

## Liječenje streptokoknog tonzilofaringitisa u ambulantama opće/obiteljske medicine Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

### *Treatment of streptococcal tonsillopharyngitis in general/family medicine practices at the Split-Dalmatia County Health Center*

Toni Čeprnja<sup>1</sup>, Marion Tomičić<sup>2</sup>, Maja Vrebalov Cindro<sup>3</sup>, Sanja Žužić Furlan<sup>3</sup>, Marko Rađa<sup>3</sup>

#### Sažetak

Tonzilofaringitis označava upalne procese u ždrijelu koji zahvaćaju Waldeyerov limfatični prsten. Najčešće je uzrokovan virusima, među kojima prednjače adenovirusi, enterovirusi i rinovirusi. U svakodnevnoj praksi, jedini značajan bakterijski uzročnik je beta hemolitički streptokok skupine A (BHS-A). Sukladno ISKRA smjernicama, penicilin je lijek prvog izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa s nikada do sada zabilježenom rezistencijom BHS-A. Cilj našeg istraživanja bio je usporediti odabrani antibiotik za liječenje streptokoknog tonzilofaringitisa s preporučenom terapijom u ISKRA smjernicama za globalju.

Provedeno je retrospektivno, presječno istraživanje o učestalosti i načinu liječenja streptokoknog tonzilofaringitisa u ordinacijama opće/obiteljske medicine DZ SDŽ u periodu od 01. siječnja 2015. do 31. prosinca 2016. godine.

U istraživanje je uključeno 53 (75,7%) liječnika opće/obiteljske medicine DZ SDŽ, među kojima je bilo 42 (79,2%) žene i 11 (20,8%) muškaraca. Najpropisivaniji antibiotik bio je amoksicilin s klavulanskom kiselinom koji je propisan u 34,4% slučajeva, potom amoksicilin u 20% te azitromicin u 17,8% slučajeva. Na četvrtom mjestu su penicilinski pripravci koji su propisani u 14,5% slučajeva.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da ispitanici ne propisuju antibiotike sukladno preporuci. Neracionalno propisivanje antibiotika glavni je uzrok porasta bakterijske rezistencije na svjetskoj razini. Liječnik obiteljske medicine (LOM) propisuju većinu antibiotika i zbog toga je važno da slijede smjernice u svakodnevnoj praksi.

**Ključne riječi:** streptokok, tonzilitis, faringitis, propisivanje antibiotika, rezistencija

<sup>1</sup> Toni Čeprnja, dr. med.

<sup>2</sup> Doc.dr.sc. Marion Tomičić, dr.med., specijalistica obiteljske medicine, Katedra za obiteljsku medicinu, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije (marion.tomicic@mefst.hr)

<sup>3</sup> Katedra za obiteljsku medicinu, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

## Summary

Tonsillopharyngitis indicates various inflammatory processes in the throat, which affect Waldeyer's lymphatic ring. They are most commonly caused by viruses, including adenoviruses, enteroviruses and rhinoviruses. Beta hemolytic streptococci of group A (BHS-A) are the only significant causative agents in daily practice. In accordance with ISKRA guidelines, penicillin is the first choice in the treatment of streptococcal tonsillopharyngitis with never-observed BHS-A resistance. The aim of our study was to compare the selected antimicrobial drugs for the treatment of streptococcal tonsillopharyngitis with recommended therapy in ISKRA Guidelines for sore throat.

A retrospective, cross-sectional study of treating methods for streptococcal tonsillopharyngitis in general/family medicine at the Split-Dalmatian County Health Center was conducted in the period from January 1st, 2015 to December 31st, 2016.

The study included 53 (75.7%) GPs in general/family practices of which 42 (79.2%) women and 11 (20.8%) men. The most prominent antibiotic was amoxicillin with clavulanic acid which was prescribed in 34.4% cases, followed by amoxicillin in 20% and azithromycin in 17.8% cases. Penicillin antibiotics were on the fourth place and were prescribed in 14.5% of cases.

The results of our research indicate that respondents do not prescribe antibiotics according to recommendation. Irregular prescribing of antibiotics is the main cause of the increased bacterial resistance at world level. GPs prescribe most antibiotics and therefore it is important to follow the guidelines in everyday practice.

**Key words:** streptococci, tonsillitis, pharyngitis, antibiotics prescription, antibiotic-resistant

## Uvod

Akutne respiratorne infekcije (ARI) jedan su od najčešćih razloga dolaska liječniku obiteljske medicine (LOM) i premda su pretežito blage i samoograničavajuće, predstavljaju veliko ekonomsko opterećenje za zdravstveni sustav (1-4). Unatoč činjenici da je etiološki u više od 80% slučajeva uzročnik virus, oko 55% bolesnika s ARI je liječeno antibiotikom (5-7).

Tonzilofaringitis označava različite upalne procese u ždrijelu, koji zahvaćaju Waldeyerov limfatični prsten. Najčešće je uzrokovan virusima, među kojima prednjače adenovirusi, enterovirusi i rinovirusi (8,9). U svakodnevnoj praksi, jedini značajan bakterijski uzročnik je beta hemolitički streptokok skupine A (BHS-A). Na osnovu kliničke slike diferencijalno dijagnostički je teško razlikovati uzročnike zbog preklapanja simptoma, pa se u svakodnevnom radu služimo Centorovim ili modificiranim Centorovim (McIsaacovi) kriterijima (10-12). Prema preporukama Radne grupe za globalju Interdisciplinarnu sekciju za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) u Hrvatskoj, bolesnicima sa zbrojem bodova od 0 do 1 po Centorovim kriterijima se ne daje antibiotska terapija niti se radi bakteriološko testiranje, a sa zbrojem bodova od 2 do 4 napraviti bakteriološko testiranje (brzi test ili kultura) i u slučaju pozitivnog testa propisivanje antibiotske terapije. U slučaju teške kliničke slike (visoka temperatura, sumnja na peritonzilarni apsces) ili postojanja reumatske vrućice (RV) u osobnoj anamnezi, odmah započeti antibiotsku terapiju prije pristizanja rezultata mikrobioloških testova (13).

Sukladno ISKRA smjernicama koristi se brzi test za dokaz streptokoknog antigena (BST) čija je osjetljivost 86%, a specifičnost >95% (13). U slučaju negativnog rezultata nemoguće je sa sigurnošću isključiti infekciju BHS-A pa je potrebno standardom kultivacijom potvrditi nalaz (14).

Iako se smatra da su infekcije uzrokovane BHS-A samoograničavajuće, liječimo ih antibioticima jer se smanjuje trajanje i težina bolesti te pojavnost RV. Sukladno ISKRA smjernicama, penicilin je lijek prvog izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa, dokazane učinkovitosti, uskog spektra s malo nuspojava, te nikada zabilježene rezistencije BHS-A. Peroralno liječenje penicilinom V potrebno je provoditi tijekom 10 dana, a u Republici Hrvatskoj (RH) je dostupan kao fenoksimetilpenicilin (14).

U slučaju preosjetljivosti na penicilin, lijek izbora je azitromicin. Zbog ubrzanog razvoja rezistencije BHS-A na makrolide, koja je u Hrvatskoj 2016. godine bila 11%, azitromicin treba izbjegavati u prvoj liniji liječenja. Alternativno se može primijeniti klaritromicin, te cefalosporini II i III generacije ako preosjetljivost na peniciline nije anafilaktičnog tipa (14).

Pri ponavljajućim, rekurentnim tonzilofaringitisima mijenja se liječenje davanjem amoksicilina s klavulanskom kiselinom ili klindamicina, a u slučaju potrebe za eradikacijom BHS-A u asimptomatskih kliconoša koriste se azitromicin ili klindamicin (14,15).

Antibiotici spadaju među najdjelotvornije lijekove današnjice, ali njihova neracionalna upotreba dovodi do porasta rezistencije na svjetskoj razini (16). Više od 90% antibiotika se propisuje izvan bolnice, i to najviše u ambulantama opće/obiteljske medicine, što LOM čini skupinom koja najviše može utjecati na daljnji porast ili usporavanje razvoja bakterijske rezistencije (17). S obzirom da se preosjetljivost na penicilin ovisno o studiji kreće od 2 do 16%, a rekurentni streptokokni tonzilofaringitisi su izrazito rijetki, za očekivati je da bi stopa propisivanja penicilina u RH trebala biti preko 80% (14,18,19).

Cilj istraživanja koje smo proveli među LOM zaposlenim u Domu zdravlja Splitsko-dalmatinske županije (DZ SDŽ) bio je usporediti odabrani

antimikrobni lijek za liječenje streptokoknog tonzilofaringitisa s preporučenom terapijom u ISKRA smjernicama za globaliju (14).

## Ispitanici i metode

Provedeno je retrospektivno, presječno istraživanje o učestalosti i načinu liječenja streptokoknog tonzilofaringitisa u ordinacijama opće/obiteljske medicine DZ SDŽ u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2016. godine.

Od ukupno 70 liječnika, pristanak za sudjelovanje u istraživanju dalo je njih 53 (75,7%). U njihovoj skrbi bilo je 67.305 osiguranih osoba, a prosječna veličina tima bila je 1.270 osiguranika (raspon 99 - 2106). Demografske podatke o liječnicima-ispitanicima smo prikupili u Kadrovskoj službi DZ SDŽ i Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (HZZO).

Za istraživanje su uzeti podatci iz elektronskog zapisa osiguranika u skrbi ispitanika, odnosno, oni koji su pregledani u navedenom razdoblju, a dijagnosticiran im je akutni tonzilitis (J03), streptokokni tonzilitis (J03.0), tonzilitis uzrokovan specificiranim nestreptokoknim mikroorganizmima (J03.8) i tonzilitis bez specificiranog uzročnika (J03.9) prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti 10, i liječeni su antibioticima.

Za svakog bolesnika prikupljeni su podatci o dobi i spolu, matičnom broju (MBO), šifri ordinacije izabranog liječnika i o datumu posjete. Za svaku posjetu prikupljeni su podatci o generičkom nazivu antibiotika, broju propisanih kutija, obliku i dozi. Da bi razlučili eventualnu povezanost nekoliko posjeta jednog bolesnika za istu dijagnozu smatrali smo da je riječ o istoj bolesti ukoliko je bolesnik posjetio liječnika unutar 14 dana od prvog posjeta.

Podatke smo prikupili prilagodbom programskog rješenja za vođenje ordinacije Softmed 2, Vegasoft d.d. (Rijeka, Hrvatska), te su ekstrapolirani iz programskog rješenja u obliku Excel tablice.

## Statistiĉka analiza

Statistiĉke analize provedene su koristeći statistiĉki paket IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 23.0 (IBM, Armonk, NY). Kontinuirani podatci prikazani su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija, medijan i interkvartilni raspon, dok su kategorijske varijable prikazane kao cijeli brojevi i postotci. Razlike izmeĉu više od 2 skupine, u smislu kontinuiranih varijabli, analizirane su testom analize varijance (ANOVA) sa post-hoc Tukey HSD testom. Razlike izmeĉu dobivenih vrijednosti kategorijskih varijabli utvrĉene su koristeći  $\chi^2$  test (Pearson  $\chi^2$ ). Vrijednosti  $p < 0,05$  su smatrane statistiĉki znaĉajnim.

## Rezultati

U istraŹivanje je ukljuĉeno 53 (75,7%) lijeĉnika opće/obiteljske medicine DZ SDŹ, meĉu kojima su bile 42 (79,2%) Źene i 11 (20,8%) muškaraca. Medijan dobi bio je 48 godina (raspon 27 - 69),

a medijan radnog staŹa 17 godina (raspon 2 - 41 godina). Sociodemografska obiljeŹja lijeĉnika prikazana su u tablici 1 i 2.

U istraŹivanom razdoblju ispitanicima se na pregled u ordinaciju radi tonzilofaringitisa javilo 13.978 pacijenata. Nakon probira kriterije za ukljuĉenje u istraŹivanje zadovoljilo je njih 7.908 (56,6%). Iz istraŹivanja je iskljuĉeno 3.770 (26,97%) zbog dolaska na kontrolu (iste šifre prema MKB 10 unutar 14 dana od prvog pregleda), 2.297 (16,4%) jer im nije propisana antibiotska terapija, te 2 (0,014%) radi greške u šifriranju dijagnoze.

Od 7908 pacijenata muškaraca je bilo 3.622 (45,8%), a 4.286 (54,2%) Źena. Najviše oboljelih od streptokoknog tonzilofaringitisa bilo je u dobnoj skupini od 18 do 45 godina i to njih 3.933 što je ĉinilo 49,7%. U dobi od 7 do 18 godina oboljelih je bilo 2.031 (25,7%), a od 45 do 65 godina 1.155 (14,6%). Starijih od 65 godina je bilo 540 (6,8%). Najmanje oboljelih je bilo mlaĉe od 7 godina, njih samo 249 (3,1%).

**Tablica 1.** Spol, dob i radni staŹ ispitivanih lijeĉnika

**Table 1.** Sex, age and length of service of examined GPs

SPOL LIJEĀNIKA					
Spol	Broj	Medijan dobi	IQR	Spec. OOM	Lijeĉnik OOM
Muškarci	11 (20,8%)	52	38-67	7 (63,6%)	4 (36,4%)
Źene	42 (79,2%)	47	27-69	21 (50%)	21 (50%)
DOB LIJEĀNIKA					
Dobna skupina	Broj	Spec. OOM	Lijeĉnik OOM		
25-35	5 (9,4%)	0 (0%)	5 (100%)		
35-45	16 (30,2%)	13 (81,2%)	3 (18,8%)		
45-55	13 (24,5%)	7 (53,9%)	6 (46,1%)		
>55	19 (35,9%)	8 (42,1%)	11 (57,9%)		
RADNI STAŹ					
Godine staŹa	Broj	Spec. OOM	Lijeĉnik OOM		
<5	6 (11,3%)	0 (0%)	6 (100%)		
5-10	5 (9,4%)	4 (80%)	1 (20%)		
10-15	11 (20,8%)	8 (72,7%)	3 (27,3%)		
15-20	9 (17%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)		
>20	22 (41,5%)	9 (40,9%)	13 (59,1%)		

Medijan dobi – u godinama; IQR - interkvartilni raspon; Spec. OOM – specijalist opće/obiteljske medicine; Lijeĉnik OOM – lijeĉnik opće/obiteljske medicine

**Tablica 2.** Specijalizacija i radno mjesto ispitivanih liječnika**Table 2.** Specialization and work place of examined GPs

SPECIJALIZACIJA LIJEČNIKA					
Specijalizacija	Broj	Medijan dobi	IQR		
Spec. OOM	28 (52,8%)	45,5	35-69		
Liječnik OOM	25 (47,2%)	53	27-67		
RADNO MJESTO					
Mjesto	Broj	Medijan dobi	IQR	Spec. OOM	Liječnik OOM
Grad	32 (60,4%)	48	35-66	23 (71,9%)	9 (28,1%)
Selo	10 (18,9%)	51	29-67	1 (10%)	9 (90%)
Otok	11 (20,7%)	46	27-69	4 (36,4%)	7 (63,6%)

Medijan dobi – u godinama; IQR - interkvartilni raspon; Spec. OOM – specijalist opće/obiteljske medicine;

Liječnik OOM – liječnik opće/obiteljske medicine

Ispitanici su koristili 12 različitih vrsta antibiotika za liječenje streptokoknog tonzilofaringitisa. To su penicilin (benzatin – fenoksimetilpenicilin i fenoksimetilpenicilin kalij), amoksicilin, amoksicilin + klavulanska kiselina, azitromicin, cefalosporini I, II, III generacije, doksiciklin, eritromicin, klaritromicin, klindamicin, sulfametoksazol + trimetoprim, te razne kombinacije navedenih lijekova.

Najpropisivaniji lijekovi bili su amoksicilin s klavulanskom kiselinom – u 34,4% slučajeva, potom amoksicilin u 20% te azitromicin u 17,8% slučajeva. Na četvrtom mjestu su penicilinski pripravci koji su propisani u 14,5% slučajeva. (sl. 1)

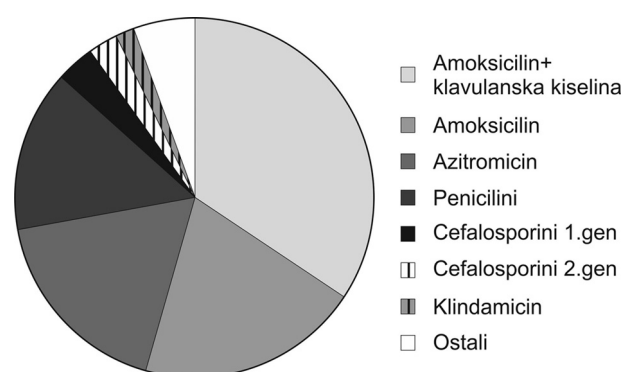
Postoje statistički značajne razlike u propisivanju antibiotika s obzirom na dobnu skupinu liječnika ( $p < 0,001$ ). Azitromicin je značajno više propisivan kod liječnika starijih od 55 godina u odnosu na ostale dobne skupine ( $p < 0,001$ ), dok su najmlađi liječnici propisivali značajno više amoksicilina + klavulanske kiseline u odnosu na ostale dobne skupine liječnika ( $p = 0,045$ ).

Duljina radnog staža u ispitivanom uzorku statistički značajno utječe na vrstu najčešće propisanog antibiotika ( $p = 0,002$ ). Amoksicilin + klavulansku kiselinu statistički značajno više propisuju liječnici

sa najmanje staža (49,9%) u usporedbi s liječnicima s više od 20 godina staža (32,1%;  $p = 0,011$ ).

Pronađene su statistički značajne razlike u propisivanju antibiotika prema spolu liječnika. Liječnice su značajno više propisivale amoksicilin ( $p < 0,001$ ), dok su liječnici značajno više propisivali azitromicin ( $p = 0,011$ ) i penicilin ( $p = 0,023$ ).

Nije pronađena statistički značajna razlika u propisivanju antibiotika među skupinama ovisno o radnom mjestu ( $p = 0,697$ ), o specijalizaciji ( $p = 0,080$ ), te o dobi pacijenta ( $p = 0,889$ ).

**Slika 1.** Propisani antibiotici u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa**Picture 1.** Prescribed antibiotics for streptococcal tonsillopharyngitis

## Rasprava

ISKRA smjernice nam preporučuju penicilin G ili V kao prvi lijek izbora za liječenje streptokoknog tonzilofaringitisa (14). Rezultati našeg istraživanja ukazuju da ispitanici ne propisuju antibiotike sukladno preporuci, pa su penicilini V i G propisani su u samo 14,5% slučajeva. Najzastupljeniji antibiotik bio je amoksicilin s klavulanskom kiselinom (34,4%) koji bi se trebao koristiti samo u slučajevima recidivirajućeg streptokoknog tonzilofaringitisa. Amoksicilin, koji se uopće ne spominje u smjernicama, propisan je u 20% slučajeva, a azitromicin kojega bi trebalo davati samo u slučaju preosjetljivosti na penicilin, korišten je u 17,8% slučajeva.

Jedan od europskih indikatora kvalitete propisivanja antibiotika jest postotak propisivanja prvog lijeka izbora sukladno nacionalnim smjernica, te se smatra da je zadovoljen ukoliko je propisan u 80% slučajeva (20-23).

Neracionalno propisivanje antibiotika glavni je uzrok porasta bakterijske rezistencije diljem svijeta (16). LOM propisuju većinu antibiotika i zbog toga je važno da slijede smjernice u svakodnevnoj praksi (17).

Postojanje smjernica olakšava liječnicima terapijsku odluku, a pacijentima omogućuje liječenje sukladno medicini temeljenom na dokazima. Nepoštivanje smjernica globalni je problem, jer i druge države imaju poteškoća s provođenjem smjernica u liječenju zaraznih bolesti (21,24-26). Za naše rezultate vjerojatno je odgovorno više problema, pa su mogući razlozi nepoštivanja smjernica raznoliki. U nizozemskom istraživanju kao najčešći razlozi nepoštivanja smjernica ističu se neslaganje s preporučenom terapijom, neznanje liječnika, nedostatak motivacije da promijene stare navike u propisivanju lijekova i utjecaj pacijenata i okoline (27,28). Kao jedan od razloga u našem istraživanju moguće je i razlika u cijeni antibiotika, jer je tijekom 2015. godine cijena liječenja

penicilinom V u trajanju od 10 dana bila trostruko veća od cijene trodnevnog liječenja azitromicinom i za trećinu skuplja od sedmodnevnog liječenja amoksicilinom s klavulanskom kiselinom.

Ipak ne postoji opravdanje za ovakve rezultate, njihove bi uzroke trebalo detaljnije istražiti i na njih što prije djelovati. U tome nam mogu pomoći primjeri drugih država, npr. Švedske, u kojima se već godinama bilježi smanjenje nepotrebno propisanih antibiotika i bolje pridržavanje smjernica (22).

Na stil rada obiteljskog liječnika pa tako i na pristup liječenju ARI utječe niz okolnosti. Na jednom kraku vage optimalnog liječenja je liječnik sa svojim obilježjima (spol, dob, edukacija, specijalizacija, dužina radnog staža), a na drugom, a u stvari istom, je sustav zdravstvene zaštite u kojem radi i na kojeg u RH nema prevelik utjecaj. Broj pacijenata u skrbi, dobna struktura, prosječan broj posjeta dnevno, dostupnost mikrobiološke dijagnostike i opremljenost ordinacije razlikuju se od liječnika do liječnika i dobrim dijelom ovise o mjestu na kojem je ordinacija smještena (29).

Potrebne su korjenite i dugotrajne promjene u procesu edukacije od dodiplomske nastave preko specijalističkog usavršavanja, do koncepta trajne medicinske edukacije da bi postigli prihvatljiv postotak od 80% pri kojem se smatra da liječnici slijede smjernice (20,22). Istraživanje grupe švedskih autora pokazuje da je moguće poboljšati kvalitetu liječenja i postotak liječnika koji slijede smjernice. U razdoblju od 20-ak godina su redovitim revizijama smjernica za dijagnosticiranje i liječenje gnojne angine, edukacijom liječnika i ulaganjem u opremljenost ordinacija postigli jedan od europskih indikatora kvalitete propisivanja antibiotika – više od 80% antibiotika propisano sukladno smjernicama (22).

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na potrebu provođenja dodatne edukacije o pravilnom liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa prema postojećim nacionalnim smjernicama.

## Nedostatci istraživanja

Pošto je riječ o presječnom, retrospektivnom istraživanju, jedan od ključnih kriterija, postavljanja dijagnoza streptokoknog tonzilofaringitisa temeljen je isključivo na šifri bolesti prema MKB 10 klasifikaciji koju su ispitanici zabilježili u medicinski karton bolesnika.

Uzorak ispitanika je prigodan, jer je provedeno istraživanje na LOM zaposlenim u DZ SDŽ. Prema podacima HZZO-a u RH je zaposleno 2.344 liječnika opće/obiteljske medicine, od čega je oko 30% zaposleno u domovima zdravlja. Zbog navedenog, rezultate našeg istraživanja sa sigurnošću ne možemo ekstrapolirati na sve LOM-e u Hrvatskoj, ali mislimo da je naš rad dobra podloga za neko buduće prospektivno istraživanje na većem uzorku

## Literatura

- Black DA, Pole JD. Priorities in biomedical research. Indices of burden. *Br J Prev Soc Med.* 1975;29:222-7.
- Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A i sur. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388:1545-602.
- West JV. Acute upper airway infections: childhood respiratory infections. *Br Med Bull.* 2002;61:215-30.
- Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163:487-94.
- Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J i sur. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ.* 2009;338:b2242.
- Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler CC, Godycki-Cwirko M i sur. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:123-9.
- Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD000245.
- Bezjak B. Angine. U: Mihaljević F, Fališevac J, Bezjak B, Mravunac B. *Infektologija.* 4. izd. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1980. Str. 57-62.
- Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016.
- Kuzman I, Morović M, Božinović D. Infekcije gornjih dišnih putova. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. *Infektologija.* Zagreb: Profil; 2006. Str.40-59.
- 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;1:239-46.
- 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.
- Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD010502.
- Tambić Andrašević A, Baudoin T, Vukelić D, Mimica Matanović S, Bejuk D, Puževski D, i sur. Hrvatske smjernice dijagnostike i liječenja grlobolje. *Lijec Vjesn.* 2009;131:181-91.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, i sur. 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;55:1279-82.
- Bradarić N. Antibiotici: opće napomene. U: Rumboldt Z. *Odabrana poglavlja iz terapije.* 4. izd. Split: KBC Split, Jedinica za znanstveni rad; 1992. Str. 45-7.
- Soldo D, Katić M. Racionalno propisivanje antibiotika u obiteljskoj medicini – prevencija rezistencije. Zagreb: Hrvatsko društvo obiteljskih doktora; 2012. Dostupno na: [http://www.hdod.net/rad\\_drustva/Rac\\_propis\\_antib\\_u\\_OM.pdf](http://www.hdod.net/rad_drustva/Rac_propis_antib_u_OM.pdf) Pristupljeno 08.09.2018.
- Su T, Broekhuizen BD, Verheij TJ, Rockmann H. The impact of penicillin allergy labels on antibiotic and health care use in primary care: a retrospective cohort study. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:18. Dostupno na: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461748/pdf/13601\\_2017\\_Article\\_154.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461748/pdf/13601_2017_Article_154.pdf) Pristupljeno 08.09.2018.
- Salden OA, Rockmann H, Verheij TJ, Broekhuizen BD. Diagnosis of allergy against beta-lactams in

- primary care: prevalence and diagnostic criteria. *Fam Pract.* 2015;32:257-62.
20. Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S, Verheij TJ, Little P, Goossens H; The ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. *BMJ Qual Saf.* 2011;20:764-72.
  21. Adriaenssens N, Bartholomeeusen S, Ryckebosch P, Coenen S. Quality of antibiotic prescription during office hours and out-of-hours in Flemish primary care, using European quality indicators. *Eur J Gen Pract.* 2014;20:114-20.
  22. Tyrstrup M, Beckman A, Mölsted S, Engström S, Lannering C, Melander E, i sur. Reduction in antibiotic prescribing for respiratory tract infections in Swedish primary care-a retrospective study of electronic patient records. *BMC Infect Dis.* 2016;16:709.
  23. Tell D, Engström S, Mölsted S. Adherence to guidelines on antibiotic treatment for respiratory tract infections in various categories of physicians: a retrospective cross-sectional study of data from electronic patient records. *BMJ Open.* 2015;5:e008096. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4163097/pdf/nihms612550.pdf> Pristupljeno 08.09.2018.
  24. Akkerman AE, Kuyvenhoven MM, van der Wouden JC, Verheij TJ. Determinants of antibiotic overprescribing in respiratory tract infections in general practice. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:930-6.
  25. Dekker AR, Verheij TJ, van der Velden AW. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients. *Fam Pract.* 2015;32:401-7.
  26. Bozić B, Bajcetić M. Use of antibiotics in paediatric primary care settings in Serbia. *Arch Dis Child.* 2015;100:966-9.
  27. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet.* 1993;342:1317-22.
  28. Lugtenberg M, Zegers-van Schaick JM, Westert GP, Burgers JS. Why don't physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners. *Implement Sci.* 2009;4:54.
  29. Petric D. Zakonski okviri i organizacijske poteškoće obiteljske medicine. U: Rumboldt M, Petric D, ur. *Obiteljska medicina*. 2. izd. Split: Redak; 2015. Str. 31-40.