

SMJERNICE ISKRA ZA GRLOBOLJU: DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP – HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE

ISKRA GUIDELINES ON SORE THROAT: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH – CROATIAN NATIONAL GUIDELINES

ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ, TOMISLAV BAUDOIN, DALIBOR VUKELIĆ,
SUZANA MIMIĆA MATANOVIĆ, DANIJELA BEJUK, DIANA PUŽEVSKI, MAJA ABRAM,
GORAN TEŠOVIĆ, ZDRAVKO GRGUREV, GORDANA TOMAC, IRINA PRISTAŠ*

Deskriptori: Faringitis – dijagnoza, mikrobiologija, farmakoterapija; Tonzilitis – mikrobiologija, farmakoterapija, kirurgija; Tonzilektomija; Streptokokne infekcije – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije; Streptokok grupe A – izolacija; Penicilini – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Protubakterijski lijekovi – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Upala grla je najčešće uzrokovana virusima, a od bakterijskih uzročnika najvažniji je beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A). Svrha ovih smjernica je navesti optimalnu terapiju streptokokne upale grla i razumne indikacije za tonzilektomiju, ali i preporučiti kako razlučiti streptokoknu infekciju, pri kojoj je primjena antibiotika opravdana, od brojnih drugih grlobolja gdje primjena antibiotika neće imati bitan utjecaj na tijek bolesti, ali će pridonijeti razvoju rezistencije bakterija na antibiotike. Smjernice su nastale na inicijativu Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i nastale su u skladu s principima AGREE (engl. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) metodologije što podrazumijeva da su ove smjernice rezultat konsenzusa svih zainteresiranih stručnih društava i institucija. U dijagnostici streptokokne upale grla Radna grupa preporučuje procjenu kliničke slike prema Centorovim kriterijima te za pacijente s 0–1 bodova po Centoru ne preporučuje antibiotsku terapiju niti bakteriološko testiranje, a za pacijente sa zbrojem bodova od 2 do 4 po Centoru preporučuje učiniti bakteriološko testiranje (brzi test ili kultura) te propisati antibiotsku terapiju u slučaju pozitivnoga bakteriološkog testa. Prvi lijek izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa je penicilin primijenjen peroralno tijekom 10 dana (penicilin V) ili u slučaju slabe suradljivosti pacijenta jednokratno parenteralno (benzatin penicilin G). Drugi antibiotici (makrolidi, klindamicin, cefalosporini, ko-amoksiklav) primjenjuju se iznimno u slučajevima preosjetljivosti na penicilin ili kod rekurirajućih infekcija. Tonzilektomija je prihvaćena kirurška metoda kojom se smanjuje broj grlobolja u djece, ali samo ako se poštuju indikacije za taj zahvat. Apsolutne indikacije uključuju pet ili više streptokoknih infekcija na godinu, pojavu komplikacija tonzilitisa, trajnu opstrukciju dišnih putova, sindrom opstruktivne apneje u spavanju te suspektne malignom tonzile. Relativne indikacije uključuju kronični tonzilitis i poremećaje okluzije.

Descriptors: Pharyngitis – diagnosis; microbiology, drug therapy; Tonsillitis – microbiology, drug therapy, surgery; Tonsillectomy; Streptococcal infections – diagnosis, drug therapy, complications – Streptococcus pyogenes – isolation and purification; Penicillins – therapeutic use, administration and dosage; Anti-bacterial agents – therapeutic use, administration and dosage; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Sore throat is most commonly caused by viruses, but when caused by bacteria, the most important is group A streptococcus (GAS). The aim of these guidelines is to determine optimal treatment for streptococcal sore throat and reasonable indications for tonsillectomy, as well as recommend how to differentiate streptococcal infection for which antibiotics are justified, from numerous other sore throats where antibiotics won't have a significant effect on disease course, but might contribute to bacterial resistance to antibiotics. The development of the guidelines was initiated by the Interdisciplinary Section for Antibiotic Resistance Control (ISKRA) of the Croatian Ministry of Health and Social Welfare in accordance with the principles of AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) methodology which means that the guidelines are the result of consensus between all interested professional societies and institutions. For streptococcal sore throat diagnostics, the Working Group recommends evaluation of clinical presentation according to Centor criteria and for patients with Centor score 0–1, antibiotic therapy is not recommended nor bacteriological testing, while for patients with Centor score 2–4 bacteriological testing is recommended (rapid test or culture) as well as antibiotic therapy in case of positive result. The drug of choice for the treatment of streptococcal tonsillopharyngitis is oral penicillin taken for ten days (penicillin V) or in case of poor patient compliance benzathine penicillin G can be administered parenterally in a single dose. Other antibiotics (macrolides, clindamycin, cephalosporins, co-amoxiclav) are administered only in case of hypersensitivity to penicillin or in recurrent infections. Tonsillectomy is a widely accepted surgical procedure that decreases the number of sore throats in children and should be performed only if indications for this procedure are established. Absolute

* **Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb** (doc. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.; dr. sc. Dalibor Vukelić, dr. med.; doc. dr. sc. Goran Tešović, dr. med.; Irina Pristaš, dr. med.), **Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (doc. dr. sc. Tomislav Baudoin, dr. med.), **Klinička bolnica Osijek, Osijek** (Suzana Mimica Matanović, dr. med.), **Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb** (prim. dr. sc. Danijela Bejuk, dr. med.), **Specijalistička pedijatrijska ordinacija, Zagreb** (Diana Puževski, dr. med.), **Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka** (prof. dr. sc. Maja Abram, dr. med.),

indications include five or more streptococcal infections per year, tonsillitis complications, permanent respiratory tract obstruction, obstructive sleep apnea syndrome and suspected tonsillar malignancy. Relative indications include chronic tonsillitis and occlusion disturbances.

Liječ Vjesn 2009;131:181–191

Uvod

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

Najvažniji 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 značenja 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 samograničavajuće, 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 uvjeta i bolje prehrane stanovništva^{4–7} (III, C) te promjene patogenih osobina streptokoka^{7–9} (III, C).

Prema tome, primjena antibiotika u razvijenim zemljama ima neznatan utjecaj na incidenciju reumatske vrućice. Primjena antibiotika također ima zanemariv učinak na prevenciju poststreptokoknoga glomerulonefritisa^{10–16} (IIa, B).

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 pridonijeti razvoju rezistencije bakterija na antibiotike.

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 (SAD).²⁰ Smjernice ISKRA 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, retrofaringalni 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.

Razvoj smjernica

Potreba za donošenjem nacionalnih smjernica – uloga ISKRE

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 ima važnu ulogu u liječenju bolesnika. Cilj ove inicijative jest osigurati optimalne mogućnosti liječenja bolesnicima oboljelim 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 na osnovi principa AGREE (engl. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) metodologije.²¹

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.

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

Članovi Radne grupe za grlobolju (po abecednom redu):

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

Pregled literature, snaga dokaza i stupnjevi preporuka

Pregled literature

Dokazi koji potkrepljuju ove smjernice temelje se na sistematskom pregledu literature. Za početno pretraživanje dokaza RG se koristila škotskim,¹⁸ američkim,^{10,20} finskim¹⁹ te nizozemskim¹⁷ smjernicama za dijagnozu i terapiju grlobolje uzrokovane BHS-A.

Također su pretražene sljedeće baze podataka časopisa na engleskom jeziku, bez vremenskog ograničenja publikiranja: *Medline, Evidence Based Medicine Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews*. Kod pretraživanja literature rabile su se 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

Snaga dokaza

Snaga dokaza prema *US Agency for Health Care Policy and Research*²³

Snaga dokaza	Kategorija dokaza
Ia	Dokaz na temelju metaanalize 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 kvaziekperimentalne studije
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao npr. komparativne, korelacijske ili prikazi slučajja
IV	Dokaz na temelju izvješća članova ekspertnih grupa te mišljenja ili kliničkog iskustva priznatih autoriteta

Stupanj preporuke

Stupanj preporuke za uporabu smjernica prema *US Agency for Health Care Policy and Research*²³

Stupanj	Vrsta preporuke
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

Savjetovanja i recenzije

Stručna društva i ustanove koji podupiru 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 njezinih članova. Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova su zamoljeni da obavijeste sve članove da je prijedlog smjernica dostupan za komentare na internetskoj stranici ISKRE <http://iskra.bfm.hr> tijekom jednog i pol mjeseca. Liječnici opće prakse bili su obaviješteni o smjernicama i preko mreže predstavnika domova zdravlja i zamoljeni za komentare. Radna je grupa razmotrila sve dobivene komentare na prijedlog smjernica prije usvajanja konačne verzije dokumenta.

Pokusna primjena smjernica

Tijekom pokusne primjene od dva mjeseca, smjernicama se u svakodnevnoj praksi koristilo pet do deset specijalista pedijatar, infektologa, otorinolaringologa i 47 liječnika obiteljske medicine. Liječnici koji su se koristili smjernicama u

pokusnom razdoblju bilježili su svoja zapažanja u posebno izrađeni upitnik o primjenjivosti smjernica. Članovi radne grupe razmotrili su dobivene prijedloge i komentare te ih uzeli u obzir prilikom objavljivanja završne verzije smjernica.

Međunarodni savjetnici

Tijekom izrade smjernica pomoć međunarodnih konzultanata bila je stalno dostupna u sklopu projekta MATRA »Praćenje rezistencije na antibiotike u humanoj medicini«. Projekt je financijski potpomogla 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 (*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 u nizu radionica o metodologiji pisanja preporuka te u osobnim kontaktima sa članovima radne grupe.

Izvršni odbor ISKRE

Završnu verziju smjernica pregledao je i usvojio Izvršni odbor ISKRE u sastavu:

A. Tambić Andrašević, voditeljica ISKRE, 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 – udruga 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. Škrilin, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju

V. Vlahović-Palčevski, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju

M. Vrca Botica, Hrvatsko društvo obiteljske medicine

Obnavljanje smjernica

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

Dijagnoza grlobolje

Simptomi streptokokne i virusne upale grla često se preklapaju, iako postoje simptomi koji su karakterističniji 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 obrisku ždrijela.²⁰ Kako bi se objektivizirala klinička slika streptokokne upale grla, odluka

o primjeni antibiotika i bakteriološkog testiranja zasniva se na četiri Centorova kriterija²⁴ (IIa, B).

U zapadnoeuropskim se zemljama 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 na to 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 na godinu.²⁵ Ovakav pristup poštuje i činjenicu da ni kultura ni brzi dokaz streptokoknog antigena nemaju 100%-tnu osjetljivost niti specifičnost. Asimptomatsko kliničnoštvo BHS-A može biti registrirano i u 40% zdravih ljudi²⁶⁻²⁹ 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-a Šalata na kojem se hospitalizira najveći broj djece s takvom dijagnozom, hospitalizirano je u proteklih deset godina osmero djece s akutnom reumatskom groznicom (usmeno priopćenje).

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.

Klinička dijagnoza

Klinički simptomi koji mogu uputiti na dijagnozu streptokokne grlobolje u odraslih i u djece jesu znakovi koje je opisao Centor²⁴ (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 broju (0–4) procjenjuje se pouzdanost kliničke dijagnoze streptokokne grlobolje.

S obzirom na vjerojatnost dijagnoze streptokokne grlobolje na osnovi ovih kliničkih kriterija bolesnike možemo podijeliti u tri 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-ju ili 4-ju kliničkih kriterija u odraslih ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od svega 40–60%.¹⁰ Taj podatak pokazuje 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 procjene¹⁰ (IV, C).

Bolesnici s grloboljom koji imaju jedan ili nijedan od navedenih kliničkih znakova po Centoru imaju negativnu prediktivnu vrijednost od 80%. Taj podatak pokazuje da je u

odsutnosti kliničkih znakova prepoznavanje bolesnika koji nemaju streptokoknu grlobolju preciznije te da su lažno negativne procjene relativno rijetke¹⁰ (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 do 1 po Centoru: ne preporučuje se antibiotska terapija niti bakteriološko testiranje.

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

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 u odrasloj dobi. Rizik od razvoja reumatske vrućice nakon neliječene streptokokne infekcije u odrasloj je dobi izuzetno nizak.)

- bliska ekspozicija BHS-A,
- skarlatiniiformni osip.

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

- vrlo teškog općeg stanja,
- sumnje na peritonizilarni infiltrat ili apsces,
- reumatska vrućica u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi.

Imunodeficientni bolesnici nisu obuhvaćeni ovim preporukama.

Ako grlobolja, povišena temperatura i slabost traju dulje od 7 dana, treba posumnjati na infekcioznu mononukleozu. Pri infekcioznoj 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 infekcioznu mononukleozu, koja će potvrditi dijagnozu.

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 obradenog 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 antibioticima³¹ (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 malen rizik od 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).

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

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

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

Terapija grlobolje

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 potrebna je i antimikrobna terapija.

Prvi lijek izbora u simptomatskoj terapiji je analgetik paracetamol.¹⁸ 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 mogu se primijeniti i nesterojni protuupalni lijekovi (engl. »non-steroidal anti-inflammatory drugs«, NSAID). Acetilsalicilna kiselina (ASK) može se primijeniti u odraslih, ali ne i u djece mlađe od 12 godina.

Grgljanje slane vode (1/4 kuhinjske žlice otopljene u 2 dl vode), čaja od kadulje ili antiseptične tekućine (heksedin) može se preporučiti odraslim bolesnicima.

Pastile koje sadržavaju lokalne anestetike također se mogu preporučiti bolesnicima odrasle dobi, kao i starijoj djeci.

Antimikrobno liječenje grlobolje

Akutna grlobolja uzrokovana beta-hemolitičkim streptokokom grupe A

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

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 smatra se ona u kojoj se javljaju intenzivna grlobolja, teškoće pri gutanju, jaka malaksalost te visoka vrućica.

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

- kod opravdane sumnje na infekciju BHS-A, koja uključuje prisutnost 3-ju do 4-ju Centorovih kriterija,
- u slučaju teške infekcije zadržjela (intenzivna grlobolja, teškoće pri gutanju, jaka malaksalost, visoka vrućica),
- u slučaju peritonzilarnog infiltrata ili apscesa,
- u slučaju povišenog rizika od nastanka 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 njegova okoliša.

Apsolutna učinkovitost antibiotskog liječenja tonzilofaringitisa uzrokovnog 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 minimalan³⁶⁻³⁹ (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 provoditi tijekom 10 dana^{40,41} (Ia, A).

Doza u odraslih je 1,500.000 i.j. tri puta na dan⁴² (Ib, A), a u djece 40.000–80.000 i.j./kg (25–50 mg/kg) na dan, podijeljeno u tri doze⁴³⁻⁴⁷ (Ib, A).

Ako očekujemo slabu suradljivost pacijenta, može se jednokratno primijeniti benzatin penicilin G (Extencillin®) u dozi od 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).

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

Table 1. Therapy of sore throat caused by group A streptococcus	
Djeca / children	Trajanje / duration
penicilin V 40.000–80.000 i.j./kg (25–50 mg/kg) podijeljeno u 3 doze / penicillin V 40.000–80.000 IU/kg (25–50 mg/kg) divided into 3 doses	10 dana / 10 days
ili / or	
benzatin penicilin G (Extencillin®) 600.000 i.j. im. ≤ 27 kg* / benzathine penicillin G (Extencillin®) 600.000 IU IM ≤ 27 kg*	jedna doza / one dose
benzatin penicilin G (Extencillin®) 1,200.000 i.j. im. > 27 kg* / benzathine penicillin G (Extencillin®) 1,200.000 IU IM > 27kg*	
Odrasli / adults	Trajanje / duration
penicilin V 1,500.000 i.j. svakih 8 sati / penicillin V 1,500.000 IU every 8 hours	10 dana / 10 days
ili / or	
benzatin penicilin G (Extencillin®) 1,200.000 i.j. * / benzathine penicillin G (Extencillin®) 1,200.000 IU *	jedna doza / one dose

* i drugi pripravci depo-preparata benzilpenicilina u odgovarajućim dozama / and other preparations of depot benzylpenicillin in appropriate doses

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 na dan 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 na dan tijekom 3 dana⁵¹ (Ia, A). Preporučena doza azitromicina za odrasle je 500 mg na dan tijekom 3 dana^{51,52} (Ia, A).

Iako je azitromicin privlačna opcija zbog doziranja jednom na dan, valja ga izbjegavati u prvoj liniji liječenja zbog ubrzanog razvoja rezistencije streptokoka grupe A na makrolide⁵³ (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

na dan tijekom 10 dana, a za djecu 15 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze tijekom 10 dana.⁵⁴⁻⁵⁶

Ako preosjetljivost na peniciline nije anafilaktičnog tipa, mogu se upotrijebiti i cefalosporini. Cefalosporini I. generacije pokazuju jaču križnu reakciju s penicilinom nego cefalosporini II. i III. generacije⁵⁷ (Ia, A). Stoga radna grupa u slučaju preosjetljivosti kod grlobolje uzrokovane BHS-A preporučuje cefalosporine II. ili III. generacije u trajanju od 5 do 10 dana ovisno o pripremu. Za terapiju cefuroksim 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^{52,58-60} (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 više cijene (tablica 2).

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

Table 2. Therapy of sore throat caused by group A streptococcus in case of hypersensitivity to penicillin

Djeca / children	Trajanje / duration
azitromicin 20 mg/kg 1x na dan / azithromycin 20 mg/kg 1x per day	3 dana / 3 days
klaritromicin 15 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze / clarithromycin 15 mg/kg/daily divided into 2 doses	10 dana / 10 days
cefalosporini II. ili III. generacije / II or III generation cephalosporins	5–10 dana ovisno o pripremu / 5–10 days depending on the preparation
Odrasli / adults	Trajanje / duration
azitromicin 500 mg 1x na dan / azithromycin 500 mg 1x per day	3 dana / 3 days
klaritromicin 250 mg dva puta na dan / clarithromycin 250 mg two times daily	10 dana / 10 days
cefalosporini II. ili III. generacije / II or III generation cephalosporins	5–10 dana ovisno o pripremu / 5–10 days depending on the preparation

Rekurentne epizode grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A

Nakon završene antibiotske terapije u asimptomatskih pacijenata nije potrebno rutinski uzimati obriske grla. Ako se obrisak grla ipak iz nekog razloga učini, pozitivan nalaz BHS-A u asimptomatskog pacijenta ne smatra se relapsom, već kliconoštvom.

Retestiranje na BHS-A je potrebno učiniti samo u pacijenata koji nekoliko tjedana nakon 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 događa se vrlo rijetko, reinfekcija novim sojem isto je malo vjerojatna i najčešći razlog ponovne grlobolje, posebice u djece školske dobi i adolescenata, jest nestreptokokna infekcija u kliconoša BHS-A^{20,35} (IIb, B).

Ipak, u kliničkoj je praksi teško razlučiti ovakve slučajeve te ako klinički kriteriji govore u prilog streptokok-

noj infekciji, pacijentu je potrebno ponovo propisati 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 rekurentirajućih streptokoknih infekcija ne preporučuje 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 1 g 2 puta na dan 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 na dan u odraslih^{68,69} (Ib, A) (tablica 3).

Tablica 3. Terapija rekurentnih epizoda streptokokne grlobolje

Table 3. Therapy of recurrent episodes of streptococcal sore throat

Djeca / children	Trajanje / duration
amoksicilin/klavulanska kiselina 45 mg/kg podijeljeno u 2 doze / amoxicillin/clavulanic acid 45 mg/kg divided into 2 doses	10 dana / 10 days
ili / or klindamicin 20 mg/kg podijeljeno u 3 doze / clindamycin 20 mg/kg divided into 3 doses	10 dana / 10 days
Odrasli / adults	Trajanje / duration
amoksicilin/klavulanska kiselina 1 g 2 puta na dan / amoxicillin/clavulanic acid BID 1 g 2 times daily	10 dana / 10 days
ili / or klindamicin 300 mg 3 puta na dan / clindamycin 300 mg 3 times daily	10 dana / 10 days

Za eradikaciju BHS-A kod asimptomatskih kliconoša (provodi se samo u strogo definiranim uvjetima, vidi poglavlje o mikrobiološkom testiranju), radna grupa preporučuje klindamicin ili azitromicin⁷⁰ (IIa, B) (tablica 4).

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

Table 4. Eradication of asymptomatic pharyngeal carriage of group A streptococcus

Djeca i odrasli* / children and adults*	Trajanje / duration
klindamicin / clindamycin	10 dana / 10 days
ili / or azitromicin / azithromycin	3 dana / 3 days

* Doze identične kao za terapiju, izbor antibiotika ovisi o antibiogramu izoliranog soja. / Doses are identical as for therapy, the choice of antibiotic depends on the isolated strain antibiogram.

Tonzilektomija

Tonzilektomija je kirurška metoda zbog 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 izbiiva iz škole ili s posla.

Do danas ne postoje primjerene studije, izrađene prema standardima medicine zasnovane na dokazima (engl. »evidence based medicine«, EBM), koje analiziraju uspješnost i

opravdanost tonzilektomije u rješavanju rekurentnih tonzilitisa. Postoji nekoliko starijih randomiziranih kontroliranih istraživanja koja pokazuju da je tonzilektomija bolja od konzervativnog liječenja rekurentnog akutnog tonzilitisa u djece, u smislu da je broj tonzilitisa nakon zahvata znatno manji nego u kontrolnoj neoperiranoj skupini ispitanika. Premda, kad se uspoređuje broj dana bolovanja zbog grlobolje, uključujući i postoperacijski oporavak, razlika između te dvije grupe nije tako znatna⁷¹⁻⁷⁴ (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 njihova općeg zdravlja^{75,76} (IIa, B).

Stoga radna grupa preporučuje tonzilektomiju u indikacijama navedenim u slijedećem poglavlju.

Indikacije za tonzilektomiju u djece i odraslih

Apsolutne indikacije

- grlobolja uzrokovana tonzilitisom uz zadovoljene sljedeće uvjete:
 - 5 ili više epizoda grlobolje na godinu
 - tonzilitis mora biti dijagnostički potvrđen barem jednim od sljedećih kriterija: pozitivan obrisak na BHS-A, gnojni eksudat na tonzilama, tjelesna temperatura ≥ 38 °C, limfadenitis na vratu s barem jednim čvorom ≥ 2 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. »obstruktive sleep apnea syndrome«, OŠAS)
- suspektni 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 preporučuje se šestomjesečno razdoblje praćenja bolesnika.¹⁸ Jednom kad se indikacija postavi potrebno je što prije izvesti zahvat kako bi se postigao što veći uspjeh zahvata.¹⁸

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, Lemierreova 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 obriska grla je 90–95%³¹ i ovisi o načinu na koji je uzet, na koji je transportiran te je li pacijent prije učinjenog obriska ždrijela uzimao antibiotike.

Obrisak ždrijela se uzima s površine obiju tonzila (ili tonzilarne udubine) te s 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 obriska, 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 poststreptokoknoga glomerulonefritisa

Tradicionalno se smatralo da je glavni razlog liječenja grlobolje antibioticima sprječavanje razvoja reumatske groznice i poststreptokoknoga glomerulonefritisa. Od 1950-ih godina u razvijenim zemljama je došlo do pada incidencije reumatske groznice, i to ne zbog široke primjene antibiotika već zbog povećanja standarda života stanovništva.⁴⁻⁷ Poststreptokokni glomerulonefritis je, također, izuzetno rijedak i primjena antibiotika ne utječe na učestalost ove komplikacije.¹⁰⁻¹⁶ U Americi su tijekom 1980-ih 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 eradikacija kliconoštva reumatogenih ili nefritogenih sojeva.

Sprječavanje razvoja peritonzilarnog apscesa

Učestalost gnojnih komplikacija streptokoknih infekcija je niska bez obzira na to je li antibiotska terapija primijenjena ili nije.^{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, pokazala je 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

Sprječavanje invazivnih streptokoknih infekcija

Iako su se 1990-ih najavljujvale epidemije invazivnih streptokoknih infekcija uzrokovanih virulentnim tipovima (osobito T1M1, T3M3), nekrotizirajući fasciitis i toksični sindrom šoka i dalje se javljaju rijetko i sporadično i vrlo rijetko se povezuju s prethodnom upalom grla⁸² (IV), a tipovi koji uzrokuju invazivne infekcije razlikuju se od tipova koji su česti pri upalama grla⁸³⁻⁸⁷ (IIb, B). Nalaz BHS-A bakteriemije se, također, vrlo rijetko povezuje s upalom grla.⁸⁸

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

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

Obriske 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 streptokoknoga glomerulonefritisa.

Kliconoše streptokoka nisu pod pojačanim rizikom od razvoja ni supurativnih ni nesupurativnih komplikacija streptokokne infekcije⁸⁹ (IV, C).

Kliconoše streptokoka ne prenose BHS-A na svoje bliske kontakte, kao što to čine bolesnici u akutnoj fazi streptokokne upale⁸⁹ (IV, C).

Kliconoštvu streptokoka eradicira se mnogo teže 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 sindrom šoka (engl. necrotizing fasciitis, toxic shock syndrome) treba spriječiti te kod bliskih kontakata bolesnika koji boluju od invazivne streptokokne infekcije treba tretirati kliconoštvu. Pacijenti s invaziv-

nom streptokoknom bolesti nisu, međutim, predmet ovih smjernica.

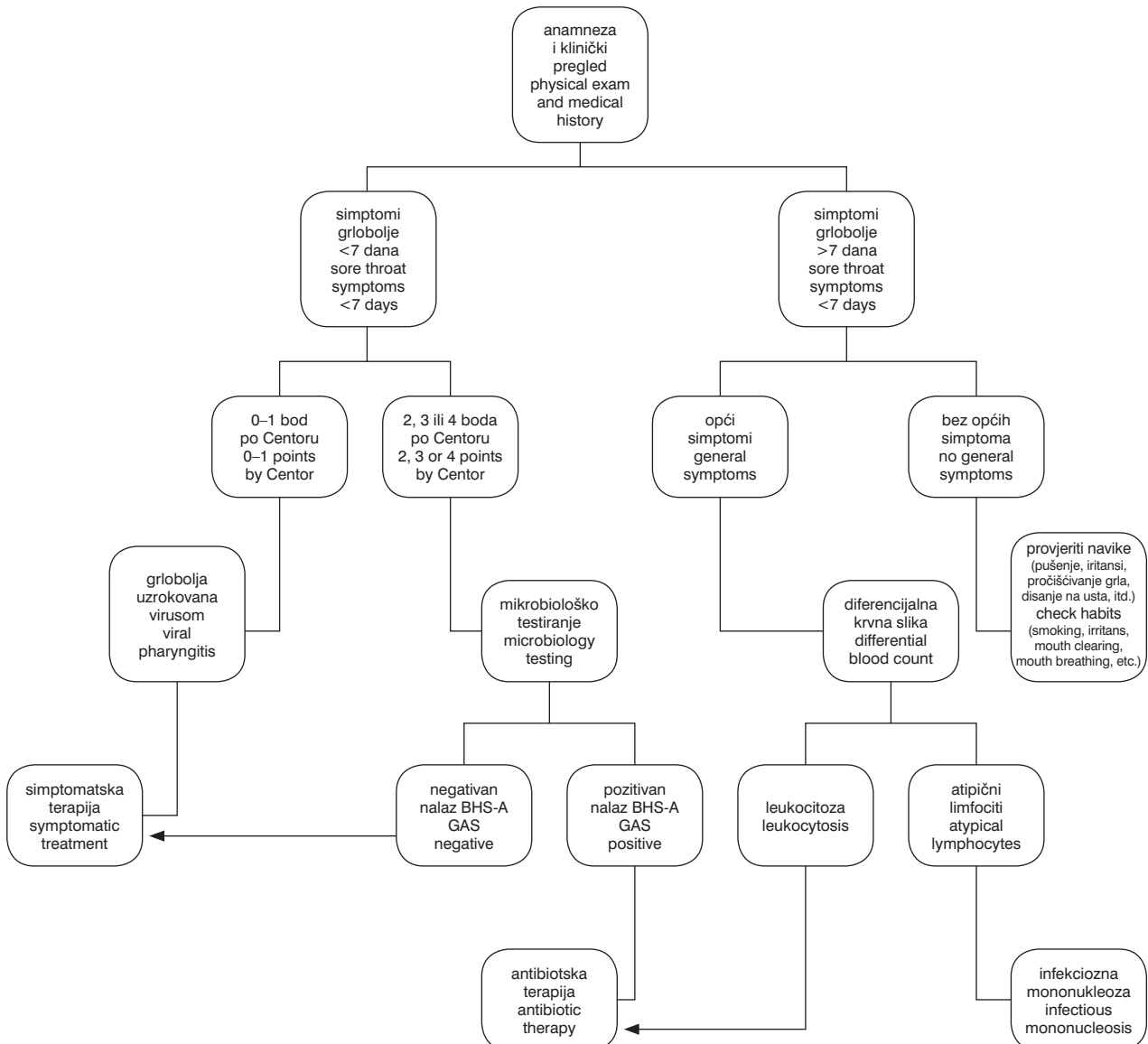
- Antistreptolizinski titar (ASO) u dijagnostici grlobolje

Rutinsko se testiranje antistreptolizinskog titra (ASO titar) u svrhu dijagnosticiranja streptokokne grlobolje ne preporučuje (IIa, B). Rezultati ponavljanih testiranja ASO-titra su kliničaru prekasno na raspolaganju da bi mogli utjecati na odluku o primjeni terapije¹⁷ (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 mora se potvrditi podacima iz anamneze i lokalnog statusa.

Prilog – Figure 1 – Dijagnostika i terapija grlobolje / Diagnosis and therapy of sore throat



Prilog 2 – Informacije i upute za pacijente

Što uzrokuje grlobolju?

- u 85–90% slučajeva grlobolju uzrokuju virusi
- glavni bakterijski uzročnik je beta-hemolitički streptokok grupe A

Kako se prenose infekcije gornjeg dišnog sustava i tko najčešće oboljeva?

- najčešći put prijenosa je kapljični, tj. prilikom govora, kašljanja i kihanja. Zbog toga pri kihanju i kašljanju treba usta zakloniti rupčićem te potom oprati ruke. Ako rupčić nije pri ruci, kihati treba u rukav nadlaktice (tako se najmanje kontaminiraju ruke i okolne površine). Česta dezinfekcija ruku – utrljavanje alkohola ili pranje ruku najbolja je zaštita od širenja zaraze uzročnicima grlobolje
- ljudi svih dobnih skupina mogu oboljeti od grlobolje, no ona je najučestalija u male djece i mladih odraslih
- odrasli u pravilu imaju 2–3 grlobolje na godinu, mala djeca mogu oboljeti čak 6–7 puta na godinu.

Kada posjetiti liječnika?

- ako grlobolja traje dulje od 7 dana
- u slučaju abnormalnog tijeka bolesti (pogoršanje boli, slabost, i/ili teškoće 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 otprije preboljene reumatske vrućice
- u slučaju smanjene imunosti

Liječenje?

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. Preporučuje se:

- 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 na dan, acetilsalicilna kiselina (Andol, Aspirin itd.) 1–2 tbl svaka 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 pepermint, eukaliptusa. Također postoje pastile s lokalnim anestetikom (smanjuju bol) kao npr. Angal, Strepsils plus, Septolete plus itd.
- izbjegavanje cigaretnog dima

Zašto je pretjerana uporaba antibiotika štetna?

- 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 prenesene 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 putova), nećemo imati te dragocjene lijekove na raspolaganju kod bolesnika s teškim bakterijskim infekcijama. Bakterije otporne na sve raspoložive antibiotike zasada su rijetke, ali opisane kao uzročnici bolesti.

Zahvala

Zahvaljujemo Nizozemskoj vladi na potpori u pisanju hrvatskih nacionalnih smjernica o potrošnji antibiotika preko projekta MATRA »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 njezina znanja i iskustva liječnice obiteljske medicine, na potpori u procesu stvaranja smjernica te na iznimno korisnim komentarima vezanim za problematiku uvođenja smjernica u kliničku praksu.

Sukob interesa

Nije bilo sukoba interesa.

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 streptococcal pharyngitis, 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 streptococcal pharyngitis 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/guidelines/2/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: Wiley Inter-science, 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. Osetljivost 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. *Br Med J* 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-Daheer 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 co-pathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:275–81.
54. *Syrogianopoulos 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-center, 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 prelimi-

- nary 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 adeno-tonsillectomy 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 adeno-tonsillectomy 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, Struwing 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.

* * *

Vijesti

News



5. srednjoeuropski kongres o hipertenziji 2. hrvatski kongres o hipertenziji 2. hrvatski simpozij medicinskih sestara o hipertenziji

22.—25. listopada, 2009. Hotel Westin, Zagreb

www.5cem2009.org

Poštovani,

obavještavamo Vas i pozivamo na sudjelovanje u radu ovog prestižnog kongresa. Više informacija možete naći na navedenoj web stranici, a kao što razabirate nacionalni kongres održava se zajedno sa srednjoeuropskim kongresom. Službeni jezici su engleski i hrvatski uz simultano prevođenje. Na kongresu će osim naših vodećih stručnjaka iz područja hipertenzije, kardiologije, nefrologije, neurologije, epidemiologije i kliničke farmakologije sudjelovati vodeći stručnjaci iz Europe i Sjedinjenih Američkih Država. Sažeci kongresa bit će tiskani u časopisu *Kidney Blood Pressure Research*. Pozivamo Vas da aktivno sudjelujete sa svojim rezultatima, da se priključite raspravama i okruglim stolovima. Naročito pozivamo medicinske sestre koje će imati svoj simpozij s vrlo zanimljivim i raznolikim programom. Mladi znanstvenici i liječnici imat će svoje radionice na kojima će moći razmjenjivati iskustva, te dogovarati buduće suradnje. Uz kvalitetan i dobar stručni program bit će i zanimljivih društvenih događanja.

Nadamo se da ćete nazočiti ovom kongresu, jednom od ključnih ovogodišnjih događaja u ovom segmentu medicine.

U ime organizacijskog odbora
doc. dr. sc. Bojan Jelaković
predsjednik HDH