

Management pacientů s akutní faryngitidou – zahraniční data a doporučení, návrh diagnosticko-terapeutického algoritmu

MUDr. Jiří Nečas¹, MUDr. Tomáš Nečas²

¹Rezident v oboru PLDD, Vizovice

²Dětské oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Záněty hltanu a tonzil, respektive nosohltanu u dětí, jsou velmi častou příčinou návštěvy lékaře primární péče, pro které je řešení těchto obtíží rutinní záležitostí. Existují významné rozdíly přístupu k diagnostice a léčbě mezi jednotlivými odbornými společnostmi napříč celým světem. V řadě aspektů však panuje všeobecná shoda. Autor pomocí netradičního formátu otázek a odpovědí představí některé aktuální poznatky a doporučení pro management těchto pacientů. V literatuře panuje nejednotnost stran označování infektu hltanu a tonzil, pro zjednodušení bude v textu jednotně používáno „faryngitidy“.

Key words: tonzilitida, faryngitida, streptokok, klinické doporučení.

Management of patients with acute pharyngitis – foreign data and recommendations, proposal diagnostic-therapeutic algorithm

Inflammation of the pharynx and tonsils or nasopharynx in children is a very frequent cause of a visit to a primary care physician, for whom the treatment of these problems is a routine matter. There are significant differences in approach to diagnosis and treatment across different professional societies around the world. However, there is a broad consensus on a number of aspects. Using an unconventional question and answer format, the author presents some current knowledge and recommendations for the management of these patients. There is a lack of uniformity in the terminology of pharyngeal and tonsil infections in the literature, and „pharyngitis“ will be used uniformly throughout the text.

Key words: tonsillitis, pharyngitis, GAS, GASP, clinical recommendation.

Úvod

Faryngitidy jsou v dětském věku relativně četné, dochází k nim 6 až 8× ročně. Etiologicky se ve velké většině případů uplatňují viry. Obvykle dochází k rozvoji infekce jako součást běžného nachlazení. Méně často je faryngitida podmíněná bakteriální infekcí. Většinou se jedná o *Streptococcus pyogenes* (beta hemolytický *Streptococcus* sk. A, dále v textu jako „streptokok“), jež je zodpovědný za asi 37 % faryngitid (1). Ostatní bakterie se uplatňují raritně. Délka trvání

klinických příznaků je u dětí 2–7 dní bez ohledu na vyvolávající agens (2). V klinické praxi je podstatná selekce pacientů s faryngitidou podmíněnou streptokokem (GASP z angl. group A *Streptococcus pharyngitis*), jenž může být doprovázena závažnými komplikacemi a má tak význam ji léčit antibiotiky. Existuje však i alternativní přístup považující streptokokovou faryngitidu ve vyspělých zemích za tzv. self-limited onemocnění (volně přeloženo jako „samoúzdavné“) bez nutnosti léčby a podrobné diagnostiky (3).

Diagnostika

Je možné rozpoznat streptokokovou faryngitidu pouze na základě klinických příznaků?

S dostatečnou specificitou nelze. Empirická léčba bez potvrzené streptokokové infekce vede k nadužívání ATB se všemi svými negativními důsledky (4). K potvrzení streptokokové infekce lze využít kultivace ze stěru z hrdla eventuálně rychlý antigenní test, tzv. „strep test“ (RADT z angl.

rapid antigen detection test). S vysokou pravděpodobností může být GASP vyloučena v případě přítomnosti typických virových příznaků, jako je sekrece z nosu, kašel, ulcerace dutiny ústní či chrapot (5). Jako alternativa k vyloučení streptokokové faryngitidy pouze na základě klinických příznaků se jeví nejpřesnější skórovací systém „dle Joachima“ umožňující redukci ATB preskripce minimálně o 35 % se specificitou 88 % (Tab. 1) (6, 7).

Měl by být odlišný diagnosticko-terapeutický postup v případě postižení pouze hltanu ve srovnání s přítomnými známkami zánětu tonzil?

Autor nenalezl žádné doporučení, které by tuto možnou praxi podporovalo. Tonzilární exsudát je pouze jeden z řady parametrů ovlivňující management pacientů (viz níže).

Jakou roli hraje CRP v diagnostice streptokokové faryngitidy?

Většina odborných společností nedoporučuje rutinní využívání CRP v diagnostice GASP. V závislosti na vyvolávajícím agens je CRP zvýšeno průměrně až u 60 % pacientů s virovým respiračním infektem (8). Typická je mírně zvýšená hodnota CRP (10–60 mg/l) s maximem po 2–4 dnech onemocnění. Takovéto zvýšení CRP nemůže být využito k odlišení bakteriální a virové infekce, může však znamenat komplikaci u virové infekce po týdnu trvání nemoci (9). Negativní CRP nevylučuje bakteriální infekci (10). Při nedostupnosti RADT a kultivace lze využít vyšetření CRP a bílého krevního obrazu ke zvýšení specificity a senzitivity klinických kritérií k selekci pacientů s pravděpodobnou GASP (11).

Má význam u všech pacientů provádět rychlý antigenní test?

Testování přímo v místě péče o pacienta bez laboratorního zázemí je velkým trendem současnosti. Jednou z možností je rychlý antigen-detekční test na přítomnost streptokoka, který má dostatečnou senzitivitu i specificitu (12).

Správnou diagnostiku GASP ovlivňuje míra asymptomatického nosičství streptokoka v populaci, které může v sezóně postihnout až 20 % školáků (13). Ve snaze o snížení zbytečné preskripce antibiotik doporučují některé odborné společnosti provést selekci pacientů, u nichž je vysoká pravděpodobnost akutní streptokokové infekce a má je tedy význam testovat. K selekci jsou nejčastěji používa-

Tab. 1. Skórovací systém „dle Joachima“. Rozhodovací léčebná strategie: 0–2 body symptomatická terapie, 3 a více bodů antibiotická terapie

Věk	35 měsíců a méně	1 bod
	36 až 59 měsíců	2 body
	60 měsíců a více	3 body
Bakteriální známky	Krční lymfadenopatie	1 bod
	Bolest hlavy	1 bod
	Petechie na patře	1 bod
	Bolest břicha	1 bod
	Náhlý začátek (méně než 12 hod.)	1 bod
Virové příznaky	Konjunktivitida	1 bod
	Rýma	1 bod
	Průjem	1 bod

Celkové skóre = Body za věk + počet bakteriálních příznaků – počet virových příznaků

ná modifikovaná Centorská kritéria, (Tab. 2) (14). Doporučení Evropské společnosti pro klinickou mikrobiologii a infekční choroby (ESCMID z angl. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) tvrdí, že by u pacientů s 3–4 body mělo být provedení RADT zváženo, u pacientů s 0–2 body není užití rychlého antigenního testu nezbytné (15). Odlišný je americký přístup zohledňující nízkou výpovědní hodnotu klinických příznaků (4). Americká odborná společnost pro infekční choroby doporučuje testovat všechny pacienty vyjma situace, kdy jsou přítomny zjevné známky virového infektu. Američtí infektologové dále nedoporučují testovat děti mladší 3 let, u nichž je GASP a revmatická horečka velmi vzácná. Testování u dětí do 3 let věku je doporučeno pouze v případě přítomnosti rizikového faktoru, jako je například starší sourozenec se streptokokovou infekcí (5).

Provádí se kultivace stěru z hrdla v případě negativity rychlého antigenního testu?

Doporučení jsou nejednotná. Americká infektologická společnost testování doporučuje, ESCMID uvádí, že testování není nezbytné. V analýze nákladové efektivity v prevenci výskytu revmatické horečky (RF z angl. Rheumatic fever) nejlépe vyšla varianta využití samostatného RADT, bez využití kombinace s kultivací (16, 17). Je třeba uvést, že není signifikantně zvýšené riziko komplikací při odloženém zahájení antibiotické terapie (například z důvodu vyčkání na výsledek kultivace) (18). V případě, že byla antibiotická léčba zahájena empiricky a posléze byl výsledek kultivace negativní, mělo by být podávání antibiotik přerušeno (19).

Tab. 2. Modifikovaná Centorská kritéria (0 bodu je asociováno s 1–2,5% pravděpodobností GASP, 1 bod asociován s 5–10% rizikem, 2 body s 11–17% rizikem, 3 body s 28–35% a 4 a více bodů s 51–53% rizikem)

Kritérium	Body
Horečka (nad 38 st.°C)	1
Absence kašle	1
Krční lymfadenopatie	1
Otok či exsudát tonzil	1
Věk 3–14 let	1
Věk 15 let a více	0

Mělo by se provádět kontrolní testování na přítomnost streptokoka po přelčení streptokokové faryngitidy?

Rutinní testování není doporučeno (5). Pozitivní kultivace po adekvátní léčbě při odeznění příznaků má nejasný význam. Mohlo by se jednat o průkaz neúspěšné léčby, eventuálně dlouhodobé nosičství streptokoka s rozvojem akutní faryngitidy podmíněné jiným organismem (20).

Hraje Anti-streptolysin O (ASLO) nějakou roli v diagnostice streptokokové faryngitidy?

Titř protilátek se zvyšuje za 2–3 týdny po začátku infektu. Vyšetření má význam pouze při podezření na nesupurativní komplikace GASP (21, 22). Rutinní použití této metody tedy není opodstatněné.

Měli bychom testovat a eventuálně léčit asymptomatické členy domácnosti pacienta s akutní streptokokovou faryngitidou?

Rutinně není doporučováno (5).

Antibiotická terapie není u většiny případů asymptomatického nosičství streptokoka indikována. Existuje několik situací, kdy eradikace nosičství může být indikována. Jedná se o (23):

- Lokální epidemie RF nebo poststreptokokové glomerulonefritidy
- Epidemie GASP u blízkých kontaktů
- Rodinná anamnéza RF
- Mnohočetné epizody („ping-pong“) streptokokové faryngitidy v rámci blízkých kontaktů v průběhu několika týdnů i přes adekvátní antibiotickou terapii.

Léčba

Jsou indikovány kortikoidy k léčbě streptokokové faryngitidy?

Faryngitida je často doprovázena výraznou bolestí v krku. Řada pacientů, kteří navštíví lékaře primární péče za účelem preskripce antibiotik, tak ve skutečnosti může činit spíše s cílem úlevy od bolesti (24). Adekvátní analgetizace tak potenciálně může snížit neindikovanou antibiotickou terapii. V léčbě bolesti jsou doporučována běžná neopiátová analgetika.

ESCMID doporučení říkají, že rutinní podání kortikoidů není vhodné. Mělo by být zváženo u dospělých pacientů se závažnějším průběhem (3–4 body Centorských kritérií). Již zmíněná americká doporučení užití kortikoidů nedoporučují.

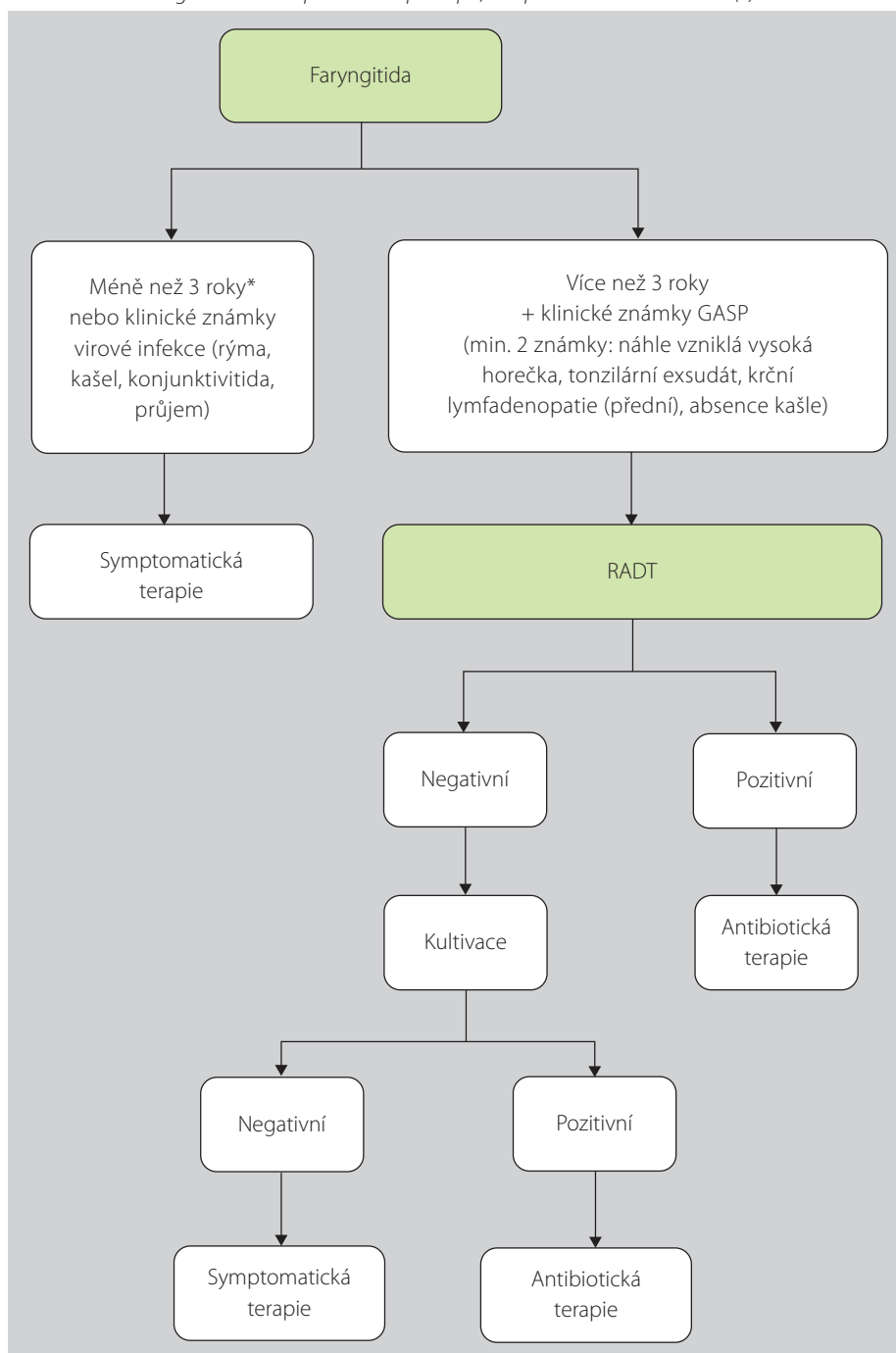
Dle novější britské metaanalýzy zahrnující děti ve věku více než 5 let jedna dávka (eventuálně dvě) kortikoidů snižuje intenzitu a délku trvání bolesti bez zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků. U dětí je užíván perorálně podávaný dexamethason v dávce 0,6 mg/kg (maximum 10 mg) (25). Je třeba uvést, že se dle metodiky GRADE jedná o slabé doporučení založené na nízké až střední kvalitě důkazů. Rozhodnutí pro jejich užití by tedy mělo být založeno na posouzení konkrétního případu s přihlédnutím k přání pacienta (26).

Víme, jaký je efekt antibiotické léčby streptokokové faryngitidy?

Léčba zkracuje trvání symptomů průměrně asi o 16 hodin. Počet pacientů, které je nutné léčit, abychom ve třetím dni nemoci předešli bolesti v krku je méně než šest, v 7. dni je to již 21 pacientů (27).

Další z efektů léčby je prevence možných komplikací. Mezi nesupurativní komplikace se řadí akutní revmatická horečka, poststreptokoková glomerulonefritida a reaktivní artritida. Významný efekt léčby byl prokázán v prevenci RF (28). Data však mají řadu limitací: pocházejí z doby vysokého výskytu této komplikace (50. a 60. léta 20. století), mají metodologické nedostatky, studovaná byla

Graf 1. Návrh diagnosticko-terapeutického postupu, adaptováno dle Brusselena (3)



*V některých případech je vhodné testovat na přítomnost streptokoka i pacienty mladší 3 let (např. při pozitivní epidemiologické anamnéze).

Poznámka: u pacientů s rizikovými či varovnými příznaky (imunosuprese, palpační bolestivost na krku, výrazné jednostranné obtíže, trismus, pacient v celkově závažném stavu, příznaky spály, osobní či rodinná anamnéza RF, nezvyklý průběh onemocnění – zhoršení bolestivosti, slabost, polykací problémy a přetrvávání obtíží i po 4–7 dnech) je nutné zvolit individuální přístup často včetně ATB terapie a dalšího došetření (35).

především dospělá populace. V dnešní době je toto onemocnění ve vyspělých státech extrémně raritní (15). Jedním z faktorů (nikoliv jediným) podílejících se na snížení incidence RF bylo zavedení antibiotické terapie GASP. Mezi vyspělé země s vysokou incidencí RF u rizikové skupiny obyvatel patří Nový Zéland. V posledních letech zde bylo provedeno několik prospektivních intervenčních

studií zaměřených na důslednou primární prevenci streptokokové faryngitidy u dětí zavedením „školních ambulancí“. Výsledky těchto studií však nejsou přesvědčivé – po časném poklesu incidence RF došlo opět po několika letech k částečnému vzestupu. Tato strategie se u nízkorizikové populace jeví jako drahá a neefektivní (29). Efekt léčby na prevenci poststreptokokové glomerulonefritidy je

diskutabilní, vliv na reaktivní artritidu není dobře prostudován (27).

Mezi supurativní komplikace GASP patří otitis media, peritonsilární absces, sinusitida, meningitida, bakteremie a nekrotizující fasciitida. Antibiotika snižují incidenci otitis media (nutno léčit 200 a více pacientů k prevenci jednoho případu otitis media), peritonsilárního abscesu, nesnižují incidenci akutní sinusitidy. Vliv na ostatní supurativní komplikace nebyl dostatečně studován (27).

Dalším uváděným pozitivním efektem ATB léčby streptokokové faryngitidy je prevence přenosu infekce na blízké kontakty, který nastává v 5–50 % případů. Přesná data však nejsou k dispozici. Antibiotika eliminují streptokoka z faryngu v 80–90 % případů v průběhu 24 hodin, v případě neléčené GASP perzistuje streptokok asi v 50 % případů ještě 3–4 týdny po rozvoji onemocnění (19).

Máme léčit všechny pacienty s potvrzenou streptokokovou faryngitidou?

Mezi jednotlivými odbornými společnostmi panuje významná neshoda. Belgická, nizozemská, německá, skotská a britská doporučení navrhuji léčit jen pacienty s rizikem komplikací (imunokompromitovaní, anamnéza RF), závažně nemocné nebo jedná-li se o epidemii. Naproti tomu americká, francouzská, španělská, polská, kanadská a finská doporučení radí léčit všechny pacienty z důvodu prevence možných komplikací. Velmi zajímavým způsobem situaci řeší australská doporučení umožňující obě varianty, přičemž záleží na „přesvědčení“ lékaře (3). Možnou alternativou je tzv. „opozděná antibiotická léčba“ – vydání antibiotika pacientovi a zahájení podávání pouze při nezlepšení příznaků do 48–72 hodin s upozorněním na případnou nutnost klinické kontroly (18).

ESCMID doporučení říká, že přestože ATB terapie u rizikových pacientů (s anamnézou předchozí RF) je obhajitelná, léčba níže rizikových pacientů s cílem prevence nesupurativních komplikací obhajitelná není. Prevence supurativních komplikací není specifickou indikací k ATB léčbě faryngitidy. Antibiotika by neměla být užívána k tišení příznaků u méně závažných případů (Centor 0–2), u více zá-

važných případů (Centor 3–4) by lékaři měli zvážit debatu s pacientem o výhodách možné léčby (15).

Měli bychom se bát léčit faryngitidu aminopeniciliny s ohledem na případnou nepoznanou EBV infekci?

Lékem volby při léčbě GASP je penicilin V na 10 dní (15). Eventuálně je možné využít benzathin penicilin G, který má nejlepší evidenci pro prevenci revmatické horečky (28). Vzhledem k bolestivé intramuskulární aplikaci není důvod u nerizikových pacientů v našich podmínkách jej užívat jako lék volby, zvažuje se při špatné compliance. Jako alternativu lze využít amoxicilin, cefalosporiny, makrolidy či klindamycin.

Mezi řadou odborníků panuje obava z rozvoje typického exantému po podání aminopenicilinu v případě probíhající EBV infekce. Původ této obavy pochází z dob využívání ampicilinu, u kterého bylo prokázáno až 11x zvýšené riziko rozvoje vyrážky při EBV infekci, docházelo k ní v 70–100 % případů. U modernějšího amoxicilinu však vyšší výskyt vyrážky nebyl potvrzen a je proto doporučován jako vhodná alternativa penicilinu (30). Výstižně danou problematiku shrnují francouzští autoři, kteří konstatují, že by tento vztah (vyrážka při aplikaci aminopenicilinu u EBV infekce) neměl být vyučován jako dogma (31).

Výsledky některých studií hovoří o zvýšeném riziku vyrážky při léčbě ATB u probíhající EBV infekce, toto riziko je výrazně nižší než bylo dříve popisováno a především je přítomno u různých typů antibiotik. V minulosti se předpokládalo, že se jedná o přechodnou reakci z důvodu přítomnosti viru, v současnosti se ví, že u řady pacientů je přítomna klasická hypersenzitivní reakce. Z toho důvodu by ti pacienti měli být vyšetřeni alergologem. I tento fakt je důvodem, proč bychom se měli vyvarovat zbytečné preskripci antibiotik v případě EBV infekce (32).

Jakým způsobem postupovat při přetrvávající či rekurentní streptokokové faryngitidě i po adekvátní terapii?

Měl by být opět proveden rychlý antigenní test, kultivace, eventuálně obojí. Testování vět-

šinou není nutné u pacientů s vysokou pravděpodobností virové či jiné než streptokokové etiologie. Pozitivita testování může znamenat následující:

- Noncompliance s léčbou
- Rekurentní infekce podmíněná novou infekcí stejným či odlišným kmenem
- Selhání léčby (perzistující infekce)
- Infekce dána odlišným patogenem v terénu chronického nosičství streptokoka
- Přítomnost supurativní komplikace (např. peritonsilární absces).

V případě podezření na špatnou compliance s léčbou při první epizodě GASP, lze využít intramuskulárně aplikovaný benzathin penicilin. Rekurence může být dána reinfekcí od členů domácnosti či jiných blízkých kontaktů, kteří mohou být asymptomaticí nosiči eventuálně mohou mít probíhající streptokokovou faryngitidu, což je důležitý epidemiologický údaj (19). V tomto případě je vhodné blízké kontakty testovat na přítomnost streptokoka a eventuálně je přeléčit. Jako vhodnější k eradikaci nosičství než penicilin se jeví klindamycin, eventuálně cefalosporiny (33, 34). Selhání léčby je vzácné. Její pravděpodobnost zvyšuje iniciační výběr antibiotik, na které může být streptokok rezistentní, např. makrolidy či klindamycin. Měli bychom preferovat antibiotika s lepší beta-laktamovou stabilitou než byly užity iniciačně, například při selhání penicilinu lze využít amoxicilin-klavulanát nebo cefalosporiny, další volbou může být klindamycin. K odlišení infekce jiným patogenem může být užitečné testování na přítomnost streptokoka v období mezi epizodami GASP. Nález positivity podporuje hypotézu chronického nosičství streptokoka a odlišnou etiologii faryngitid. V případě častých rekurencí GASP lze zvážit provedení tonsilektomie (19).

Vzhledem k absenci českých doporučení a s přesvědčením, že má význam potvrzenou streptokokovou faryngitidu léčit, autor navrhuje využívání diagnosticko-terapeutického postupu viz Graf 1.

LITERATURA

1. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010; 126(3): e557–564.
2. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *The BMJ*. 2013; 347 s.

3. Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Van-deputte C, Garmyn K, et al. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr*. 2014; 173(10): 1275–1283.
4. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyn-

- gitis in children: a systematic review. *J Pediatr*. 2012; 160(3): 487–493.e3.
5. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 up-

- date by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012; 55(10): 1279–1282.
6. Le Marechal F, Martinot A, Duhamel A, Pruvost I, Dubos F. Streptococcal pharyngitis in children: a meta-analysis of clinical decision rules and their clinical variables. *BMJ Open*. 2013; 3(3).
 7. Joachim L, Campos D, Smeesters PR. Pragmatic scoring system for pharyngitis in low-resource settings. *Pediatrics*. 2010; 126(3): e608–614.
 8. Jeon J-S, Rheem I, Kim JK. C-Reactive Protein and Respiratory Viral Infection. *Korean J Clin Lab Sci*. 2017; 49(1): 15–21.
 9. Melbye H, Hvidsten D, Holm A, Nordbø SA, Brox J. The course of C-reactive protein response in untreated upper respiratory tract infection. *Br J Gen Pract*. 2004; 54(506): 653–658.
 10. Korppi M, Kröger L. C-Reactive Protein in Viral and Bacterial Respiratory Infection in Children. *Scand J Infect, Dis*. 1993; 25(2): 207–213.
 11. Alper Z, Uncu Y, Akalin H, Ercan I, Sinirtas M, Bilgel NG. Diagnosis of acute tonsillopharyngitis in primary care: a new approach for low-resource settings. *J Chemother Florence Italy*. 2013; 25(3): 148–155.
 12. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (7).
 13. Tanz RR, Shulman ST. Chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(2): 175–176.
 14. Cohen R, Levy C, Ovetchkine P, Boucherat M, Weil-Olivier C, Gaudelus J, et al. Evaluation of streptococcal clinical scores, rapid antigen detection tests and cultures for childhood pharyngitis. *Eur J Pediatr*. 2004; 163(4–5): 281–282.
 15. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigo-ryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect, Dis*. 2012; 18 Suppl 1: 1–28.
 16. Ehrlich JE, Demopoulos BP, Daniel KR, Ricarte MC, Glied S. Cost-effectiveness of treatment options for prevention of rheumatic heart disease from Group A streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Prev Med*. 2002; 35(3): 250–257.
 17. Mayes T, Pichichero ME. Are follow-up throat cultures necessary when rapid antigen detection tests are negative for group A streptococci? *Clin Pediatr (Phila)*. 2001; 40(4): 191–195.
 18. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2017(9).
 19. Treatment and prevention of streptococcal pharyngitis - UpToDate [Internet]. [citován 2. prosinec 2019]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-streptococcal-pharyngitis>
 20. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med*. 2011; 364(7): 648–655.
 21. Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21(5): 420–426; quiz 427–430.
 22. Blyth CC, Robertson PW. Anti-streptococcal antibodies in the diagnosis of acute and post-streptococcal disease: streptokinase versus streptolysin O and deoxyribonuclease B. *Pathology (Phila)*. 2006; 38(2): 152–156.
 23. Long SS, Brady MT, Jackson MA, Kimberlin DW. Red Book 2018: Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2018.
 24. van Driel ML, De Sutter A, Deveugele M, Peersman W, Butler CC, De Meyere M, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Ann Fam Med*. 2006; 4(6): 494–499.
 25. Sadeghirad B, Siemieniuk RAC, Brignardello-Petersen R, Papola D, Lytvyn L, Vandvik PO, et al. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. (20): 17; 358: j3887.
 26. Aertgeerts B, Agoritsas T, Siemieniuk RAC, Burgers J, Bekkering GE, Merglen A, et al. Corticosteroids for sore throat: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2017; 358: j4090.
 27. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (11): CD000023.
 28. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005; 5(1): 11.
 29. Jack SJ, Williamson DA, Galloway Y, Pierse N, Zhang J, Oliver J, et al. Primary prevention of rheumatic fever in the 21st century: evaluation of a national programme. *Int J Epidemiol*. 2018; 47(5): 1585–1593.
 30. Chew C, Goenka A. QUESTION 2: Does amoxicillin exposure increase the risk of rash in children with acute Epstein-Barr virus infection? *Arch Dis Child*. 2016; 101(5): 500–502.
 31. Hocqueloux L, Guinard J, Buret J, Causse X, Guigon A. Do Penicillins Really Increase the Frequency of a Rash When Given During Epstein-Barr Virus Primary Infection? *Clin Infect, Dis*. 2013; 57(11): 1661–1662.
 32. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Ozkaya Parlakay A, Toyran M, Tezer H, Catak AI, et al. Incidence of Antibiotic-Related Rash in Children with Epstein-Barr Virus Infection and Evaluation of the Frequency of Confirmed Antibiotic Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018; 176(1): 33–38.
 33. Tanz RR, Poncher JR, Corydon KE, Kabat K, Yogev R, Shulman ST. Clindamycin treatment of chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr*. 1991; 119(1 Pt 1): 123–128.
 34. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, Bell GL, Siddiqui B p, Lerner TJ, et al. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics*. 1999; 104(4 Pt 1): 911–917.
 35. Hofmann Y, Berger H, Wingeier B, Huber B, Boggian K, Hug-Batschelet H, et al. Behandlung der Streptokokken-Angina. *Swiss Med Forum*. 2019; 19(2930): 481–488.