući fasciitis i toksični šok sindrom se i dalje javljaju rijetko i sporadično i vrlo rijetko se povezuju s prethodnom upalom grla,⁸² (IV) a tipovi koji uzrokuju invazivne infekcije se razlikuju od tipova koji su česti pri upalama grla.^{83,84,85,86,87} (IIb, B) Nalaz BHS-A bakterijemije se, također, vrlo rijetko povezuje s upalom grla.⁸⁸

- **Asimptomatske kliconoše BHS-A u pravilu ne treba ni tražiti, niti liječiti**

Neke osobe i nakon završene odgovarajuće antistreptokokne terapije ostaju kliconoše streptokoka. S obzirom da se kliconoštvo ne liječi antibioticima, nepotrebno je uzimati kontrolne briseve grla nakon završene terapije.

Briseve grla ne treba uzimati kontaktima pacijenta koji ima streptokoknu infekciju grla. Kliconoštvo u članovima obitelji oboljelog je uobičajeno,²⁸ ali ga ne treba tražiti niti liječiti.

Rijetki izuzeci su pacijenti koji u anamnezi imaju reumatsku groznicu, slučajevi opetovanih streptokoknih infekcija unutar obitelji te situacije epidemije reumatske groznice ili streptokoknog glomerulonefritisa.

Kliconoše streptokoka nisu pod pojačanim rizikom razvoja niti supurativnih niti nesupurativnih komplikacija streptokokne infekcije.⁸⁹ (IV,C)

Kliconoše streptokoka ne prenose BHS-A na svoje bliske kontakte, kao što to čine bolesnici u akutnoj fazi streptokokne upale.⁸⁹ (IV,C)

Kliconoštvo streptokoka se mnogo teže eradicira antibioticima negoli što se antibioticima eradicira streptokok tijekom akutne infekcije.^{67,88} (Ib, A)

Prijenos invazivnog soja BHS-A koji izaziva nekrotizirajući fasciitis ili toksični šok sindrom (engl. necrotizing fasciitis, toxic shock syndrome) treba spriječiti, te kod bliskih kontakata bolesnika koji boluju od invazivne streptokokne infekcije treba tretirati kliconoštvo. Pacijenti s invazivnom streptokoknom bolesti nisu, međutim, predmet ovih smjernica.

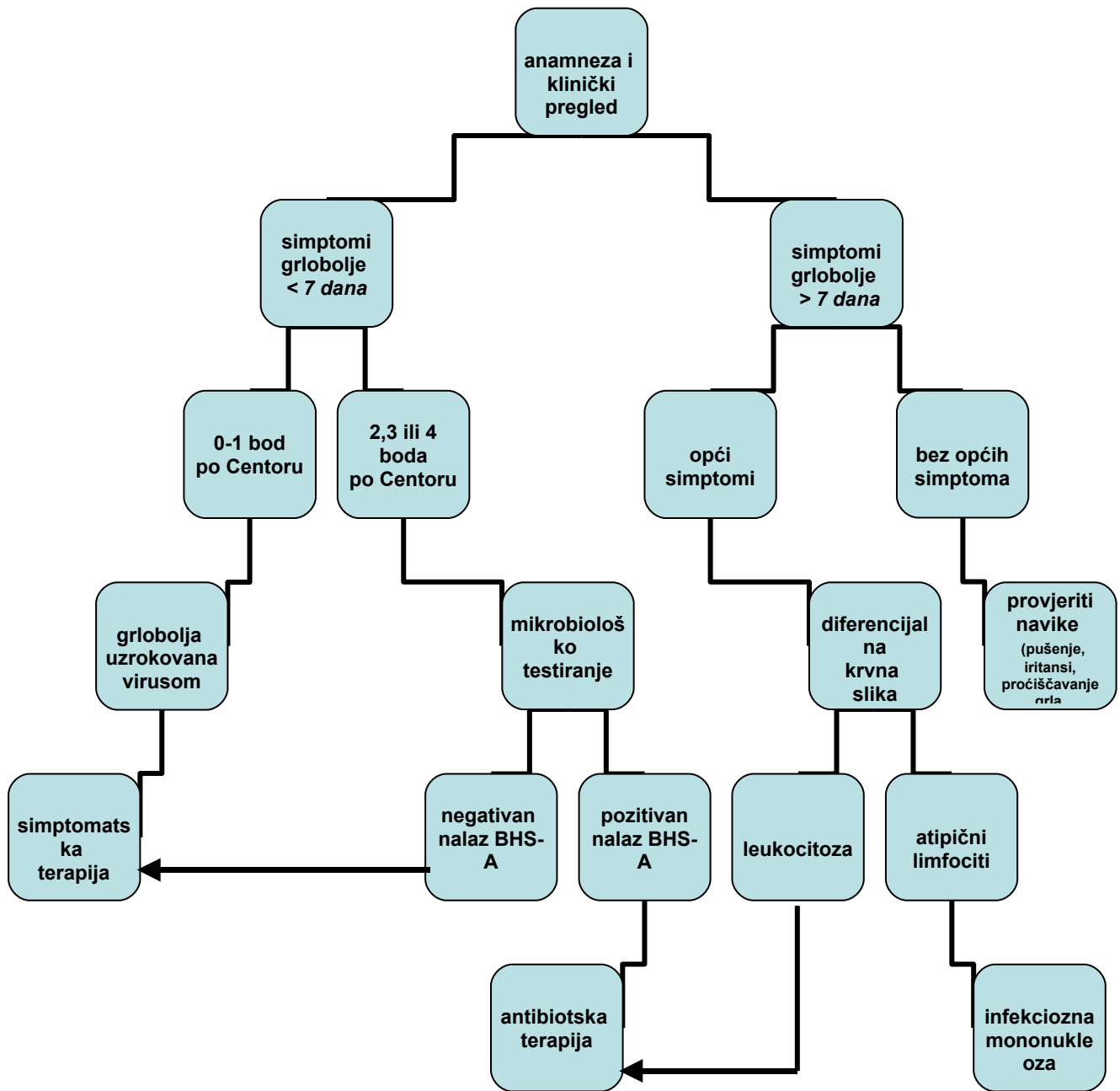
- **Antistreptolizinski titar (ASO) u dijagnostici grlobolje**

Rutinsko testiranje antistreptolizinskog titra (ASO titar) u svrhu dijagnosticiranja streptokokne grlobolje se ne preporučuje (IIa, B). Rezultati ponavljanih testiranja ASO titra su kliničaru prekasno na raspolaganju da bi imali utjecaja na odluku o primjeni terapije.¹⁷ (IV,C). Pojedinačni titar ASO nije dovoljno osjetljiv niti specifičan u dijagnosticiranju streptokokne grlobolje.⁹⁰

- **Virusne infekcije grla su česte u djece i nisu indikacija za tonzilektomiju**

Opravdana je pretpostavka da se rekurentni streptokokni tonzilitis može prevenirati tonzilektomijom, ali tonzilektomija neće prevenirati rekurentne grlobolje uzrokovane drugim uzročnicima. Prije odluke za tonzilektomiju, dijagnoza rekurentnih streptokoknih tonzilitisa se mora potvrditi podacima iz anamneze i lokalnog statusa.

7.0 Prilog 1 - Dijagnostika i terapija grlobolje



8.0 Prilog 2 - Informacije i upute za pacijente

<p>Što uzrokuje grlobolju?</p> <ul style="list-style-type: none">▪ u 85-90% slučajeva grlobolju uzrokuju virusi▪ glavni bakterijski uzročnik je beta hemolitički streptokok grupe A	<p>Kako se prenose infekcije gornjeg dišnog sustava i tko najčešće obolijeva?</p> <ul style="list-style-type: none">▪ najčešći put prijenosa je kapljični, tj. prilikom govora, kašljanja i kihanja. Zbog toga pri kihanju i kašljanju treba usta zakloniti maramicom te potom oprati ruke. Ako maramica nije pri ruci, kihati treba u rukav nadlaktice (tako se najmanje kontaminiraju ruke i okolne površine). Česta dezinfekcija ruku – utrljavanje alkohola ili pranje ruku je najbolja zaštita od širenja zaraze uzročnicima grlobolje.▪ ljudi svih dobnih skupina mogu oboljeti od grlobolje, no ona je najučestalija u male djece i mlađih odraslih▪ odrasli u pravilu imaju 2 – 3 grlobolje godišnje, mala djeca mogu oboljeti čak 6-7 puta na godinu.
<p>Kada posjetiti liječnika?</p> <ul style="list-style-type: none">▪ ako grlobolja traje dulje od 7 dana▪ u slučaju abnormalnog tijeka bolesti (pogoršanje boli, slabost, i/ili poteškoće prilikom gutanja nakon 4-7 dana)▪ u slučaju povećanih i bolnih limfnih čvorova na vratu▪ kod otežanog gutanja ili otvaranja usta▪ u slučaju malaksalosti i ograničenja u obavljanju svakodnevnih zadataka▪ ako se javi osip po tijelu▪ u slučaju od prije preboljene reumatske vrućice▪ u slučaju smanjene imunosti	<p>Liječenje?</p> <p>Većinu grlobolja nije potrebno liječiti antibioticima jer su uzrokovane virusima, a antibiotici ne djeluju na viruse. Većina grlobolja je samoograničavajućeg tijeka. Simptomatsko liječenje je najčešće dovoljno. Preporuča se:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ piti dovoljno tekućine (čaj)▪ grgljati (ne gutati) toplu slanu vodu, čaj od kadulje (žalfije) ili antiseptične tekućine (heksetidin)▪ ako je temperatura povišena, te u slučaju lošeg općeg stanja ostati kod kuće▪ u slučaju temperature iznad 38 °C, potrebno je uzeti neki od antipiretika: za djecu: paracetamol (Lupocet sirup, Plicet sirup itd.) u količini kako piše na uputama (prevelika količina je toksična!) za odrasle: paracetamol 1 tbl 4 – 6 x dnevno, acetilsalicilna kiselina (Andol, Aspirin itd.) 1-2 tbl svakih 4-6 sati (u djece kontraindicirana!)▪ pastile protiv grlobolje - djeluju kao antiseptik, postoji više vrsta s raznim pomoćnim tvarima koje potpomažu njihovo djelovanje - mentol, eterična ulja

	<p>peperminta, eukaliptusa. Također postoje pastile s lokalnim anestetikom (smanjuju bol) kao npr. Angal, Strepsils plus, Septolete plus itd.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ izbjegavanje cigaretnog dima
<p>Zašto je pretjerana uporaba antibiotika štetna?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sami antibiotici često i pri opravdanoj primjeni imaju nuspojave ili neželjene pojave (osipi, mučnina, proljev...) te ako nisu potrebni poželjno ih je izbjegavati ▪ Antibioticima, osim na uzročnika bolesti, djelujemo i na tzv. „dobre bakterije“ koje se normalno nalaze u našem organizmu (koža, crijeva...) te one postaju otporne na antibiotike. Takve otporne bakterije obitavaju u našem organizmu i prenose se na druge ljude svakodnevnim kontaktima, u svakodnevnim situacijama. Postojanje ovih otpornih bakterija postaje vidljivo tek kad izazovu infekciju, bilo kod osobe koja je sama konzumirala antibiotike, bilo kod osobe koja sama nije konzumirala antibiotike, ali su joj otporne bakterije prenešene svakodnevnim kontaktom s ljudima i okolišem. ▪ Antibiotici su jedini lijek koji imaju učinak ne samo na pojedinca već i na čitavu zajednicu, jer se otporne bakterije lako šire u zajednici. ▪ Ako se antibiotici potroše na infekcije koje nisu uzrokovane bakterijama (npr. česte virusne infekcije gornjih dišnih puteva) nećemo imati te dragocjene lijekove na raspolaganju kod bolesnika s teškim bakterijskim infekcijama. Bakterije otporne na sve raspoložive antibiotike su zasada rijetke, ali opisane kao uzročnici bolesti.

9.0 Zahvala

Zahvaljujemo Nizozemskoj vladi na podršci u pisanju hrvatskih nacionalnih smjernica o potrošnji antibiotika preko MATRA projekta "Praćenje antimikrobne rezistencije u kliničkoj medicini". Posebno zahvaljujemo dr. Jaapu Kootu koji je organizirao nekoliko radionica za pisanje hrvatskih smjernica, te također članovima nizozemske radne grupe za primjenu antibiotika (the Netherlands Working Party on Antibiotic Policy, SWAB), Sveučilištu Trnava i Nizozemskom društvu liječnika obiteljske medicine za njihovu pomoć pri strukturiranju smjernica.

Također posebno zahvaljujemo dr. Maji Vučetić na prenošenju svojeg znanja i iskustva liječnice obiteljske medicine, na podršci u procesu stvaranja smjernica, te na iznimno korisnim komentarima vezanim za problematiku uvođenja smjernica u kliničku praksu.

10.0 Sukob interesa

Nije bilo sukoba interesa.

11.0 Literatura

1. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ur. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005.
2. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:11.
3. Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH, Custer EA. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. *JAMA* 1950;143:151-3.
4. Carapetis JR. Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. *N Engl J Med* 2007;357:439-41.
5. Brown A, McDonald MI, Calma T. Rheumatic fever and social justice. *Med J Aust* 2007;186:557-8.
6. Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. *Rev Infect Dis* 1989;11:928-53.
7. Kassem AS, Zaher SR. An international comparison of the prevalence of streptococcal infections and rheumatic fever in children. *Pediatr Ann* 1992;21:835, 839-42.
8. Stollerman GH. Current issues in the prevention of rheumatic fever. *Minerva Med* 2002;93:371-87.
9. Stollerman GH. Can we eradicate rheumatic fever in the 21st century? *Indian Heart J* 2001;53:25-34.
10. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG i sur. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001;134:509-17.
11. Taylor JL, Howie JGR. Antibiotics, sore throats and acute nephritis. *J R Coll Gen Pract* 1983;33:783-6.
12. Goslings WR, Valkenburg HA, Bots AW, Lorrier JC. Attack rates of streptococcalpharyngitis, rheumatic fever and glomerulonephritis in the general population. *N Engl J Med* 1963;268:687-94.
13. Siegel AC, Johnson EE, Stollerman GH. Controlled studies of streptococcalpharyngitis in a pediatric population. *N Engl J Med* 1961;265:559-66.
14. Brumfitt W, Slater JD. Treatment of acute sore throat with penicillin. A controlled trial in young soldiers. *Lancet* 1957;1:8-11.
15. Chamovitz R, Catanzaro FJ, Stetson CA, Rammelkamp CH. Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococcal infections. *N Engl J Med* 1954;251:466-71.
16. Brink WR, Rammelkamp CH, Denny FW, Wannamaker LW. Effect of penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med* 1951;10:300-8.
17. The Dutch College of General Practitioners (NHG). The Dutch College of General Practitioners (NHG) Practice Guideline Acute sore throat, 1999. Dostupno na: <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/guidelines2/E11.htm>. Pristup dana: 23.03.2009.
18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Sore Throat and Indications for Tonsillectomy. Edinburgh: SIGN Publication, Royal College of Physicians, Number 34, 1999. Dostupno na:

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/34/index.html>. Pristup dana:
23.03.2009.

19. Finnish Medical Society Duodecim. Sore Throat and Tonsillitis. U: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Helsinki, Finland: Wiley Interscience, John Wiley&Sons; 2005.
20. Bisno L, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Infectious Diseases Society of America. IDSA Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. Clin Infect Dis 2002;35:113-25.
21. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument, 2001. Dostupno na: <http://www.agreecollaboration.org/>. Pristup dana: 23.03.2009.
22. Tambić-Andrašević A, Tambić T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2007. godini. U: Tambić-Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2007.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2008.
23. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). EPC Evidence Reports. Methodology. Dostupno na: <http://www.ahcpr.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>. Pristup dana 23.03.2009.
24. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? JAMA 2000;284:2912-8.
25. Hoogendoorn D. Acute rheumatism and glomerulonephritis; current clinical incidence and mortality in The Netherlands. Ned Tijdschr Geneesk 1989;133:2334-8.
26. Caplan C. Case against the use of throat culture in the management of streptococcal pharyngitis. J Fam Pract 1979;8:485-90.
27. Feery BJ, Forsell P, Gulasekharan M. Streptococcal sore throat in general practice - a controlled study. Med J Aust 1976;1:989-91.
28. Dingle JH, Badger G, Jordan WS Jr, ur. Illness in the home. Cleveland: Case Western Reserve University Press; 1964, str. 97-119.
29. Canterin AA, Donadon V, Cignacco GB i sur. Epidemiology of group A beta-hemolytic streptococcus in the school population of Pordenone Province. Arch Sci Med 1978;135:623-36.
30. Nawaz H, Smith DS, Mazhari R, Katz, DL. Concordance of clinical judgment in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. Acad Emerg Med 2000;10:1104-9.
31. Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. Pediatr Infect Dis J 1989;8:820-4.
32. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low D. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA 2004;291:1587-95.
33. Hall MC, Kieke B, Gonzales R, Belongia EA. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. Pediatrics 2004;114:182-6.
34. Gerber MA. Treatment failures and carriers: perception or problems? Pediatr Infect Dis J 1994;13:576-9.
35. Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe BB. The role of the carrier in treatment failures after antibiotic therapy for group A streptococci in the upper respiratory tract. J Lab Clin Med 1981;98:326-35.

36. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *The Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD000023.
37. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;106:870-5.
38. Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1988;113:1089-94.
39. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease on the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995;96:758-64.
40. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004;113:866-82.
41. Cohen R. Defining optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Ped Infect Dis J* 2004;23(Suppl.2):S129-134.
42. Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA. 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.
43. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB i sur. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:635-43.
44. Dagnelie CF, van der Graaf Y, de Melker RA. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589-93.
45. El-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM, al-Khalil IA, Abu-Ektaish FM, Abdel-Latif DI. Immediate vs. delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:126-30.
46. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985;253:1271-4.
47. Schwartz RH, Wientzen RL Jr, Pedreira F, Feroli EJ, Mella GW, Guandolo VL. Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis. A randomized trial of seven vs ten days' therapy. *JAMA* 1981;246:1790-5.
48. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001;333:205-11.
49. Pickering L, Baker CJ, Overturf GD, Prober CG. Red Book, 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003.
50. Cohen R, Reinert P, de La Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M. Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:297-303.
51. Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis* 2005;40:1748-55.
52. Vrhovac B, ur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
53. Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-

- analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:275-81.
54. Syrogiannopoulos GA, Bozdogan B, Grivea IN i sur. Hellenic Antibiotic-Resistant Respiratory Pathogens Study Group. Two dosages of clarithromycin for five days, amoxicillin/clavulanate for five days or penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:857-65.
 55. Takker U, Dzyublyk O, Busman T, Notario G. Comparison of 5 days of extended-release clarithromycin versus 10 days of penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis/tonsillitis: results of a multicenter, double-blind, randomized study in adolescent and adult patients. *Curr Med Res Opin* 2003;19:421-9.
 56. Portier H, Filipecki J, Weber P, Goldfarb G, Lethuaire D, Chauvin JP. Five day clarithromycin modified release versus 10 day penicillin V for group A streptococcal pharyngitis: a multi-centre, open-label, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:337-44.
 57. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340-7.
 58. Pichichero ME, Casey JR. Bacterial eradication rates with shortened courses of 2nd- and 3rd- generation cephalosporins versus 10 days of penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:127-30.
 59. Scholz H. Streptococcal-A tonsillopharyngitis: a 5-day course of cefuroxime axetil versus a 10-day course of penicillin V. Results depending on the children's age. *Chemotherapy* 2004;50:51-4.
 60. Casey JR, Pichichero ME. Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group a streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:909-17.
 61. Bisno AL. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. A practice guideline. *Clin Infect Dis* 1997;25:574-83.
 62. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis* 2004;38:1526-34.
 63. Pichichero ME, Casey JR. Comparison of European and U.S. results for cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:354-64.
 64. Strömberg 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.
 65. Gooch WM 3rd, McLinn SE, Aronovitz GH i sur. Efficacy of cefuroxime axetil suspension compared with that of penicillin V suspension in children with group A streptococcal pharyngitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:159-63.
 66. Pichichero ME, Casey JR, Mayes T i sur. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:917-23.
 67. Gerber MA. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999;104:911-7.
 68. Mahakit P, Vicente JG, Butt DI, Angeli G, Bansal S, Zambrano D. Oral clindamycin 300 mg BID compared with oral amoxicillin/clavulanic acid 1 g BID in the outpatient treatment of acute recurrent pharyngotonsillitis caused by

- group A beta-hemolytic streptococci: an international, multicenter, randomized, investigator-blinded, prospective trial in patients between the ages of 12 and 60 years. *Clin Ther* 2006;28:99-109.
69. Orrling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalén C, Kamme C. Clindamycin in persisting streptococcal pharyngotonsillitis after penicillin treatment. *Scand J Infect Dis* 1994;26:535-41.
 70. Morita JY, Kahn E, Thompson T i sur. Impact of azithromycin on oropharyngeal carriage of group A Streptococcus and nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:41-6.
 71. Paradise JL, Bluestone CD, Rogers KD, Taylor FH. Efficacy of adenoidectomy in recurrent otitis media. Historical overview and preliminary results from a randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1980;89:319-21.
 72. Mckee WJ. The part played by adenoidectomy in the combined operation of tonsillectomy with adenoidectomy. Second part of a controlled study in children. *Br J Prev Soc Med* 1963;17:133-40.
 73. Mawson SR, Adlington P, Evans M. A controlled study evaluation of adenotonsillectomy in children. *J Laryngol Otol* 1967;81:777-90.
 74. Roydhouse N. A controlled study of adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol* 1970;92:611-6.
 75. Camilleri AE, MacKenzie K, Gatehouse S. The effect of recurrent tonsillitis and tonsillectomy on growth in childhood. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995;20:153-7.
 76. Williams EF 3rd, Woo P, Miller R, Kellman RM. The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104:509-16.
 77. Wald ER, Dashefsky B, Feidt C, Chiponis D, Byers C. Acute rheumatic fever in western Pennsylvania and tristate area. *Pediatrics* 1987;80:371-4.
 78. Veasy LG, Wiedemeier SE, Orsmond GS i sur. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med* 1987;316:421-7.
 79. Howe RW, Millar MR, Coast J i sur. A randomized controlled trial of antibiotics on symptom resolution in patients presenting to their general practitioner with a sore throat. *Br J Gen Pract* 1997;47:280-4.
 80. Dagnelie CF, van der Graaf Y, De Melker RA. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589-93.
 81. Webb KH, Kurtz SR. Use of high-sensitivity rapid strep test without culture confirmation of negative results: 2 year's experience. *J Fam Pract* 2000;49:34-8.
 82. Pichichero ME. Group A Beta-hemolytic Streptococcal Infections. *Pediatr Rev* 1998;19:291-302.
 83. Talkington DF, Schwartz B, Black CM i sur. Association of Phenotypic and Genotypic Characteristics of Invasive Streptococcus pyogenes Isolates with Clinical Components of Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *Infect Immun* 1993;61:3369-74.
 84. Pontes T, Antunes H. Group A beta-hemolytic streptococcal toxic shock. *Acta Med Port* 2004;17:395-8.
 85. Eriksson BK, Norgren M, McGregor K, Spratt BG, Normark BH. Group A Streptococcal Infections in Sweden: A Comparative Study of Invasive and

- Noninvasive Infections and Analysis of Dominant T28 emm28 Isolates. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1189–93.
86. Eriksson BK, Norgren M, McGregor K, Spratt BG, Normark BH. Opsonization of T1M1 Group A Streptococcus: Dynamics of Antibody Production and Strain Specificity. *Clin Infect Dis* 2001;32:24–30.
 87. Darenberg J, Luca-Harari B, Jasir A i sur. Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. *Clin Infect Dis* 2007;45:450-8.
 88. Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markowitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1-7.
 89. Kaplan EL. The Group A Streptococcal Upper Respiratory Tract Carrier State: An Enigma. *J Pediatr* 1980;97:337-45.
 90. Gray GC, Struewing JP, Hyams KC, Escamilla J, Tupponce AK, Kaplan EL. Interpreting a Single Antistreptolysin O Test: A Comparison of the „Upper limit of Normal“ and Likelihood Ratio Methods. *J Clin Epidemiol* 1993;10:1181-5.