



Retningslinjer for diagnostikk og behandling av sår hals

Det finnes flere retningslinjer for diagnostikk og behandling av sår hals, med sprikende anbefalinger. Vi ville utvikle nye systematisk utviklede retningslinjer.

Aktuelle strategier og relevante utfall ved diagnostikk og behandling av sår hals ble identifisert. Systematisk litteratursøk i The Cochrane Library, Medline og andre kilder som produserer retningslinjer og systematiske oversikter ble gjennomført. Aktuelle artikler ble kritisk vurdert med hensyn til validitet og relevans. Retningslinjene ble sendt til bred høring, og de ble drøftet i fokusgrupper med pasienter og med medarbeidere.

Halsinfeksjoner er selvbegrensende, komplikasjonene er sjeldne og plagene ofte milde til moderate. Penicillinbehandling forkorter symptomvarighet ved halsinfeksjoner forårsaket av β -hemolytiske streptokokker gruppe A, og reduserer risikoen for komplikasjoner. Men slik behandling har også bivirkninger og fører til økt risiko for reinfeksjoner.

Vår hovedanbefaling er at pasienter med sår hals vanligvis ikke skal behandles med antibiotika, og derfor heller ikke behøver å oppsøke lege. Antibiotikabehandling er aktuelt i alvorlige tilfeller eller hvis pasienten ønsker det, men da bare ved streptokokktonsillitt. Streptokokktonsillitt diagnostiseres på grunnlag av bestemte kliniske kriterier. Streptokokk hurtigst brukes når klinisk undersøkelse er usikker.

Fordelene med antibiotikabehandling må veies mot ulemper. Pasienten bør få mulighet til å ta stilling til dette selv, på grunnlag av god informasjon.

Sammanfattat på svenska

- Arbetet med att sammanfatta riklinjer för diagnostik och behandling av halsinfektioner är baserade på systematiske översikter eller placebokontrollerade randomiserade studier.
- I syfte att skapa en klinisk konsensus delgavs en referensgrupp, bestående av specialister i allmänmedicin och öron-, näs- och halssjukdomar samt fyra allmänmedicinska föreningar, resultatet av litteratursammanställningen.
- Den vetenskapliga dokumentationen ger inget entydigt underlag för diagnostik eller behand-

lingsrekommendationer. Den behandlande läkaren måste på grundval av sin kännedom om patientens situation göra en avvägning i det enskilda fallet mellan förväntade fördelar och nackdelar av antibiotikabehandling.

- Referensgruppen har föreslagit kliniska diagnoskriterier för tillförlitlig bedside diagnostik av halsinfektioner orsakade av streptokocker där penicillinbehandling bör övervägas.
- Restriktivitet i användningen av antibiotika vid halsinfektioner förorsakade av betahemolytiska streptokocker grupp A.

Det finnes flere nasjonale og internasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av sår hals, med sprikende anbefalinger [1–7]. Vårt mål var å utvikle retningslinjer basert på systematiske søk etter litteratur og kritisk vurdering av forskning.

METODER

Aktuelle strategier

- Følgende strategier for diagnostikk og behandling av sår hals er vurdert:
- Alle pasienter med sår hals testes med streptokokk hurtigst
 - Kliniske kriterier avgjør om pasi-

enten skal utredes med streptokokk hurtigst eller antibiotikabehandles uten test

– Sår hals skal vanligvis ikke behandles med antibiotika

Relevante utfall

Ved avveining av de ulike strategier har vi vurdert følgende utfall:

- Mulige fordeler ved behandling:
 - Forkortet sykdomsforløp
 - Symptomlindring
 - Redusert sykefravær
 - Forebygging av komplikasjoner
 - Redusert smittespredning

Författare

SIGNE FLOTTORP
 ANDREW D OXMAN
 Seksjon for helsetjenesteforskning
 Statens institutt for folkehelse
 Postboks 4404 Torshov
 0403 Oslo

JOHN G COOPER
 Medisinsk avdeling
 Sentralsykehuset i Rogaland
 4068 Stavanger

PER HJORTDAHL
 Institutt for allmenn- og samfunnsmedisinske fag
 Universitetet i Oslo
 Postboks 1130 Blindern
 0317 Oslo

SVERRE SANDBERG
 Laboratorium for klinisk biokjemi
 Haukeland Sykehus
 5021 Bergen

LARS H VORLAND
 Mikrobiologisk avdeling
 9038 Regionsykehuset i Tromsø .

Artikeln har tidigare varit publicerad i Tidsskrift for Den norske lægeforening 2000; 120: 1754-60.

- Mulige ulemper ved behandling:
 - Bivirkninger
 - Medikalisering av selvbegrensende sykdom
 - Økt tendens til reinfeksjon
 - Økologiske konsekvenser, resistensproblemer
- Andre momenter:
 - Pasientenes og legenes tilfredshet og trygghet
 - Kostnader

Dokumentasjon

Vi søkte etter retningslinjer, systematiske oversikter og placebokontrollerte, randomiserte studier av effekten av antibiotikabehandling av sår hals i Medline for perioden 1966–98 med nøkkelordene »pharyngitis», »sore throat» og »tonsillitis». Vi søkte også etter litteratur om den prediktive verdien av symptomer, funn og diagnostiske tester ved sår hals. Vi har søkt i The Cochrane Library og andre kilder som produserer systematiske oversikter og

kliniske retningslinjer. På basis av innhentede artikler har vi supplert ved å se på referanselistene.

Aktuelle artikler er evaluert med hensyn til validitet og relevans [8].

Konsensusprosess og høringsrunde

Enkelte av medlemmene i referansegruppen i NOKLUS (Norsk senter for kvalitetssikring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus) og FOKLUS (Fylkesdel av ordningen for kvalitetssikring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus) har fungert som referansegruppe og er medforfattere (JGC, PH, SS, LV). Medlemmene representerer allmennmedisin, klinisk kjemi og medisinsk mikrobiologi.

Utkastet til retningslinjer er sendt til høring til et utvalg allmennpraktikere og spesialister, de fire allmennmedisinske instituttene, Norsk selskap for allmennmedisin (NSAM), Fagutvalget i Alment praktiserende lægers forening, Norsk Helsesekretærforbund, Sekretariat for utvikling av allmennmedisinske kvalitetsindikatorer (SATS) og Statens institutt for folkehelse. Retningslinjene er også drøftet med to fokusgrupper med pasienter og en med medarbeidere.

Preferansevurderinger, dissens

Hvilke utfall ved behandling av sår hals som burde tas med, ble vurdert av referansegruppen og i høringsrunden. Fordeler og ulemper ved de ulike alternative strategier ble vurdert i en åpen, uformell prosess. Eventuell uenighet eller tvil er uttrykt eksplisitt. Styrken på anbefalingene (A til C) gjenspeiler graden av dokumentasjon (nivå 1 til nivå 3), i hvilken grad dokumentasjon kan appliseres til norsk allmennpraksis og grad av enighet i referansegruppen og høringsrunden om avveining av fordele og ulemper ved ulike alternativer [8].

Rapportering og oppdatering

Anbefalingene er formulert i en kortfattet versjon til daglig bruk (ramme 1, ramme 2). Det er utarbeidet en pasientversjon. Retningslinjene skal vurderes på nytt etter en implementeringsstudie og oppdateres i 2002.

Implementeringen

Mulige problemer med å implementere retningslinjene ble forsøkt identifisert ved litteraturgjennomgang, drøfting i referansegruppen, i høringsrunden, i samtalegrupper med pasienter,

medarbeidere og leger, og vil bli studert i et implementeringsforsøk.

RESULTATER

Oppsummering av dokumentasjonen

Sår hals er vanlig – de fleste oppsøker ikke lege. Med sår hals menes en akutt sykdomsepisode med smerter og inflammasjonstegn i halsen. Tonsillitt, faryngitt og tonsillofaryngitt er diagnoser som har vært brukt, uten at det er noe klart skille mellom disse tilstandene. Sår hals er et vanlig helseproblem, med ulik grad av smerte og andre ledsagende symptomer. De færreste med sår hals oppsøker lege [9].

De fleste halsinfeksjoner skyldes virus. Ved dyrking av halsprøver fra pasienter er det funnet flere mikrober som kan være patogener, men β -hemolytiske streptokokker gruppe A er den vanligste og den klinisk viktigste [10].

Registrerte tilfeller av streptokokkinfeksjoner meldt til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) økte fra omkring 50 000 i 1975 til nær 100 000 i 1997 [11]. Meldefrekvensen for disse tilstandene var omkring 60% (Arve Lystad, personlig meddelelse). Nær 170 000 pasienter får altså diagnostisert streptokokkinfeksjon hos lege hvert år i Norge. De fleste av disse har sår hals.

Sykdomsforløp, symptomlindring og sykefravær. Halsinfeksjoner er selvbegrensende. En systematisk oversikt fra The Cochrane Library over effekten av antibiotikabehandling ved sår hals har inkludert 22 studier med i alt 10 484 pasienter [12]. Det naturlige forløp er det samme uavhengig av resultat av halskultur. På dag 3 er 36% blitt kvitt sine halsplager, og 85% er afebrile. Etter en uke er 85% av de ubehandlede symptomfrie. Gjennomsnittlig varighet av halssmerter reduseres fra 3,3 dager til 2,7 dager ved antibiotikabehandling av pasienter med sår hals.

Cochrane-oversikten har vært kritisert for at den ikke skiller mellom studier som vurderer antibiotikabehandling ved streptokokktonsillitter og ved sår hals uavhengig av etiologi [13]. I en oppdatert versjon er det gjort separate analyser av studiene på grunnlag av om det er påvist β -hemolytiske streptokokker gruppe A i halskultur. Utfallet som ble vurdert i disse analysene, var symptomer på sår hals på dag 3. Samlet hadde 64% i placebogruppen fortsatt slike plager, mot 46% i behandlingsgruppen. Seks studier med pasienter med positiv halskultur viste en relativ risiko for å ha sår hals på dag 3 på 0,59 (95% konfidensintervall

Summary

Flottorp S, Oxman AD, Cooper JG, Hjortdahl P, Sandberg S, Vorland LH.

Läkartidningen 2000; 97: 4437-48.

Guidelines for the diagnosis and treatment of sore throat.

Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1754-60. Background. Available guidelines for the diagnosis and treatment of sore throat give conflicting recommendations. Our aim was to develop evidence-based guidelines.

Material and methods. We searched The Cochrane Library, Medline and other sources for systematic reviews and other evidence that met explicit inclusion criteria for all of the relevant options and outcomes we identified. The validity of included studies was assessed. Draft recommendations based on assessment of this evidence were widely circulated and discussed in focus groups with patients and physician assistants.

Results. Throat infections are self-limiting and complications rare. Penicillin shortens the duration of symptoms in tonsillitis caused by β -haemolytic streptococci and reduces the risk of complications. Penicillin has adverse effects and increases the risk of reinfections.

Patients with sore throat should usually be treated without antibiotics. Visiting a physician is normally unnecessary. Antibiotics should be considered in serious cases or if the patient prefers this, but should only be prescribed for throat infections caused by β -haemolytic streptococci. The diagnosis should be based on clinical criteria and a rapid antigen test in cases of doubt.

Interpretation. Benefits of antibiotics must be weighed against harms. Patients should be given good information and involved in decision-making if they want antibiotics.

ANNONS

Ramme 1 Retningslinjer for diagnostikk og behandling av sår hals

Anbefalinger med nivået av dokumentasjonen (1–3) og styrken på anbefalingen (A–C) ¹	1 Referanser
Pasienter med sår hals skal vanligvis behandles symptomatisk uten antibiotika.	1 B ² [12, 14–16] ¹
Det er derfor som regel ikke nødvendig for pasienter med sår hals å oppsøke lege. Informasjon kan gis per telefon.	
Hjelpepersonellet bør involveres og skoles med tanke på å mestre denne oppgaven.	
Rutinemessig bruk av laboratorieprøver er ikke indisert.	
Gi god informasjon, gjerne både muntlig og skriftlig, om naturlig forløp av halsinfeksjoner og effekt av antibiotikabehandling.	1 B ³ [39, 40]
Pasienten bør vurderes av lege og eventuelt innlegges hvis sår hals er ledsaget av pustevansker eller stridor, dårlig allmenntilstand, kraftige halssmerter eller symptomer som har vart mer enn en uke.	4, 5
Antibiotikabehandling kan være aktuelt i alvorlige tilfeller eller hvis pasienten ønsker det, men bør bare brukes ved streptokokktonsillitt.	1 B ⁶ [12, 14–16]
Streptokokktonsillitt diagnostiseres på grunnlag av kliniske funn og hurtigtest etter retningslinjer utarbeidet av SATS (Ramme 2).	2 B [41, 44–46]
Pasienten skal føle seg trygg på at lege er tilgjengelig dersom tilstanden forverres.	4, 5

¹ Se Tabell II for informasjon om gradering av nivået på dokumentasjonen og styrken på anbefalingene

² Vi har vurdert nytten av behandling med antibiotika mot ulempene, se Tabell I

³ Vi har identifisert en randomisert studie over effekten av god personlig omsorg og informasjon ved sår hals. En systematisk oversikt over effekt av informasjon bygger på studier av ulike tilstander, og indikerer at god informasjon generelt kan gi bedre helsemessig utfall for pasientene

⁴ Dokumentasjon ansees ikke relevant

⁵ Anbefaling som er gitt uavhengig av dokumentasjon – »god praksis«

⁶ Pasienten bør etter ønske og forutsetninger gis mulighet til å ta et eget valg på grunnlag av god informasjon om nytten og ulempene ved antibiotikabehandling av streptokokktonsillitt

Ramme 2 Modell for diagnostikk av streptokokktonsillitt¹

Før man eventuelt gir antibiotika ved sår hals, bør man vurdere om pasientens halsinfeksjon skyldes β -hemolytiske streptokokker gruppe A (GAS)

Klinisk sannsynlig tilfelle av GAS: Behandle uten test (10–20% av alle med sår hals)

Fire av fem kriterier er oppfylt:

Feber over 38,5°C

Forstørrede tonsiller

Tonsiller rødere enn bakre svelgvegg

Belegg på tonsiller

Hovne ømme fremre cervikale lymfekjertler

Begge disse mangler:

Rennende nese

Hoste eller heshet

Klinisk sannsynlig viral infeksjon: Ingen behandling–ingen test (30% av alle med sår hals)

Ved to eller flere av følgende symptomer/tegn:

Snue, hoste, heshet eller konjunktivitt

Normal eller lett forhøyet temperatur

Manglende belegg på tonsiller

Rødhet på bakre svelgvegg

Tvilstilfeller: Test og behandling etter testresultat (ca. 50% av alle med sår hals)

Streptokokkantigentest (immunologisk hurtigtest) anbefales. Slik test har akseptabel sensitivitet og spesifisitet til bruk i allmennpraksis. Den er enkel å utføre, lett å tolke og relativt billig.

¹ Utviklet av Sekretariat for utvikling av allmennmedisinske kvalitetsindikatorer (SATS) [1]

0,53–0,66). Tre studier med pasienter med negativ halskultur viste også symptomlindrende effekt av antibiotika, relativ risiko 0,68 (0,58–0,80). Tre studier med pasienter med sår hals uten resultat av halskultur viste mindre effekt av antibiotikabehandling, relativ risiko 0,89 (0,80–0,99).

I en studie fra belgisk allmennpraksis ble bare pasienter med gruppe A-streptokokk(GAS)-positiv halskultur inkludert i analysen [14]. Gjennomsnittlig sykdomsvarighet var 2,8 dager for penicillinbehandlede, 3,7 dager for placebogruppen, altså en gevinst på knapt ett døgn av behandling. I en studie fra Nederland analyserte man alle pasienter med sår hals [15]. 46% hadde positiv halskultur på β -hemolytiske streptokokker gruppe A. Man fant bare effekt på symptomer blant pasientene med positiv halskultur. I en studie der man sammenliknet penicillinbehandling i tre og sju dager med placebo fant man større effekt av penicillinbehandling enn man har funnet i noen tidligere studier i gruppen som fikk behandling i sju dager [16]. Pasientene ble inkludert på grunnlag av kliniske kriterier. 50% hadde oppvekst av β -hemolytiske streptokokker gruppe A i halskultur, 29%

Tabell I. Nytte og ulempe ved antibiotikabehandling av streptokokktonsillitt

Utfall	Risiko ubehandlet	Risiko behandlet	Relativ risiko (95 % KI)	Antall pasienter som må behandles for å oppnå effekt hos én pasient	
				NNT ¹	NNH ²
Giktfeber	<1/mill. innb. årlig		0,24 (0,15-0,39) ³	?	
Anafylaksi ⁴		>1/100 000			<100 000
Ørebetennelse ⁵	<0,01		0,26 (0,14-0,49) ³	>140	
Halsbyll ⁵	< 0,01		0,15 (0,05-0,48) ³	>120	
Bihulebetennelse ⁵	<0,01		0,53 (0,18-1,55) ³	>210	
Sår hals 3. dag ³	0,63	0,44	0,72 (0,67-0,77) ³	5 (5-7)	
Sår hals 3. dag ved GAS ⁶	0,66	0,23	0,35 (0,22-0,52)	2 (2-3)	
Feber 3. dag ³	0,20	0,12	0,63 (0,49-0,81) ³	14 (9-29)	
Hodepine ³	0,44	0,26	0,55 (0,45-0,69) ³	5 (4-8)	
Bivirkninger ⁷	0	0,06 (0,02-0,22)			17 (5-50)
Risiko for reinfeksjon ⁸	0,11	0,28	2,51 (1,64-3,84) ⁸		6 (4-13)
Invasiv GAS	?	?		?	?
Bremse smittespredning	?	?		?	?
Resistens, virulens	?	?		?	?

¹ NNT: number needed to treat

² NNH: number needed to harm

³ Data fra en systematisk oversikt om antibiotikabehandling av sår hals [12], som også inkluderer studier med pasienter med sår hals som ikke har GAS

⁴ Data fra en dansk studie om insidensen av anafylaksi etter penicillinbehandling utenfor sykehus [28]

⁵ Data fra del Mars-oversikt viste en risiko for suppurative komplikasjoner i ubehandlet gruppe på 3 % for ørebetennelse, 2% for bihulebetennelse og 4% for halsbyll [12]. Disse risikotallene er vesentlig basert på eldre studier. Vi mangler gode data for risiko for suppurative komplikasjoner uten behandling i dag, men samlet vurdering av flere nyere studier gir et estimat på under 1%. NNT er beregnet på grunnlag av dette

⁶ Data fra en studie som kun inkluderer pasienter med påvist GAS [14]

⁷ Data basert på randomiserte studier som sammenlikner effekt av penicillin mot placebo eller mot alternative antimikrobielle midler. Det rapporteres milde til moderate bivirkninger hos 2-22%, i gjennomsnitt 6%. Kvalme, diaré og utslett er de vanligst rapporterte plager (Flottorp & Oxman, under utarbeiding)

⁸ Data fra tre studier som vurderer risiko for reinfeksjon, to studier sammenlikner forsinket versus tidlig oppstart av penicillinbehandling (31, 32) og en studie sammenlikner placebo og penicillinbehandling [15]. Zwart og medarbeidere viste en ikke signifikant økt forekomst av reinfeksjon i gruppen som ble penicillinbehandlet i 7 dager versus placebo, men denne studien inkluderte også pasienter som ikke hadde streptokokktonsillitt [16]

hadde oppvekst av β -hemolytiske streptokokker gruppe non-A. Hos pasienter som fikk penicillin i sju dager, var sykdomsvarigheten 1,9 og 1,7 dager kortere enn hos dem som fikk henholdsvis penicillin i tre dager eller placebo.

Vi har ikke funnet placebokontrollerte studier som inkluderer pasienter på grunnlag av utstrakt bruk av immunologisk hurtigtest.

I de studier vi har identifisert der man har vurdert sykefravær, har man ikke funnet noen effekt av antibiotikabehandling for å redusere dette [14-16].

Forebygging av giktfeber og glomerulonefritt. Den systematiske oversikten over antibiotikabehandling ved sår hals viste at slik behandling reduserte denne komplikasjonen til mindre enn en tredel (relativ risiko 0,24, 95% konfidensintervall 0,15-0,39). Giktfeber er nå så sjelden i den vestlige verden at risikoen for alvorlige komplikasjoner på grunn av antibiotikabruk er større (Tab 1). I Norge mangler vi presise data på forekomst av giktfeber. I Danmark ble insidensen av giktfeber i 1980 og 1983 beregnet til høyst 0,3/100 000 innbyggere årlig [17]. Forekomsten ser ut til å ha falt ytterligere, og anslås nå til 2-5 tilfeller årlig (overlege Helle B. Konradsen, Statens Serum Institut i København, personlig meddelelse).

Det foreligger ikke sikker dokumentasjon på at penicillinbehandling forebygger glomerulonefritt [12].

Antibiotikabehandling av streptokokktonsillitt som forebyggende strategi for giktfeber har vært omdiskutert. En tredel til halvparten av streptokokktonsillittene er svært milde eller asymptomatiske [18]. En undersøkelse fra Nederland viste at bare ca. 10% av pasientene med streptokokktonsillitt oppsøkte lege [9]. Bare en mindre del av dem som utviklet giktfeber hadde oppsøkt lege for sår hals [19].

Forebygging av suppurative komplikasjoner. Antibiotikabehandling forebygger suppurative komplikasjoner ved sår hals. Relativ risiko for ørebetennelse er 0,26 (0,14-0,49), for bihulebetennelse 0,53 (0,15-1,55) og for halsbyll 0,15 (0,05-0,48) [12].

Det er vanskelig å finne god oppdatert informasjon om forekomst av slike komplikasjoner ved streptokokktonsillitt. Den systematiske oversikten fra Cochrane Library viste følgende frekvens i de ubehandlede kontrollgruppene: risiko for ørebetennelse innen 14 dager 3%, risiko for bihulebetennelse innen 14 dager 0,6% og risiko for halsbyll innen to måneder 2%. Flertallet av disse studiene er imidlertid gjort i 1950-årene. Nyere placebokontrollerte studier

er har vist lavere risiko [14-16]. Det vil være nødvendig å behandle mange pasienter for å forebygge slike komplikasjoner (Tab 1). Risikoen for halsbyll ser ut til å være like stor hos pasienter med sår hals og negativ halskultur [20], og anaerobe bakterier blir funnet hyppigere enn streptokokker. Halsbyll debuterer ofte før pasienten har søkt lege for sår hals [21]. Ørebetennelse og bihulebetennelse forårsakes vanligvis ikke av β -hemolytiske streptokokker, men av »den infernalske trioen« Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae eller Moraxella catarrhalis [22].

Invasive GAS-infeksjoner og sår hals. Vi har hatt en økning av alvorlige invasive GAS-infeksjoner i Norge de senere år. I 1998 ble det meldt totalt 259 tilfeller, som er en årsinsidens på 6/100 000 innbyggere, den høyeste i MSIS' historie [23]. En stor del av GAS-infeksjonene har sannsynligvis utgangspunkt i streptokokksmitte fra halsen, men det er vanskelig å finne gode data over hvor ofte slike tilstander debuterer med sår hals. Ifølge en oversiktsartikkel er dette sjelden [24]. Ved gjennomgang av 87 kjente tilfeller av bakteremi med streptokokker i Norge fant man at 19% hadde utgangspunkt i halsinfeksjon, men det er ikke angitt hvor mange som hadde søkt lege for

dette [25]. Pasienter med nekrotiserende fasciitt lokalisert til ansikt eller hals behandlet ved ørenese-hals-avdelingen ved Ullevål sykehus hadde sykdom som debuterte med sår hals (I.W.S. Mair, personlig meddelelse). Det er beskrevet fire slike tilfeller [26].

Vi har ikke funnet dokumentasjon på at de invasive GAS-infeksjonene kan forebygges ved penicillinbehandling av vanlige streptokokktonsilletter. I tilfeller av GAS-infeksjon som starter med sår hals, er det mulig at penicillinbehandling kan forsinke sykdomsutviklingen og bedre prognosen. Problemet i praksis er å identifisere de få pasientene som har sår hals som tidlig symptom på invasiv GAS-infeksjon. Dersom dette skulle være en forebyggende strategi, måtte vi behandle flere tusen pasienter med sår hals for eventuelt å forebygge ett tilfelle av invasiv GAS-infeksjon.

Forebygging av smittespredning. En amerikansk familieundersøkelse fra 1953 viste at 25–50% av søsken til et barn med streptokokktonsillett fikk tilsvarende sykdom [27]. Andelen smittede søsken var større jo senere behandlingen av indeksbarnet startet.

Vi har ikke funnet dokumentasjon fra kontrollerte studier over eventuell smitteforebyggende effekt av antibiotikabehandling. Fordi bærertilstander er vanlig, særlig blant barn, vil effekten av å behandle de syke være usikker når det gjelder å redusere smittespredningen.

Bivirkninger av penicillinbehandling. Vi har vurdert data om bivirkninger fra randomiserte studier der man sammenlikner effekt av penicillin mot placebo eller alternative antimikrobielle midler ved sår hals. Kvaliteten av rapporteringen varierer. Milde til moderate bivirkninger rapporteres hos 2–22%. I gjennomsnitt opplever seks av 100 pasienter kvalme, diaré eller utslett. 1–2% seponerer penicillinbehandling pga. bivirkninger. I en dansk studie var insidensen av anafylaktiske reaksjoner på penicillin som krevde sykehusinnleggelse drøyt 1/100 000 innbyggere per år [28]. Dødsfall etter peroral penicillinbehandling er svært sjeldent, men er rapportert. En oversiktsartikkel anslår at anafylaktiske reaksjoner kan utvikles hos 15–40/100 000 pasienter behandlet med penicillin [29]. Disse data var imidlertid basert på hyppigere bruk av injeksjonsbehandling.

Risiko for reinfeksjon. Ström viste i en kohortundersøkelse av pasienter med skarlagensfeber at sykdomsforløpet ble forkortet etter innføring av penicillinbehandling, men samtidig ble risikoen for et nytt, senere utbrudd med

Tabell II. Nivået på dokumentasjonen og styrken på anbefalingene

Nivået på dokumentasjonen ¹		
1	Meget god	Vi fant en god systematisk oversikt med minst én god studie
2	God	Vi fant minst én god studie
3	Manglende	Vi fant ingen gode studier
Styrken på anbefalingene ²		
A	Sterk	Basert på meget god dokumentasjon (nivå 1) og enighet i referansegruppen om validiteten av dokumentasjonen, appliserbarhet og avveining av nytte og ulempe
B	Moderat	Basert på minst én god studie (nivå 2) og enighet om validiteten av dokumentasjonen, appliserbarhet og avveining av nytte og ulempe
C	Svak	Basert på manglende dokumentasjon (nivå 3) og enighet om appliserbarhet og avveining av nytte og ulempe

¹ Det er brukt eksplisitte kriterier for å vurdere kvaliteten av oversikter og studier [8]

² En eksplisitt forklaring er gitt når styrken på anbefalingene ikke samsvarer direkte med nivået på dokumentasjonen

skarlagensfeber nidoblet [30]. Vi har identifisert to dobbeltblinde randomiserte studier der man vurderte effekten av forsinket penicillinbehandling på risiko for reinfeksjon [31, 32]. I begge studier fant man økt risiko for reinfeksjon i gruppene som fikk tidlig behandling med antibiotika i forhold til gruppen som startet behandling to dager etter kontakt med lege. En placebokontrollert studie viste økt risiko for reinfeksjon i gruppen som fikk penicillinbehandling [15]. En sammenstilling av resultatene viste at risiko for ny infeksjon økte fra 11% til 28% ved tidlig antibiotikabehandling (Tab 1).

Medikalisering. En åpen randomisert kontrollert studie av ulike forskrivningsstrategier overfor pasienter med sår hals viste økt tendens til ny legekontakt ved senere tilfeller av sår hals i gruppen av pasienter som var behandlet med antibiotika [33].

Økologi og resistensproblemer. Resistens mot antibiotika er et økende problem. Det satses både nasjonalt og globalt mot unødig bruk [34]. Det er bred enighet om at antibiotika ikke bør forskrives ved virale infeksjoner, men det har vært vanskelig å endre forskrivningspraksis. Det er hensiktsmessig å unngå bruk av antibiotika der effekten er liten.

Penicillin bør være førstevalg ved eventuell antibiotikabehandling av tonsillitt hvis ikke pasienten er allergisk mot penicillin. I Finland fikk man en økning av erytromycinresistente gruppe A-streptokokker fra 4% i 1988 til 24% i 1990 etter at bruken av erytromycin hadde økt kraftig. Etter en vellykket kampanje som førte til mindre bruk av makrolider, fant man en reduksjon av erytromycinresistente gruppe A-streptokokker, til 9% i 1996 [35].

Det er ikke påvist resistensutvikling mot penicillin V for β-hemolytiske

streptokokker. Stammer av pneumokokker med nedsatt følsomhet for penicillin er et problem i mange land, mens det er lite i Norden, med unntak av Island og Sør-Sverige. Studier har vist sammenheng mellom antibiotikafor-skrivning og bærerfrekvens av penicillinresistente pneumokokker hos barn [36].

Dokumentert effekt av analgetika og god informasjon. Analgetika lindrer plager ved sår hals. På grunn av antatt gunstigere bivirkningsprofil har paracetamol vært anbefalt som førstevalg for analgesi [2]. En kontrollert studie med 84 000 barn viste ingen økt risiko for anafylaksi eller gastrointestinal blødning ved korttidsbehandling med ibuprofen [37]. En studie med voksne pasienter sammenliknet behandling i inntil sju dager med ibuprofen (opptil 1,2 g daglig), paracetamol og aspirin (begge opptil 3 g daglig). Det var ingen forskjell i bivirkningsfrekvens for ibuprofen og paracetamol, mens aspirin ble dårligere tolerert [38].

En randomisert kontrollert studie blant pasienter der det var klinisk mistanke om streptokokktonsillett, viste at måten konsultasjonen ble gjennomført på, hadde effekt på symptomene og pasientenes tilfredshet med behandlingen [39]. Eksperimentgruppen som var randomisert til å få mer personlig omsorg og god informasjon, hadde raskere symptomlindring. Dette gjaldt både dem som hadde oppvekst av streptokokker og dem som hadde negativ halskultur. I eksperimentgruppen varte konsultasjonen i gjennomsnitt i ti minutter, i kontrollgruppen i seks.

En systematisk oversikt over effekten av kommunikasjonen mellom lege og pasient ved ulike kliniske problemer viste en korrelasjon mellom effektiv og god kommunikasjon og helsemessig utfall for pasienten [40].

ANNONS

ANNONS

Diagnostikk av sår hals. Halskultur har lenge vært referansestandard for diagnostikk av GAS-tonsilitt. Det er ikke mulig ved hjelp av halskultur å skille pasienter som har tonsillitt forårsaket av streptokokker fra bærere av streptokokker som samtidig har symptomer fra en viral halsinfeksjon. Studier har vist at inntil 40% av befolkningen kan være symptomfrie bærere, avhengig av alder, årstid og den lokale endemiske situasjonen [41].

Grad av symptomer korrelerer dårlig med resultatet av halskultur [42]. Det er heller ikke full overensstemmelse mellom streptokokkinfeksjon diagnostisert ved serologiske prøver og ved dyrking av halsprøve. I en befolkningsstudie fant man liten grad av overlapping mellom personer med sår hals, personer med påvist β -hemolytiske streptokokker gruppe A i halskultur og personer med signifikant titerstigning av anti-streptolysin O [43].

Klinisk differensialdiagnostikk ved sår hals er upresis. I studier der man sammenlikner klinisk diagnose med halskultur har man funnet en sensitivitet på 40–70% og en spesifisitet på 55–80% [44]. Det er utviklet en rekke ulike skåresystemer for å bedre den kliniske diagnostikken [44–46]. En kanadisk gruppe søkte systematisk etter ulike skåresystemer og vurderte dem etter følgende kriterier: enkelhet, evne til å diskriminere streptokokktonsilitter sammenliknet med halskultur og validering av systemet i en annen populasjon [47]. Bare et skåresystem utviklet av Centor og medarbeidere tilfredstilte alle disse tre kriteriene. Denne studien viste at bare fire funn uavhengig av hverandre predikerte en positiv halskultur for β -hemolytiske streptokokker: tonsilleksudat, hovne fremre cervikale kjertler, manglende hoste og feber over 38°C [44]. Dette systemet ble imidlertid utviklet blant voksne pasienter, og ikke i allmennpraksis. Den kanadiske gruppen utviklet og validerte et aldersjustert skåresystem [46].

Skåresystemet til Hoffmann ble utviklet ved å skaffe data om symptomer og funn blant 2 225 pasienter med akutt faryngotonsillitt i dansk allmennpraksis [45]. Det ble gitt ett poeng for hvert av følgende tegn: forstørrede eller røde tonsiller, belegg på tonsillene, forstørrede eller ømme lymfekjertler foran på halsen og feber $\geq 38^\circ\text{C}$, og det ble notert om pasienten hadde hoste eller snue. Terskelen for å anbefale halskultur var lavest for pasienter ≤ 14 år og høyest for pasienter ≥ 45 år. Algoritmen ble validert i en ny gruppe pasienter, og med-

førte at 80% av pasientene ble utvalgt for halskultur. Sensitiviteten var 95%, men spesifisiteten var bare 35%.

I norsk allmennpraksis er immunologiske hurtigtester tatt i bruk ved diagnostikk av sår hals. Studier viser at slike antigenester har varierende sensitivitet (61–95%), men god spesifisitet (88–100%) i forhold til halskultur [41].

Vi har funnet to studier som vurderer verdien av CRP og leukocytter ved diagnostikk av streptokokktonsilitt [48, 49]. CRP og leukocytter kan gi diagnostisk informasjon, men immunologisk hurtigtest er bedre. Vi har ingen data som tyder på at CRP eller leukocytter gir nyttig tilleggsinformasjon for å diagnostisere streptokokktonsilitt når hurtigtest er tatt.

Mononukleose kan være årsak til halsinfeksjon hos 1–6% av yngre voksne, men finnes sjelden hos pasienter over 40 år med sår hals [6]. Mononukleose kan også gi feber, forstørrede tonsiller med eksudat og hovne, ømme lymfekjertler uten hoste eller snue. Utredning med tanke på mononukleose er særlig aktuelt hos yngre voksne pasienter med symptomer som har vart mer enn en uke, som har særlig nedsatt allmenntilstand eller som har manglende effekt av påbegynt antibiotikabehandling for sår hals.

Det er ikke andre mikrober som det er aktuelt å identifisere ved sår hals i norsk allmennpraksis i dag. Difteri og gonoreisk halsbetennelse er det svært lite sannsynlig at allmennpraktikeren vil støte på, men det kan være verdt å huske på at difteri forekommer i Russland.

Dosering og behandlingsslengde. Gruppe A-streptokokker er følsomme for penicillin i lave doser. Det er ikke dokumentert kliniske fordeler med høyere doser. To placebokontrollerte studier fra allmennpraksis hadde ulik penicillindosering (500 mg \times 3, mot 250 mg \times 3 for voksne, 250 mg \times 3, mot 125 mg \times 3 for barn), men viste samme kliniske effekt [14, 15]. Forekomsten av bivirkninger øker med høyere dosering. De fleste nyere retningslinjer anbefaler lavere dosering, som 250 mg \times 3–4 til voksne og 10 mg per kilo \times 3 til barn (maks 250 mg \times 3) [1, 4, 7]. Anbefalt behandlingsslengde har vært ti dager, fordi kortere behandlingstid innebærer at en større andel av pasientene fortsatt har streptokokker i svelget etter endt kur. Det er vist god symptomlindrende effekt av sju dagers penicillinkur [16].

Anbefalingene

Antibiotika er vanligvis ikke nødven-

dig ved sår hals. Hovedanbefalingen er at pasienter med sår hals vanligvis ikke skal behandles med antibiotika, og derfor heller ikke behøver å oppsøke lege (Ramme 1). Pasienter med sår hals ledsaget av stridor og pustevansker bør innlegges. Pasienter som har kraftige halssmerter, dårlig allmenntilstand eller langvarige symptomer (mer enn en uke) bør vurderes av lege. Antibiotikabehandling kan forkorte varigheten av plagene og redusere risikoen for suppurative komplikasjoner, men er vanligvis ikke nødvendig. Fordelene ved antibiotikabehandling av streptokokktonsilitt må veies mot ulempene (Tab 1). Pasienten bør etter sine forutsetninger gis mulighet til å ta stilling til dette selv, på grunnlag av god informasjon. Hvis antibiotikabehandling er aktuelt, bør man vurdere om halsinfeksjonen skyldes streptokokker. Retningslinjene for diagnostikk av streptokokktonsilitt utarbeidet av Sekretariat for utvikling av allmennmedisinske kvalitetsindikatorer (SATS) kan følges (Ramme 2).

Penicillin er førstevalg dersom sår hals skal behandles med antibiotika. Doser på 250 mg \times 3–4 hos voksne og 10 mg per kilo \times 3 til barn (maks 250 mg \times 3) i 7–10 dager er tilstrekkelig.

Advarsler og unntak fra retningslinjene. Hos pasienter med sår hals ledsaget av markerte svelgevansker, heshet, stridor eller pustevansker må man huske på muligheten for epiglottitt. Ved uttalte symptomer bør man unngå klinisk undersøkelse og halsprøve for ikke å provosere laryngospasme, og pasienten bør umiddelbart ledsages til sykehus. Økningen i forekomst av invasiv GAS-infeksjon gjør det spesielt nødvendig med klinisk årvåkenhet. Pasienter med sår hals bør derfor opplyses om at de skal ta kontakt med lege dersom allmenntilstanden blir dårlig.

En situasjon med økt forekomst av revmatisk feber eller dokumentert sammenheng mellom streptokokktonsilitt og invasiv GAS-infeksjon vil endre grunnlaget for anbefalingene.

Pasienter med tidligere peritonsillær abscess kan antas å ha økt risiko for å få dette igjen, og det er derfor rimelig å behandle streptokokkinfeksjon hos disse med penicillin. Pasienter med nedsatt immunforsvar av ulike årsaker, med økt risiko for alvorligere forløp, bør også få penicillin.

Pasienter med sår hals med mulig smitte av særlig virulente mikrober, og spesielt nærkontakter til pasienter med alvorlig streptokokkinfeksjon, bør utredes med halskultur og eventuelt behandles med penicillin.

Vi mangler dokumentasjon for å kunne gi sikre anbefalinger for håndtering av lokale epidemier, for eksempel i barnehager. Det er viktig å gi god informasjon i slike situasjoner. Det kan være hensiktsmessig å sikre diagnostikk med hurtigst eller med halskulturer. I mangel av sikker kunnskap kan det være rimelig å være mer aktiv med penicillinbehandling, selv om prisen kan være økt tendens til reinfeksjoner. Bærerpåvisning og eventuell behandling av symptomfrie bærere i barnehager bør kun benyttes i helt spesielle tilfeller – ved særlig høy sykkelighet eller ved spesielt alvorlige enkelttilfeller. Det bør gis vanlige hygieniske råd for å redusere smittespredning.

DISKUSJON

Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for entydige anbefalinger. Forventede fordeler og ulemper ved antibiotikabehandling av sår hals må avveies (tab 1) og vurderes i forhold til den aktuelle kliniske situasjon og pasientens preferanser.

Det er viktig at allmennpraktikeren bruker sitt kliniske skjønn ved anvendelse av alle retningslinjer, også disse.

Det er enighet i referansegruppen om at vår hovedanbefaling er at pasienter med sår hals vanligvis skal behandles symptomatisk uten antibiotika. Mange pasienter har kun milde til moderate symptomer som kan lindres med god informasjon og eventuelt reseptfrie analgetika. Hvis de får informasjon om det gunstige naturlige forløp av halsinfeksjoner, vil mange pasienter avstå fra antibiotikabehandling. Selv om penicillin effektivt reduserer den relative risikoen for komplikasjoner, er disse så sjeldne i vestlige samfunn at vi må behandle mange pasienter for å forebygge én komplikasjon.

Hvis vi slutter å behandle streptokokktonsillitter med penicillin rutinemessig, kan dette føre til økt egenomsorg og færre konsultasjoner og dermed reduserte utgifter til testing og behandling [33].

Algoritmen for diagnostikk av sår hals fra SATS (Ramme 2) er en syntese av ulike skåresystemer [1]. Den er ikke validert i forhold til halskultur. Det er mulig at dette systemet kan forenkles. Vi har av pragmatiske grunner valgt å benytte retningslinjer som er innarbeidet i store deler av norsk allmennpraksis.

Andre retningslinjer

Det eksisterer mange retningslinjer

for diagnostikk og behandling av sår hals, spesielt rettet mot identifisering og behandling av halsinfeksjoner forårsaket av streptokokker gruppe A. Vi har kun funnet en retningslinje fra Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) som er systematisk utviklet [2]. En anbefaling hevder å være kunnskapsbasert, men beskriver ingen systematisk metode for utvikling av anbefalingen [7]. Flere av retningslinjene bygger på utstrakt dokumentasjon.

Den systematisk utviklede retningslinjen fra SIGN sier at klinisk diagnostikk ikke kan brukes for å skille virale og bakterielle halsinfeksjoner. Det anbefales ikke rutinemessig bruk av hurtigst eller halskultur. Det anbefales at antibiotika ikke brukes, verken for symptomlindring eller for å forebygge komplikasjoner eller smittespredning i befolkningen. Antibiotika må kun benyttes i alvorlige tilfeller der legen er bekymret for pasientens tilstand [2]. Amerikanske retningslinjer anbefaler bruk av hurtigst avhengig av kliniske funn, dyrking ved negativ streptokokktest, og penicillinbehandling avhengig av klinisk undersøkelse og testresultat [7]. Kanadiske retningslinjer anbefaler antibiotikabehandling basert på et klinisk skåresystem og selektiv dyrking [47]. Nederlandske retningslinjer anbefaler penicillinbehandling i sju dager på grunnlag av kliniske kriterier [16].

Høringen

Utkastet til retningslinjer ble sendt til 50 enkeltpersoner og institusjoner innen allmennmedisin og spesialitetene øre-nesehals-medisin, infeksjonsmedisin og medisinsk mikrobiologi. Vi fikk skriftlig eller muntlig svar fra 36. De fleste sluttet seg til hovedanbefalingene, men fem var uenige i at ikke alle pasienter med streptokokktonsillitt bør behandles med antibiotika. En viktig begrunnelse var en avvisende holdning til å bruke Cochrane-oversikten som kilde, med henvisning til en kritisk artikkel som vi har omtalt [13]. To var skeptiske til at pasienten skulle medvirke til beslutningen om antibiotikabehandling. Høringen resulterte i flere merknader som vi har tatt hensyn til i de endelige retningslinjene.

Om systematisk utvikling av retningslinjer

Det krever ressurser og kompetanse å utvikle retningslinjer basert på systematiske litteratursøk og kritisk vurdering av forskningen. Avveiningen av de forventede fordeler og ulemper krever

bevisstgjøring om verdier og preferanser og innebærer bruk av skjønn. Fordelen med systematisk utviklede retningslinjer fremfor tradisjonelle retningslinjer er at forfatterne eksplisitt redegjør for metodene og dokumentasjonen som underbygger anbefalingene.

Det er uheldig om slike systematisk utviklede retningslinjer blir oppfattet som en slags ny autoritet. Vår intensjon er at retningslinjene kan gi klinikere og pasienter et bedre grunnlag for selv å ta velinformerte kliniske beslutninger.

Konklusjon

Implementering av disse retningslinjene kan føre til at leger, medarbeidere og pasienter blir bedre informert om naturlig forløp av sår hals og om fordeler og ulemper ved antibiotikabehandling. Pasienter med sår hals vil oftere kunne klare seg med egenomsorg. Legebesøk, prøvebruk og antibiotikabruk ved sår hals kan reduseres.

*

Retningslinjene er utviklet som del av et prosjekt finansiert av Kvalitetssikringsfond I i Den norske lægeförening. Vi takker høringsinstanser, medarbeidere og pasienter for god hjelp ved utarbeiding av disse retningslinjene.

Litteratur

1. Sår hals–piller, trøst eller begge deler? Et opplegg for kollegagrupper i allmennpraksis. Skien: Sekretariat for utvikling av allmennmedisinske kvalitetsindikatorer [SATS], 1999.
2. McKerrow W, Bisset A, Blair R, Browning G, Dempster J, Morrison J et al. Management for sore throat and indications for tonsillectomy. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 1999. <http://pc47.cee.hw.ac.uk/sign/home.htm> (3.11.1999).
3. Hunskaar S, Hafting M, Hetlevik I, Holtedahl KA, Johannessen T, Rutle O, red. Allmennmedisin–klinisk arbeid. Oslo: Ad Notam Gyldendal, 1998.
4. Behandling av akutte luftveisinfeksjoner i primærhelsetjenesten. Terapi anbefalinger. Oslo: Nytt fra Statens legemiddelkontroll, 1994.
5. Centor RM, Meier FA, Dalton HP. Throat cultures and rapid tests for diagnosis of group A streptococcal pharyngitis in adults. I: Sox H, red. Common diagnostic tests. Use and interpretation. Philadelphia: American College of Physicians, 1990: 245–64.
6. Komaroff AL. Sore throat and acute infectious mononucleosis in adult patients. I: Black ER, Bordley ER, Tape TG, Panzer RJ, red. Diagnostic strategies in common medical problems. Philadelphia: American College of Physicians, 1999: 229–42.
7. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JMJ, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyng-

ANNONS

- itis: a practice guideline. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 574-83.
8. Oxman A, Flottorp S, Cooper JG, Hjortdahl P, Sandberg S, Vorland LH. Nivået på dokumentasjonen og styrken av anbefalingene i kliniske retningslinjer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1791-5.
 9. Goslings WRO, Valkenburg HA, Bots AW, Lorrier JC. Attack rate of streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and of glomerulonephritis in general population. I. Controlled pilot study of streptococcal pharyngitis in one village. *N Engl J Med* 1963; 268: 687-94.
 10. Dagnelie CF, Touw-Otten FW, Kuyvenhoven MM, Rozenberg-Arska M, de MR. Bacterial flora in patients presenting with sore throat in Dutch general practice. *Fam Pract* 1993; 10: 371-7.
 11. Hasseltvedt V, Høyby EA, Brubakk O. Alvorlig invasiv gruppe A-infeksjon i 1997 og hittil i 1998-grunn til å være på vakt. MSIS-rapport 1998; 26: 15.
 12. Del Mar C, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. (Cochrane review). I: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software, 2000.
 13. Hoffmann S, Kolmos HJ. Antibiotikas effekt på symptomer og komplikasjoner ved halsbetændelse. Kommentar til en metaanalyse fra Cochrane-databasen. *Ugeskr Læger* 1998; 160: 3373-5.
 14. De-Meyere M, Mervielde Y, Verschraegen G, Bogaert M. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 581-5.
 15. 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.
 16. Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000; 320: 150-4.
 17. Hoffmann S, Henrichsen J, Schmidt K. Diagnostic og incidens af giftfeber i Danmark i 1980 og 1983. *Ugeskr Læger* 1987; 149: 2277-82.
 18. Gordis L. Effectiveness of comprehensive-care programs in preventing rheumatic fever. *N Engl J Med* 1973; 289: 331-5.
 19. Wallace MR, Garst PD, Papadimos TJ, Oldfield EC. The return of acute rheumatic fever in young adults. *JAMA* 1989; 262: 2557-61.
 20. Haverkorn MJ, Valkenburg HA, Goslings WR. Streptococcal pharyngitis in the general population. I. A controlled study of streptococcal pharyngitis and its complications in the Netherlands. *J Infect Dis* 1971; 124: 339-47.
 21. Little P, Williamson I. Sore throat management in general practice. *Fam Pract* 1996; 13: 317-21.
 22. Kværner KJ, Mair IW. Akutt og residivende akutt otitis media. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 4096-8.
 23. Hasseltvedt V, Høyby EA. Svært høy forekomst av alvorlig invasiv GAS-sykdom i 1998-og hittil i 1999. MSIS-rapport 1999; 27: 12.
 24. Stevens DL. The flesh-eating bacterium: what's next? *J Infect Dis* 1999; 179: 366-74.
 25. Bucher A, Martin PR, Hoiby EA, Halstenen A, Odegaard A, Hellum KB et al. Spectrum of disease in bacteraemic patients during a Streptococcus pyogenes serotype M-1 epidemic in Norway in 1988. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 416-26.
 26. Kongelf E, Rosseland LA, von der Lippe E, Mair IWS. Alvorlige streptokokkinfeksjoner i øre-nese-halsområdet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 32-5.
 27. Breese BB, Disney FA. Factors influencing the spread of beta hemolytic streptococcal infections within the family group. *Pediatrics* 1956; 17: 834-8.
 28. Sørensen HT, Nielsen B, Østergaard NJ. Anaphylactic shock occurring outside hospitals. *Allergy* 1989; 44: 288-90.
 29. Idsøe O, Guthe T, Willcox RR, Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38: 159-88.
 30. Ström J. Penicillin treatment and immunity to scarlatina. *Acta Paediatr* 1954; 43: 267-79.
 31. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, Green JL, Francis AB, Roghmann KJ et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 635-43.
 32. el-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM, alKhalil 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.
 33. Little P, Gould C, Williamson I, Warner G, Gantley M, Kinmonth AL. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ* 1997; 315: 350-2.
 34. Hareide B, Aavitsland P, Høyby EA. Plan for å motvirke antibiotikaresistens. Oslo: Statens institutt for folkehelse, 1999.
 35. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997; 337: 441-6.
 36. Melander E, Molstad S, Persson K, Hansson HB, Soderstrom M, Ekdahl K. Previous antibiotic consumption and other risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 834-8.
 37. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995; 273: 929-33.
 38. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M et al. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89-98.
 39. Olsson B, Tibblin G. Effect of patients' expectations on recovery from acute tonsillitis. *Fam Pract* 1989; 6: 188-92.
 40. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995; 152: 1423-33.
 41. Del Mar C. Managing sore throat: a literature review. I. Making the diagnosis. *Med J Aust* 1992; 156: 572-5.
 42. Schachtel BP, Fillingim JM, Beiter DJ, Lane AC, Schwartz LA. Subjective and objective features of sore throat. *Arch Intern Med* 1984; 144: 497-500.
 43. Valkenburg HA, Haverkorn MJ, Goslings WR, Lorrier JC, De Moor CE, Maxted WR. Streptococcal pharyngitis in the general population. II. The attack rate of rheumatic fever and acute glomerulonephritis in patients. *J Infect Dis* 1971; 124: 348-58.
 44. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981; 1: 39-46.
 45. Hoffmann S. An algorithm for a selective use of throat swabs in the diagnosis of group A streptococcal pharyngo-tonsillitis in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10: 295-300.
 46. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998; 158: 75-83.
 47. McIsaac WJ, Goel V, Slaughter PM, Parsons GW, Woolnough KV, Weir PT et al. Reconsidering sore throats. Part 2: Alternative approach and practical office tool. *Can Fam Physician* 1997; 43: 495-500.
 48. Gulich MS, Matschiner A, Gluck R, Zeitler HP. Improving diagnostic accuracy of bacterial pharyngitis by near patient measurement of C-reactive protein (CRP). *Br J Gen Pract* 1999; 49: 119-21.
 49. Hjortdahl P, Melbye H. Does near-to-patient testing contribute to the diagnosis of streptococcal pharyngitis in adults? *Scand J Prim Health Care* 1994; 12: 70-6.