

Marcin Dziekiewicz, Andrzej Radzikowski

Angina paciorkowcowa – zasady diagnostyki i leczenia

Streptococcal tonsillopharyngitis – principles of diagnosis and treatment

Klinika Gastroenterologii i Żywności Dzieci, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marcin Dziekiewicz, Klinika Gastroenterologii i Żywności Dzieci, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63 A, 02-091 Warszawa, tel.: +48 22 317 94 51, e-mail: marcin.dziekiewicz@wum.edu.pl

Department of Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Correspondence: Marcin Dziekiewicz, MD, PhD, Department of Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury 63 A, 02-091 Warsaw, tel.: +48 22 317 94 51, e-mail: marcin.dziekiewicz@wum.edu.pl

Streszczenie

Zapalenie gardła i migdałków podniebiennych jest jedną z częstszych przyczyn wizyt lekarskich. Pozornie prosta diagnostyka i leczenie nastrocza w rzeczywistości wiele problemów i jest przyczyną błędów, w tym nadużywania antybiotyków lub stosowania ich niezgodnie z zaleceniami. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zapalenia gardła są wirusy. Dokładnie zebrany wywiad i badanie przedmiotowe powinny pomóc wytypować pacjentów, u których trzeba podejrzewać bakteryjną (paciorkowcową) etiologię objawów. Same w sobie są jednak niewystarczające do ustalenia właściwego rozpoznania. Kliniczne podejrzenie zakażenia bakteryjnego należy koniecznie potwierdzić za pomocą badania mikrobiologicznego. Złotym standardem pozostaje posiew wymazu z gardła. Wygodną alternatywę stanowią szybkie testy na obecność antygenu *Streptococcus pyogenes*. Cechują je wysoka czułość i swoistość. Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych jest fenoksymetylopenicylina stosowana przez 10 dni. Wrażliwość szczepów *Streptococcus pyogenes* na ten antybiotyk jest pełna. Cefadroksyl rezerwuje się dla pacjentów z nienatychmiastową nadwrażliwością na penicylinę oraz nosicieli *Streptococcus pyogenes*. Z kolei makrolidy powinny być stosowane jedynie w razie wystąpienia nadwrażliwości o typie natychmiastowym. Tutaj wygodną alternatywą dla klarytromycyny jest trwające 3–5 dni leczenie azytromycyną. Bardzo ważną rolę odgrywa stosowanie jej wysokich, podwójnych dawek – dawka standardowa jest nieskuteczna. Za niecelowe i szkodliwe uznaje się leczenie anginy paciorkowcowej amoksycyliną, amoksycyliną z kwasem klawulanowym czy aksetylem cefuroksymu. Są to antybiotyki o relatywnie szerokim spektrum, jednak ich nadmierne wykorzystanie sprzyja rozprzestrzenianiu się szczepów pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę.

Słowa kluczowe: *Streptococcus pyogenes*, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, penicylina

Abstract

Tonsillopharyngitis is one of the main causes of medical appointments. In fact, a seemingly simple diagnosis and treatment causes various problems and is the reason of many problems and errors, including antibiotic misuse or overuse. The most frequent aetiological agents of pharyngitis relate to viruses. A carefully taken medical history and physical examination can help distinguish patients in whom bacterial (streptococcal) aetiology should be suspected. However, signs and symptoms themselves do not usually allow the correct diagnosis to be established. A clinical suspicion of bacterial infection must be confirmed microbiologically. The best practice is a throat culture. Rapid tests for the presence of *Streptococcus pyogenes* antigen are a convenient alternative. They are characterised by high sensitivity and specificity. The first-line treatment in streptococcal tonsillopharyngitis is phenoxymethylpenicillin used for 10 days. *Streptococcus pyogenes* is uniformly sensitive to this antibiotic. Cefadroxil is reserved for patients with non-immediate hypersensitivity to penicillin and *Streptococcus pyogenes* carriers. Macrolides, in turn, should be used only if immediate hypersensitivity occurs. In this case, 3–5-day treatment with azithromycin is a convenient alternative to clarithromycin. It is important to use its high, double doses – the standard dose is ineffective. Treatment of streptococcal tonsillopharyngitis with amoxicillin, amoxicillin with clavulanic acid and cefuroxime axetil is considered inappropriate and harmful. These are relatively broad-spectrum antibiotics, but their overuse is conducive to the spread of pneumococci of reduced penicillin sensitivity.

Key words: *Streptococcus pyogenes*, pharyngitis, penicillin

WSTĘP

Zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, niezależnie od etiologii, jest jedną z częstszych przyczyn wizyt u lekarza rodzinnego czy pediatri. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych odpowiada za 6–8% konsultacji lekarskich dzieci i dorosłych⁽¹⁾. Wydawać by się mogło, że rozpoznawanie i właściwe leczenie tej jakże powszechnej i podstawowej choroby jest umiejętnością tak oczywistą jak posługiwanie się stetoskopem. Tymczasem jak pokazują dane amerykańskie, wśród pacjentów zgłaszających się do lekarza z powodu bólu gardła 53% dzieci i 60% dorosłych otrzymywało antybiotyki, choć u większości z nich etiologia objawów była wirusowa^(2,3). Podobnie gdy podejmowano decyzję o antybiotykoterapii, w 39% wybrany antybiotyk był niezgodny z oficjalnymi zaleceniami⁽⁴⁾.

Celem niniejszego artykułu jest zwięźle przedstawienie podstawowych informacji na temat diagnostyki i leczenia bakteryjnego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych. Dla wszystkich lekarzy za przewodnik powinny posłużyć zaktualizowane w tym roku *Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego*⁽⁵⁾ (dalej: Rekomendacje 2016), wydane w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków.

ETIOLOGIA

U ogromnej większości pacjentów zapalenie gardła i migdałków podniebiennych ma podłoże wirusowe. Rinowirusy, koronawirusy, adenowirusy, wirus Epsteina–Barr, *Coxsackie*, *Herpes simplex* i inne odpowiadają za blisko 70–85% zakażeń u dzieci i nawet 90–95% u dorosłych⁽⁶⁾. U pozostałych przyczyną choroby jest niemal zawsze paciorkowiec ropotwórczy, czyli *Streptococcus pyogenes*. Niezmiernie rzadko, u mniej niż 1% chorych, czynnikiem etiologicznym są inne bakterie, m.in. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, bakterie beztlenowe i inne.

EPIDEMIOLOGIA

Angina paciorkowcowa rozwija się w wyniku bezpośredniego kontaktu z osobą chorą lub aktywacji nosicielstwa. Teoretycznie możliwe, choć bardzo mało prawdopodobne, jest przekazanie zakażenia przez przedmioty – podczas II wojny światowej nie obserwowano, aby paciorkowiec rozprzestrzenił się poprzez nieuprane koce przekazywane kolejnym żołnierzom⁽⁷⁾. Ryzyko przekazania nosicielstwa wewnątrz rodziny przez zdrowego nosiciela wynosi około 10%, a przez osobę chorą – 25%⁽⁸⁾. Objawowe zakażenie rozwinięte około 40% nosicieli w kilka tygodni po wstępnym kontakcie, który je zainicjował⁽⁹⁾. Innymi słowy, prawdopodobieństwo zachorowania na anginę paciorkowcową po kontakcie z chorym członkiem rodziny wynosi około 10%. Osoba chora pozostaje zakaźna dla otoczenia mniej więcej przez 24 godziny od rozpoczęcia skutecznej antybiotykoterapii⁽¹⁰⁾. Z tego też względu przez ten czas nie powinna kontaktować się z innymi osobami w przedszkolu/szkole czy pracy.

INTRODUCTION

Tonsillopharyngitis, regardless aetiology, is one of the most frequent illnesses for which paediatricians and other primary care physicians are consulted with an estimated 6–8% of visits per year in the United States (children and adults)⁽¹⁾. It may seem that diagnosis and treatment of this common illness is as simple as operating of stethoscope. However, data regarding the United States confirmed that patients suffering from sore throat received antibiotic therapy, namely 53% of children and 60% of adults, although viral features were evident in most cases^(2,3). Moreover, with regard to administered antibiotic therapy, 39% cases related to wrong choice that did not comply with official clinical practice guidelines⁽⁴⁾.

The purpose of this paper is to present briefly basic information on diagnosis and treatment of tonsillopharyngitis. All physicians received the guide in this regard namely updated *Guidelines regarding treatment of community acquired respiratory infections*⁽⁵⁾ (hereinafter referred to as: Guidelines 2016), issued in terms of National Programme of Antibiotic Protection.

AETIOLOGY

In most patients the most common is viral tonsillopharyngitis. Rhinoviruses, coronaviruses, adenoviruses, Epstein–Barr virus, *Coxsackie*, *Herpes simplex* and other cause almost 70–85% of infections in children, and as much as 90–95% in adults⁽⁶⁾. Other cases are caused mostly by *Streptococcus pyogenes*. Very rarely, that is in less than 1% of cases, the aetiological agent included other bacteria, inter alia *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* and anaerobic bacteria.

EPIDEMIOLOGY

Streptococcal tonsillopharyngitis develops as a result of direct contact with ill persons or carriage activation. Although possible in theory, yet very unlikely is carriage of infection by the objects – during II World War no observation confirmed that streptococcal tonsillopharyngitis spread due to use of unwashed blankets by soldiers⁽⁷⁾. Risk of passing the carriage within the family by a healthy carrier is around 10% and 25% in case of patient⁽⁸⁾. A symptomatic infection will be developed by around 40% carriers within a few weeks following initial contact that caused their activation⁽⁹⁾. In other words, probability of streptococcal pharyngitis in persons after contact with ill family member is around 10%. A patient will transmit the disease in his environment within more less 24 hours since beginning of efficient antibiotic treatment⁽¹⁰⁾. Therefore such person should not have contact during that time with other persons in nursery school/school or at work.

DIAGNOSTYKA

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej dane dotyczące etiologii zapalenia gardła i migdałków podniebiennych, kluczowe jest ustalenie właściwego rozpoznania, tj. zróżnicowanie zakażenia wirusowego i bakteryjnego. Nie deprecjonując znaczenia doświadczenia lekarza, autorzy Rekomendacji 2016 uznali wywiad i badanie przedmiotowe za zbyt mało czule i swoiste w różnicowaniu etiologii zapalenia gardła i tym samym za niewystarczające do podjęcia decyzji klinicznej o rozpoczęciu antybiotykoterapii. Sceptycyzm wobec antybiotykoterapii zdają się potwierdzać wyniki opublikowanego niedawno badania⁽¹¹⁾, w którym analizowano, jak często młodzi lekarze (w trakcie szkolenia specjalizacyjnego) zalecają tę metodę leczenia pacjentom z bólem gardła. Okazało się, że jest ona nadużywana (częstość antybiotykoterapii 71,5%, 95% CI: 69,7–73,2). Co jednak ciekawe, a zarazem zaskakujące, częstość niepotrzebnych antybiotykoterapii „rosła wraz z doświadczeniem”, tj. była większa u lekarzy na wyższych latach szkolenia.

Istnieją oczywiście dane z wywiadu czy badania przedmiotowego sugerujące określoną etiologię. Zagadnienie to stało się przedmiotem systematycznego przeglądu piśmiennictwa przygotowanego przez Shaikha i wsp.⁽¹²⁾ Pacjent cierpiący na bakteryjne zapalenie gardła najprawdopodobniej zachorował nagle. Jako pierwsze mogły pojawić się u niego objawy ze strony przewodu pokarmowego: ból brzucha, nudności, wymioty. W kolejnych godzinach dołączyły się wysoka gorączka z dreszczami, silny ból gardła utrudniający połykanie, *fetor ex ore*. W badaniu przedmiotowym można było u niego stwierdzić wybroczyny na błonie śluzowej podniebienia, naloty włóknikowe w kryptach migdałków, tkliwe, powiększone węzły chłonne podżuchwowe i szyjne przednie. Etiologię wirusową powinny sugerować katar, kaszel, biegunka, chrypka, bóle mięśniowe, a także zapalenie spojówek czy pęcherzyki lub afte na błonie śluzowej gardła i jamy ustnej. Informacje z badania przedmiotowego i przedmiotowego zostały zebrane w skale oceniającej prawdopodobieństwo zakażenia *S. pyogenes*. Najpopularniejsza i najbardziej przydatna jest skala Centora⁽¹³⁾ w modyfikacji McIsaaca⁽¹⁴⁾ przedstawiona w tab. 1 i 2. Trzeba jednak wyraźnie podkreślić, że zarówno wnioski w pracy Shaikha i wsp., Rekomendacje 2016, jak i zalecenia Infectious Diseases Society of America⁽¹⁵⁾ stanowią, że żaden objaw czy kombinacja objawów nie pozwala na rozpoznanie zakażenia bakteryjnego i tym samym podjęcie decyzji o antybiotykoterapii. Upoważniają one jednak do rozpoznania zakażenia wirusowego i tym samym odstąpienia od przepisania antybiotyku.

Złotym standardem w rozpoznawaniu paciorkowcowego zapalenia gardła pozostaje posiew wymazu z gardła lub migdałków. Jego wynik odczytywany jest mniej więcej po dobie, a w razie wyniku ujemnego – po 48 godzinach. W większości przypadków posiewowi nie musi towarzyszyć wykonanie antybiogramu. Pełna wrażliwość paciorkowca na penicylinę pozwala na zlecenie go jedynie w przypadku nadwrażliwości na cefalosporyny lub reakcji nadwrażliwości typu I na jakikolwiek antybiotyk beta-laktamowy. Sytuacja taka skłaniałaby do zastosowania antybiotyku z grupy

DIAGNOSIS

Taking into account above data regarding aetiology of tonsillopharyngitis, the key is diagnosis namely discriminating between viral form or bacterial type of disease. Far from depreciating the experience possessed by medical professionals, authors of Guidelines 2016 stated that low sensitivity and specificity of medical history and physical examination do not allow to distinguish aetiology of streptococcal pharyngitis and consequently is insufficient to take clinical decision on commencement of antibiotic treatment. Scepticism about antibiotic treatment seems to be confirmed with recently published results of study⁽¹¹⁾ that analysed how often young physicians (during specialist training) recommend this treatment to patients suffering from sore throat. The analysis confirmed that this method was overused (antibiotic treatment implemented in 71.5%, 95% CI: 69.7–73.2). It is both interesting and surprising that implementation of unnecessary antibiotic treatment “increased with growing experience,” namely experienced physicians administered this method more often. Of course, there is data from history or physical examination that suggest specific aetiology. This issue was the subject of systematic review of literature conducted by Shaikh *et al.*⁽¹²⁾ A patient suffering from strep throat most probably fell ill suddenly. The first symptoms that appeared related to digestive tract: abdominal pain, nausea, vomiting. Later on chills with high fever followed, sore throat that makes swallowing painful, *fetor ex ore*. The physical examination revealed palatal petechiae, tonsillar exudate, swelling of the submandibular and anterior cervical lymph nodes. Viral form is indicated by cold, cough, diarrhoea, hoarseness, myalgias, and conjunctivitis or follicles or aphthae of oral mucosa. Information regarding medical history and physical examination was collected into various clinical scoring systems assessing the probability of *S. pyogenes* infection. The most common and useful is Centor’s scale⁽¹³⁾ of McIsaac’s modification⁽¹⁴⁾ presented in Tabs. 1 and 2. However, note that both conclusions included in paper drawn up by Shaikh *et al.*, Guidelines 2016 as well as clinical practice guidelines of Infectious Diseases Society of America⁽¹⁵⁾ specified that no sign or signs allowed for diagnosis of bacterial infection and therefore taking decision on antibiotic treatment. Yet those signs indicated viral form and consequently no antibiotic treatment should have been administered.

The gold standard for diagnosis of strep throat is a swab culture. The result thereof is obtained more less after 24 hours, and in case of negative result – following 48 hours. In most cases swab culture does not need to be accompanied by antibiogram. Due to susceptibility of streptococcus to penicillin it shall be administered only in case of hypersensitivity reactions to cephalosporins or type I hypersensitivity reactions to any beta-lactam antibiotic. In such situation it would be advisable to administer the antibiotic belonging to the group of macrolides, to which susceptibility of *Streptococcus pyogenes* is variable.

Parametr <i>Parameter</i>	Liczba punktów <i>Score</i>
Gorączka >38°C <i>Fever >38°C</i>	1
Niewystępowanie kaszlu <i>Absence of coughing</i>	1
Powiększone węzły chłonne szyjne przednie <i>Swollen lymph nodes</i>	1
Nalot włóknikowy i obrzęk migdałków <i>Tonsils is flecked with white or yellow spots and tonsillitis</i>	1
Wiek 3–14 lat <i>3–14 years old</i>	1
Wiek 15–44 lat <i>15–44 years old</i>	0
Wiek >45 lat <i>>45 lat years old</i>	-1
Źródło: Rekomendacje 2016. <i>Source: Guidelines 2016.</i>	

Tab. 1. Skala punktowa oceny prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes* wg Centora/McIsaaca

Tab. 1. Score regarding risk evaluation of *S. pyogenes* contracting acc. to Centor/McIsaac

makrolidów, na które wrażliwość paciorkowca ropotwórczego jest zmienna.

Zlecenie posiewu wymaga wstrzymania decyzji o ewentualnej antybiotykoterapii i konieczności ponownej oceny pacjenta po 24–48 godzinach. W warunkach podstawowej opieki zdrowotnej, szczególnie w jesienno-zimowym szczycie sezonu zachorowań na zakażenia dróg oddechowych, może być to kłopotliwe. Alternatywą w tej sytuacji są szybkie testy wykrywające polisacharydowe antygeny *S. pyogenes*. Wykorzystują one metodę immunoenzymatyczną lub immunooptyczną. Charakteryzuje je bardzo wysoka czułość i swoistość wynoszące w odniesieniu do posiewu odpowiednio 92–97% i 95–98%⁽¹⁶⁾. Gdy punktem odniesienia było badanie PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy – *polymerase chain reaction*), ich czułość wahała się od 88,0% do 94,7% w zależności od producenta testu, a swoistość sięgała 100% (dla porównania czułość posiewu wynosiła 77,3%)⁽¹⁷⁾. Szybkie testy antygenowe powinny być stosowane u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem zakażenia paciorkowcowego (3–4 punkty w skali McIsaaca)⁽¹⁸⁾. Ich wynik uzyskiwany jest już po 1–5 minutach. Wadą jest konieczność obciążenia pacjenta kosztami; w przeciwieństwie do posiewu ta metoda diagnostyczna nie mieści się w zakresie pakietu świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej. Nie pozwalają one także na wykonanie antybiogramu. Badania te mogą dać dodatni wynik także przy braku objawów klinicznych, jeśli pacjent jest nosicielem *S. pyogenes*.

LECZENIE

U większości pacjentów chorujących na anginę paciorkowcową gorączka ustąpi w ciągu 3–5 dni, a ból gardła w ciągu tygodnia, nawet jeśli nie zostanie podjęte leczenie przyczynowe⁽¹⁹⁾. Co więcej, wydaje się, że wpływ antybiotykoterapii na zmniejszenie częstości popaciorkowcowego kłębuszkowego zapalenia nerek czy powstawanie ropni okołomigdałkowych

Liczba punktów <i>Score</i>	Odsetek chorych z potwierdzonym zakażeniem <i>S. pyogenes</i> <i>Percent of patients with confirmed S. pyogenes</i>	Sugerowany sposób postępowania <i>Recommended treatment</i>
0	2–3%	Nie wymaga działań <i>No actions required</i>
1	4–6%	
2	10–12%	Badanie bakteriologiczne: wymaz lub szybki test i w zależności od wyniku decyzja o leczeniu <i>Bacteriological test: swab culture or rapid test and further decision depending on test result</i>
3	27–28%	
4	38–63%	Antybiotykoterapia z ewentualną równoległą diagnostyką bakteriologiczną <i>Antibiotic treatment along with bacteriological analysis</i> W przypadku ujemnego wyniku badania bakteriologicznego uzasadnione jest odstąpienie antybiotyku <i>In case of negative result of bacteriological analysis antibiotic discontinuation is justified</i>
Źródło: Rekomendacje 2016. <i>Source: Guidelines 2016.</i>		

Tab. 2. Prawdopodobieństwo etiologii *S. pyogenes* w zależności od liczby punktów wg skali Centora/McIsaaca

Tab. 2. Probability of *S. pyogenes* aetiology depending on score at Centor/McIsaac's scale

Actually the culture swab requires suspension of any antibiotic treatment and results in necessary re-examination of patient after 24–48 hours. In case of primary health care, it may be difficult in particular during autumn and winter season of growing incidences related to respiratory tract infections. Alternative may be rapid antigen tests for detection of polysaccharide antigen *S. pyogenes*. It employs an immunoenzymatic or immunooptic method and features with very high sensitivity and specificity that comparing to culture swab is 92–97% and 95–98%, respectively⁽¹⁶⁾. If PCR (polymerase chain reaction) tests provided reference, sensitivity was from 88.0% to 94.7% depending on test's manufacturer, and specificity up to 100% (comparing to 77.3% of swab culture sensitivity)⁽¹⁷⁾. Rapid antigen tests shall be carried out in patients with high probability of streptococcal pharyngitis (3–4 score of McIsaac's scale)⁽¹⁸⁾. The result is available as quickly as after 1–5 minutes. The disadvantage relates to costs incurred by patients; contrary to swab culture this method of diagnosis is not offered within the package of basic health care services. With this method it is also impossible to obtain antibiogram. These tests may give positive result also in case of absence of clinical sings, if a patient is the carrier of *S. pyogenes*.

TREATMENT

In case of most patients suffering from strep throat, fever subsides within 3–5 days, and sore throat within a week,

jest niewielki⁽²⁰⁾. Czy zatem potwierdzenie zakażenia *S. pyogenes* wiąże się z koniecznością rozpoczęcia antybiotykoterapii? Istnieje wiele dowodów kaźących odpowiedzieć na to pytanie twierdząco. Podanie antybiotyku skraca czas trwania gorączki i bólu gardła, zmniejsza też ryzyko powikłań w postaci zapaleń ucha i zatok⁽²¹⁾ czy gorączki reumatycznej⁽²²⁾. Skraca wreszcie okres zakaźności i redukuje nosicielstwo. Zgodnie z Rekomendacjami 2016 celem antybiotykoterapii jest „[...] eradykacja drobnoustroju [...], zmniejszenie ryzyka powikłań, zmniejszenie zakaźności oraz skrócenie czasu trwania objawów”. Wszystkie te kryteria spełnia fenoksymetylopenicylina – antybiotyk pierwszego rzutu w leczeniu anginy paciorkowcovej. Wrażliwość szczepów paciorkowca ropotwórczego na penicylinę jest 100-procentowa⁽²³⁾. Zdarzające się sporadycznie niepowodzenia terapeutyczne wynikają nie z oporności bakterii, ale raczej z nosicielstwa *S. pyogenes*, którego eradykacja jest trudniejsza⁽²⁴⁾, wpływu beta-laktamaz produkowanych przez inne patogeny bytujące w jamie ustnej⁽²⁵⁾ czy nieprzestrzegania przez pacjenta zaleceń⁽²⁶⁾. Leczenie anginy paciorkowcovej penicyliną musi trwać 10 dni, mimo dość szybkiej poprawy klinicznej. Dowiedziono, że skracanie terapii zmniejsza skuteczność eradykacji⁽²⁷⁾. Pewne kontrowersje wzbudza sposób dawkowania. Zdaniem niektórych ekspertów⁽²⁸⁾ wskazane jest podawanie penicyliny w trzech dawkach podzielonych, a nie dwóch, jak zalecają to Rekomendacje 2016. Niemniej wydaje się, że taki sposób postępowania może negatywnie oddziaływać na *compliance*. Wykazano też, że dawkowanie dwa, trzy i cztery razy dziennie gwarantuje podobną skuteczność⁽²⁹⁾. Ważne jest jednak, aby dawkując

also if the causative therapy was not administered⁽¹⁹⁾. Moreover, it seems that antibiotics has small impact on reduction of post-streptococcal glomerulonephritis or formation of peritonsillar abscess⁽²⁰⁾. So does confirmed infection of *S. pyogenes* mean necessary antibiotic treatment? There is ample evidence for positive answer to this question. Administering antibiotic shortens time of fever and sore throat, mitigates the risk of complications including ear infection and sinusitis⁽²¹⁾ or rheumatic fever⁽²²⁾. And finally it shortens period of infectivity and reduces carriage. Pursuant to Guidelines 2016 the purpose of antibiotic treatment is “[...] eradication of bacteria [...], mitigation the risk of complications, reduction of infectivity and shortening the period of signs.” All these criteria are met by phenoxymethylpenicillin – first-choice antibiotic treatment in case of strep throat. Strains of *S. pyogenes* feature with 100% susceptibility to penicillin⁽²³⁾. Sporadic failures during treatment are not caused by antimicrobial resistance, but more likely result from carriage of *S. Pyogenes* that required much more for eradication⁽²⁴⁾, impact of beta-lactamases produced by other pathogens living in oral cavity⁽²⁵⁾ or non-adherence of patient to instructions⁽²⁶⁾. Treatment with penicillin of patients suffering from streptococcal tonsillopharyngitis takes 10 days, in spite of quite fast clinical improvement. Evidence confirmed that shortened treatment reduces efficacy of eradication⁽²⁷⁾. Some controversies were triggered by dosage manner. In opinion of some professionals⁽²⁸⁾ penicillin shall be given in three divided doses, instead of two doses, as indicated in Guidelines 2016. Nevertheless, is seems that such manner may have negative

Antybiotyk <i>Antibiotic</i>	Dawkowanie u dzieci <i>Dosage in children</i>	Dawkowanie u dorosłych <i>Dosage in adults</i>	Czas leczenia <i>Duration</i>
Fenoksymetylopenicylina <i>Phenoxymethylpenicillin</i>	<40 kg: 100–200 tys. j.m./kg/dobę, w 2 dawkach >40 kg: jak u dorosłych <40 kg: 100,000–200,000 units/kg/day, twice daily >40 kg: like in adults	2–3 mln j.m./dobę w 2 dawkach 2–3 mln units/day, twice daily	10 dni 10 days
Cefadroksyl <i>Cefadroxil</i>	<40 kg: 30 mg/kg w jednorazowej dawce dobowej >40 kg: jak u dorosłych <40 kg: 30 mg/kg once daily >40 kg: like in adults	1000 mg w jednorazowej dawce dobowej 1000 mg, once daily	10 dni 10 days
Cefaleksyna <i>Cephalexin</i>	<40 kg: 25–50 mg/kg/dobę w 2 dawkach >40 kg: jak u dorosłych <40 kg: 25–50 mg/kg/day twice daily >40 kg: like in adults	500 mg co 12 godz. 500 mg every 12 hours	10 dni 10 days
Erytromycyna <i>Erythromycin</i>	<40 kg: 30–50 mg/kg/dobę w 3–4 dawkach >40 kg: jak u dorosłych <40 kg: 30–50 mg/kg/day 3–4 times a day >40 kg: like in adults	0,2–0,4 g co 6–8 godz. 0.2–0.4 g every 6–8 hours	10 dni 10 days
Klarytromycyna <i>Clarithromycin</i>	<40 kg: 15 mg/kg/dobę w 2 dawkach >40 kg: jak u dorosłych <40 kg: 15 mg/kg/day twice daily >40 kg: like in adults	250–500 mg co 12 godz. 250–500 mg every 12 hours	10 dni 10 days
Azytromycyna <i>Azithromycin</i>	<40 kg: 20 mg/kg (3 dni) lub 12 mg/kg (5 dni) w jednorazowej dawce dobowej >40 kg: jak u dorosłych <40 kg: 20 mg/kg (3 days) or 12 mg/kg (5 days) once daily >40 kg: like in adults	1000 mg w jednorazowej dawce dobowej przez 3 dni 1000 mg, single dose for 3 days	3–5 dni 3–5 days

Tab. 3. Antybiotyki stosowane w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych
Tab. 3. Antibiotics used for treatment of tonsillopharyngitis

penicylinę dwa razy na dobę, stosować wysoką dawkę, tj. 3 mln j.m./dobę u dorosłych i 150–200 tys. j.m./kg masy ciała/dobę u dzieci. Dodatkowymi zaletami penicyliny są jej wąskie spektrum aktywności, dobry profil bezpieczeństwa oraz niska cena. Zalecane dawkowanie penicyliny i innych antybiotyków zostało przedstawione w tab. 3.

W razie wystąpienia nienatychmiastowej nadwrażliwości na penicylinę, a także u nosicieli *S. pyogenes* w leczeniu skorygowanym należy zastosować cefadroksyl. Antybiotyk ten w porównaniu z penicyliną cechuje nieco lepsza skuteczność eradykacji⁽³⁰⁾. O ile u pacjentów, u których do zakażenia doszło *de novo*, nie ma to istotnego znaczenia (95% vs 94%), o tyle przewaga ta uwydatnia się, gdy pod uwagę brano także nosicieli (92% vs 73%). Co istotne, także w tym przypadku leczenie powinno trwać 10 dni, a skracanie go istotnie wpływa na skuteczność⁽³¹⁾. W leczeniu skorygowanym można także zastosować cefaleksynę.

Niekiedy w leczeniu anginy paciorkowcowej zaleca się antybiotyki z grupy makrolidów, przede wszystkim klarytromycynę i azytromycynę. Wykazano ich skuteczność w eradykacji *S. pyogenes* z nosogardła^(32,33). Z drugiej jednak strony wrażliwość paciorkowca ropotwórczego na makrolidy jest regionalnie zmienna i zależna od częstości stosowania leków z tej grupy na danym obszarze⁽³⁴⁾. Według danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Droboustrojów w Polsce w 2005 roku oporność na makrolidy szczepów *S. pyogenes* izolowanych od chorych z zapaleniem gardła sięgała 15%⁽³⁵⁾. Co istotne, w 90% dochodziło do niej w mechanizmie typu MLS_B (związany z produkcją metylaz). Oznacza on oporność na wszystkie makrolidy, a także linkozamidy i streptograminy B. Biorąc pod uwagę wszystkie te rozważania, w anginie paciorkowcowej makrolidy należy wykorzystywać jedynie w razie wystąpienia nadwrażliwości natychmiastowej na beta-laktamy. Ze względu na narastającą i regionalnie zmienną antybiotykooporność zastosowanie makrolidu powinno być poprzedzone posiewem wymazu z gardła i określeniem w antybiogramie lekooporności na erytromycynę, co jest jednoznaczne z ustaleniem oporności na klarytromycynę i azytromycynę. Przy tej okazji należy nadmienić, że skuteczność azytromycyny, często stosowanej jako wygodna, bo stosowana przez 3–5 dni, alternatywa dla klarytromycyny, wyraźnie zależy od dawki. Standardową terapię w dawce 10 mg/kg masy ciała/dobę przez 3 dni cechują wyraźnie niższa skuteczność kliniczna i eradykacyjna, a także wyższa częstość nawrotów niż w przypadku penicyliny⁽³⁶⁾. Wartości porównywalne z antybiotykiem pierwszego rzutu osiągnąć są dopiero przy zastosowaniu podwójnej dawki azytromycyny, tj. u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg 20 mg/kg masy ciała/dobę przez 3 dni lub 12 mg/kg masy ciała/dobę przez 5 dni⁽³⁷⁾, a u dorosłych 1000 mg przez 3 dni.

Zdecydowanie należy unikać stosowania amoksyliny, amoksyliny z kwasem klawulanowym oraz aksetylu cefuroksymu. Jakkolwiek skuteczność kliniczna i eradykacyjna tych antybiotyków jest wysoka, porównywalna do penicyliny⁽³⁸⁾, to jednak w przeciwieństwie do niej mają one zdecydowanie negatywny

impact on compliance. Also it was indicated that two, three and four daily therapy guaranteed similar efficacy⁽²⁹⁾. Note that when giving penicillin twice a day, a large dose shall be applied, namely 3 million units/day in adults and 150–200 thousand units/kg/day in children. Additional advantages of penicillin related to narrow spectrum of activity, high safety and low costs. Tab. 3 includes recommended doses of penicillin and other antibiotics.

However, cefadroxil is reserved for patients with non-immediate hypersensitivity to penicillin and *Streptococcus pyogenes* carriers. This antibiotic features with improved eradication efficacy comparing to penicillin⁽³⁰⁾. Although in case of patients who developed *de novo* infection it was irrelevant (95% vs. 94%), in case of carriers (92% vs. 73%) the difference is quite significant. Note that treatment in such case shall take 10 days, and any shortened period has significant impact of efficacy⁽³¹⁾. For modified treatment cefalexin may be administered also.

Sometimes during treatment of streptococcal tonsillopharyngitis also antibiotics are recommended from group of macrolides, mostly clarithromycin and azithromycin. Their eradication efficacy was proved in case of *S. pyogenes* of nasopharynx^(32,33). On the other hand, susceptibility of *S. pyogenes* to macrolides is locally variable and depends on frequency of medicines dosing from this group at given area⁽³⁴⁾. Pursuant to data from the National Reference Centre for Drug Susceptibility of Microorganisms in Poland, in 2005 resistance to *S. pyogenes* strains macrolides isolated from patients with pharyngitis was 15%⁽³⁵⁾. What is relevant, it followed in 90% as a result of MLS_B type mechanism (related to production of methylases). This means resistance to all macrolides as well as linkosamides and streptogramins B. Taking into account all these issues, in case of streptococcal tonsillopharyngitis macrolides should be used only in case of immediate hypersensitivity to beta-lactams. Due to growing and locally variable resistance to antibiotics, macrolide should be used after swabbing the throat and antibiogram determining sensitivity of bacteria to erythromycin, which means sensitivity of bacteria to clarithromycin and azithromycin. Note also that efficacy of very often used azithromycin that is administered for 3–5 days, and provides alternative to clarithromycin, depends on dosage. The standard treatment with dose of 10 mg/kg/day for 3 days features with low clinical efficacy and eradication, and high rate of recurrent episodes comparing to penicillin⁽³⁶⁾. Values comparable to first choice antibiotic are achieved not until use of double dose of azithromycin, that is in children with body mass below 40 kg 20 mg/kg/day for 3 days or 12 mg/kg/day for 5 days⁽³⁷⁾, and in adults 1000 mg for 3 days.

It is crucial to avoid use of amoxicillin, amoxicillin with clavulanic acid and cefuroxime axetil. These antibiotics feature with high clinical efficacy and eradication comparable to penicillin⁽³⁸⁾, yet in contrast to penicillin they have negative impact on selection and spreading of pneumococcal bacteria strains of low susceptibility to penicillin.

Antybiotyk <i>Antibiotic</i>	Dawkowanie u dzieci <i>Dosage for children</i>	Dawkowanie u dorosłych <i>Dosage for adults</i>	Czas leczenia <i>Duration</i>
Penicylina benzatynowa <i>Benzathine penicillin</i>	<40 kg: jednorazowo 600 tys. j.m. w iniekcji i.m. >40 kg: jak u dorosłych <40 kg: once daily 600,000 units by i.m. injection >40 kg: like in adults	Jednorazowo 1,2 mln j.m. w iniekcji i.m. 1.2 mln units once daily by i.m. injection	1 dzień 1 day
Cefadroksyl <i>Cefadroxil</i>	<40 kg: 30 mg/kg w jednorazowej dawce dobowej >40 kg: jak u dorosłych <40 kg: 30 mg/kg once daily >40 kg: like in adults	1000 mg w jednorazowej dawce dobowej 1000 mg once daily	10 dni 10 days
Klindamycyna <i>Clindamycin</i>	<40 kg: 20–30 mg/kg/dobę w 3 dawkach >40 kg: jak u dorosłych <40 kg: 20–30 mg/kg/day 3 times a day >40 kg: like in adults	300 mg co 8 godz. 300 mg every 8 hours	10 dni 10 days

Tab. 4. Antybiotyki stosowane w leczeniu nawrotu paciorkowcowego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych

Tab. 4. Antibiotics used for treatment of recurrent tonsillopharyngitis

wpływ na selekcjonowanie i rozprzestrzenianie się szczepów pneumokoków o zmniejszonej wrażliwości na penicyliny.

Osobnym zagadnieniem jest nawrotowość paciorkowcowych zapaleń gardła i migdałków. Definiowana jest ona jako więcej niż 3–6 potwierdzonych zakażeń w ciągu roku u dzieci oraz powyżej 3 w przebiegu 6 miesięcy lub 4 w roku u dorosłych⁽³⁹⁾. Dobranie odpowiedniego antybiotyku zależy od przyczyny nawrotu. Jeżeli spowodowany był brakiem współpracy ze strony pacjenta (np. przedwczesne kończenie leczenia zaraz po ustąpieniu objawów klinicznych), Rekomendacje 2016 zalecają jednorazowe, domięśniowe podanie penicyliny benzatynowej. Gdy przyczynę stanowiła nieskuteczna eradykacja w wyniku nosicielstwa, zalecanym antybiotykiem jest cefadroksyl. Jeśli natomiast przyczyna nawrotowości nie została zidentyfikowana, należy podjąć leczenie przy użyciu klindamycyny. Zalecane dawki przedstawiono w tab. 4.

Za kontrowersyjne zagadnienie uchodzi tonsillektomia. Dane naukowe nie wskazują jednoznacznie, aby korzyści płynące z zabiegu przewyższały związane z nim ryzyko⁽⁴⁰⁾. W związku z tym postępowanie takie Rekomendacje 2016 zalecają jedynie u dzieci z ciężką postacią nawracającego paciorkowcowego zapalenia gardła i migdałków. Definiowana jest ona jako „[...] 7 epizodów zakażenia w ostatnim roku lub 5 rocznie w ciągu ostatnich 2 lat, lub 3 rocznie w ciągu ostatnich 3 lat oraz stwierdzenie jednego z następujących kryteriów:

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

Brak dowodów naukowych nie pozwolił na sformułowanie zaleceń dla dorosłych.

PODSUMOWANIE

Chociaż w świadomości pacjentów paciorkowcowa zapalenie gardła i migdałków funkcjonuje jako choroba powszechna, w rzeczywistości jest zakażeniem nieczęstym. Dotyczy przede

Another issue is recurrent streptococcal tonsillopharyngitis. It has been defined as 3–6 confirmed infections within a year in children and above 3 within 6 months or 4 within a year in adults⁽³⁹⁾. Choice of appropriate antibiotic depends on cause of recurrent episode. If it resulted from absence of cooperation from the side of patient (e.g. early termination of treatment immediately after the clinical symptoms have disappeared), Guidelines 2016 recommend a single intramuscular injection of benzathine penicillin. However, if it was caused by insufficient eradication because of carriage, a recommended antibiotic is cefadroxil. But if reason behind recurrent episode is unknown, clindamycin shall be administered. Tab. 4 specified recommended doses.

Tonsillectomy triggers many controversies. Scientific data did not indicate unambiguously more benefits that outweigh the risk during surgery⁽⁴⁰⁾. Therefore the Guidelines 2016 recommend this surgery in children with recurrent episodes of chronic streptococcal tonsillopharyngitis only. Defined as “[...] 7 infections within last year or 5 a year within last 2 years, or 3 a year within last 3 years, if one of the following followed:

- fever over 38°C;
- swollen lymph nodes;
- tonsils is flecked with white or yellow spots;
- streptococcal pharyngitis confirmed with microbiological test;
- finished antibiotic treatment in case of confirmed or suspected streptococcal pharyngitis.”

Due to absence of scientific evidence it was impossible to make indications for adults.

SUMMARY

Although in patients’ opinion streptococcal tonsillopharyngitis happens often actually this infection is rare. It affects mostly preschool and school-age children, or their parents. Sporadically it affects infants and elderly people. Although well-taken medical history and careful physical examination provides fundamentals of medical treatment, yet in this case more is required for proper diagnosis. The bacterial type of throat inflammation shall be confirmed by a swab

wszystkim dzieci w wieku przedszkolno-szkolnym, ewentualnie ich rodziców. Absolutnie sporadycznie występuje u niemowląt i osób w podeszłym wieku. Jakkolwiek dobrze zebrany wywiad i sumienne badanie przedmiotowe są podstawą medycyny, to jednak w tym wypadku nie wystarczają do ustalenia właściwego rozpoznania. U chorych kliniczne podejrzenie bakteryjnego zapalenia gardła należy potwierdzić za pomocą posiewu wymazu z gardła lub szybkiego testu na antygen *S. pyogenes*. Mimo iż wiele antybiotyków wykazuje skuteczność kliniczną i eradykacyjną w odniesieniu do paciorkowca ropotwórczego, zdecydowanie lekiem pierwszego rzutu jest fenoksymetylopenicylina stosowana przez 10 dni. Cefadroksyl jest zarezerwowany dla pacjentów z nienatychmiastową nadwrażliwością na penicylinę oraz nosicieli *S. pyogenes*. Z kolei makrolidy powinny być stosowane jedynie w razie wystąpienia nadwrażliwości o typie natychmiastowym. Należy pamiętać, że powszechnie stosowana niska dawka azytromycyny jest nieskuteczna i konieczne jest jej podwojenie. Niecelowe i szkodliwe z punktu widzenia szerzenia się antybiotykooporności szczepów bakteryjnych jest leczenie anginy paciorkowcowej amoksycyliną (także w połączeniu z kwasem klawulanowym) czy aksetylem cefuroksymu.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych innych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

- Nash DR, Harman J, Wald ER *et al.*: Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1114–1119.
- Linder JA, Bates DW, Lee GM *et al.*: Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA* 2005; 294: 2315–2322.
- Barnett ML, Linder JA: Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the United States, 1997–2010. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 138–140.
- Dooling KL, Shapiro DJ, Van Beneden C *et al.*: Overprescribing and inappropriate antibiotic selection for children with pharyngitis in the United States, 1997–2010. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 1073–1074.
- Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A *et al.*: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2016.
- Ebell MH, Smith MA, Barry HC *et al.*: The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA* 2000; 284: 2912–2918.
- Rammelkamp CH Jr, Mortimer EA Jr, Wolinsky E: Transmission of streptococcal and staphylococcal infections. *Ann Intern Med* 1964; 60: 753–758.
- James WE, Badger GF, Dingle JH: A study of illness in a group of Cleveland families. XIX. The epidemiology of the acquisition of group A streptococci and of associated illnesses. *N Engl J Med* 1960; 262: 687–694.
- Wannamaker LW: The epidemiology of streptococcal infections. In: McCarty M (ed.): *Streptococcal Infections*. Columbia University Press, New York 1954: 157–175.
- Krober MS, Bass JW, Michels GN: Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985; 253: 1271–1274.

culture or rapid tests for detection of *S. pyogenes*. Although many antibiotics feature with clinical efficacy and eradication with regard to *S. pyogenes*, the first choice drug shall be phenoxymethylpenicillin given for 10 days. Cefadroxil is reserved for patients with non-immediate hypersensitivity to penicillin and *S. pyogenes* carriers. Macrolides, in turn, should be used only if immediate hypersensitivity occurs. Note that commonly used low dose of azithromycin is ineffective and double doses shall be administered. Treatment of streptococcal tonsillopharyngitis with amoxicillin, amoxicillin with clavulanic acid and cefuroxime axetil is considered harmful due to spread of pneumococci of reduced penicillin sensitivity.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

- Dallas A, van Driel M, Morgan S *et al.*: Antibiotic prescribing for sore throat: a cross-sectional analysis of the ReCEnT study exploring the habits of early-career doctors in family practice. *Fam Pract* 2016. DOI: 10.1093/fampra/cmw014.
- Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG: Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr* 2012; 160: 487–493.e3.
- Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP *et al.*: The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981; 1: 239–246.
- McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D *et al.*: A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998; 158: 75–83.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW *et al.*: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1279–1282.
- Rogo T, Schwartz RH, Ascher DP: Comparison of the Inverness Medical Accueva Strep A test with the Genzyme OSOM and Quidel QuickVue Strep A tests. *Clin Pediatr (Phila)* 2011; 50: 294–296.
- Gazzano V, Berger A, Benito Y *et al.*: Reassessment of the role of rapid antigen detection tests in diagnosis of invasive group A streptococcal infections. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 994–999.
- Tanz RR, Gerber MA, Kabat W *et al.*: Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics* 2009; 123: 437–444.
- Denny FW, Wannamaker LW, Hahn EO: Comparative effects of penicillin, aureomycin and terramycin on streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Pediatrics* 1953; 11: 7–13.
- Wessels MR: Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med* 2011; 364: 648–655.
- Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB: Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD000023.
- Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM: Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 11.
- Jachna-Sawicka K, Pietrzak A, Bogiel T *et al.*: [Antibiotic sensitivity of beta-hemolytic streptococci isolated from throat swabs and purulent material]. *Med Dosw Mikrobiol* 2010; 62: 309–317.
- Gerber MA, Tanz RR, Kabat W *et al.*: Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999; 104: 911–917.

25. Roos K, Grahn E, Holm SE: Evaluation of beta-lactamase activity and microbial interference in treatment failures of acute streptococcal tonsillitis. *Scand J Infect Dis* 1986; 18: 313–319.
26. Pichichero ME, Hoeger W, Marsocci SM *et al.*: Variables influencing penicillin treatment outcome in streptococcal tonsillopharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 565–570.
27. 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.
28. Dzierżanowska D, Dzierżanowska-Fangrat K (eds): Przewodnik antybiotykoterapii 2015. α -medica press, Bielsko-Biała 2015.
29. Lan AJ, Colford JM, Colford JM Jr: The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: E19.
30. Casey JR, Pichichero ME: Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004; 113: 866–882.
31. Milatovic D: Evaluation of cefadroxil, penicillin and erythromycin in the treatment of streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10 (Suppl): S61–S63.
32. Schaad UB, Kellerhals P, Altwegg M; Swiss Pharyngitis Study Group: Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 304–308.
33. Still JG, Hubbard WC, Poole JM *et al.*: Comparison of clarithromycin and penicillin VK suspensions in the treatment of children with streptococcal pharyngitis and review of currently available alternative antibiotic therapies. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12 (Suppl 3): S134–S141.
34. Gagliotti C, Nobilio L, Milandri M *et al.*; Emilia-Romagna Antibiotic Resistance Study Group: Macrolide prescriptions and erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes*. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1153–1156.
35. Hryniewicz W, Kadłubowski M, Skoczyńska A: Dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2006.
36. Pacifico L, Scopetti F, Ranucci A *et al.*: Comparative efficacy and safety of 3-day azithromycin and 10-day penicillin V treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1005–1008.
37. Cohen R, Reinert P, De La Rocque F *et al.*: 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.
38. Lennon DR, Farrell E, Martin DR *et al.*: Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 474–478.
39. Pichichero ME, Green JL, Francis AB *et al.*: Recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 809–815.
40. Orvidas LJ, St Sauver JL, Weaver AL: Efficacy of tonsillectomy in treatment of recurrent group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis. *Laryngoscope* 2006; 116: 1946–1950.