

Nya rekommendationer för akut faryngotonsillit kan leda fel

Risk att patienter inte får nödvändig antibiotikabehandling

BRITT-MARIE ERIKSSON, docent, överläkare, infektionskliniken
britt-marie.eriksson@akademiska.se

re, klinisk mikrobiologi
JAN SJÖLIN, professor, överläkare, infektionskliniken; samtliga Akademiska sjukhuset, Uppsala

ÅSA MELHUS, docent, överläkare

Faryngotonsillit är en av de vanligaste orsakerna till besök i öppen vård. Det är också en av de vanligaste orsakerna till antibiotikaförskrivning. I Sverige och i andra länder finns rekommendationer för handläggning av akut faryngotonsillit [1-3]. Vi vill med detta inlägg ge en kort beskrivning av faryngotonsillit och mot bakgrund av denna kommentera svenska rekommendationer – tidigare och nya – och tolkningen av dem. Vi presenterar även några patientfall som illustrerar problematiken.

Faryngotonsillit orsakas i ca 30–40 procent av fallen av bakterier, i 30–40 procent av virus och i övriga fall är orsaken okänd [4]. Vanligaste bakteriella agens är betahemolytiska streptokocker; grupp A (GAS) är vanligast, men även grupp C och G kan ge upphov till faryngotonsillit. Under senare år har man även identifierat *Fusobacterium necrophorum* som en vanlig orsak. I en engelsk studie fann man bland 1157 insända svalgodlingsprov GAS i 13 procent, grupp C i 4 procent, grupp G i 1 procent och *F necrophorum* i 5 procent. I åldersgruppen 16–30 år stod GAS och *F necrophorum* för 10 procent vardera [5]. I de fall orsaken är virus har bla Epstein-Barr-virus (EBV), adenovirus, humant metapneumovirus, HIV och rhinovirus påvisats [4, 6].

Det är vanligt att barn är asymtomatiska bärare av betahemolytiska streptokocker, särskilt under epidemier, medan bärarfrekvensen hos vuxna anges till <1–3 procent [7-10].

Faryngotonsillit orsakad av betahemolytiska streptokocker kan åtföljas av suppurativa komplikationer som otit, peritonsillit, lymfadenit, retro- och parafaryngeala abscesser. I en dansk studie undersöktes 2028 patienter med luftvägsinfektion och akut inläggning på öron-, näs- och halsklinik [11]. Den vanligaste bakomliggande orsaken var orofaryngeal infektion: peritonsillit i 808, tonsillit i 327, lymfadenit i 49 och retro- eller parafaryngeal abscess i 37 fall. Odlingar erhöles hos 1430 av patienterna. Hos 30 procent av dem var resultatet negativt eller visade förekomst av normalflora. De vanligaste bakteriella fynden vid tonsillit och peritonsillit var GAS och *F necrophorum*.

Betastreptokockorsakad faryngotonsillit kan vidare leda till pneumoni och andra generaliserade och toxiska komplikationer som sepsis, meningit, myokardit, artrit, myosit, nekrotiserande fasciit, sepsis och streptokocktoxiskt chocksyndrom (STSS). I en holländsk studie av invasiva GAS-isolat framkom att 202 av 778 (26 procent) isolat fått inträde via luftvägar [12]. Även betahemolytiska streptokocker grupp C och G kan i sällsynta fall ge ett komplicerat förlopp [13]. Immunologiska komplikationer till betahemolytiska streptokockinfektioner som reumatisk feber och nefrit är numera sällsynta i västvärlden, men de förekommer [14].

Incidensen ökar

Incidensen av invasiv GAS-infektion varierar geografiskt och över tid. Den har dock sedan rapporteringen startade i Sverige

år 2004/2005 uppvisat en stadig, lätt fluktuerande ökning från 2,78/100 000 invånare och år under 2005 till 6,11 under 2012 [15]. Dessutom fördubblades incidensen av allvarlig retro-/parafaryngeal abscess under perioden 2001–2010, enligt Socialstyrelsens slutenvårdsregister [16]. Region Skåne har på kort tid drabbats av två allvarliga GAS-utbrott. Huruvida denna ökning är en effekt av bättre rapportering, minskad antibiotikabehandling eller spontan variation kan i dagsläget inte avgöras.

Incidensen av invasiv GAS-infektion underskattas sannolikt, eftersom bara infektioner påvisade med odlingsprov från normalt sterila lokaler, vanligtvis blod och likvor, rapporteras. Andra svåra fall av streptokockinfektion med suppurativa komplikationer eller blododlingsnegativ STSS kommer inte med. Redovisning av antal vård dagar eller antalet intensivvårdsdagar relaterade till streptokock- eller fusobakterieinfektion, med inventering av primärt infektionsfokus, skulle möjligen kunna ge en sannare bild.

Fusobacterium necrophorum kan ge sepsis – hög mortalitet

Infektion med *F necrophorum* kan orsaka sepsis och Lemierres syndrom, dvs infekterad trombos (vanligen i vena jugularis interna), vilket kan ge embolisering till olika organ. Mortaliteten utan antibiotikabehandling är hög [17]. *F necrophorum* påvisas inte med snabbtest för GAS och växer heller inte ut på en vanlig svalgodling utan måste odlas på speciellt medium. En alternativ diagnostisk metod är påvisning med PCR. I dag är det dock inte helt klarlagt i vilken mån analysen blir positiv hos asymtomatiska bärare; siffror mellan 0 och 30 procent finns beskrivna. Ett par svenska undersökningar som förhoppningsvis kan klarlägga dessa förhållanden pågår [18] [Martin Sundqvist, Växjö, pers medd; 2012]. Några studier rörande behandling av *F necrophorum*-faryngit finns inte, men *F necrophorum* är känslig för penicillin in vitro [19], och data talar för att tidig antibiotikabehandling kan minska incidensen av Lemierres syndrom [20].

Fyra kriterier ger stöd för handläggningen

År 1980 genomförde Centor et al en studie på vuxna (>15 år), där man använde resultaten för att bygga en algoritm som stöd vid handläggning av faryngotonsillit. Studien fokuserade på GAS, och man exkluderade vid beräkningen patienter med faryngotonsillit orsakad av grupp C- eller grupp G-streptokocker.

De 4 kriterier som användes var 1) oral temperatur >101 grader Fahrenheit (>38,3°C), 2) svullna tonsiller med beläggningar, 3) ömmande lymfkörtlar i käkvinklar och 4) frånvaro

■ SAMMANFATTAT

Akut faryngotonsillit är en av de vanligaste anledningarna till besök i öppen vård.

Cirka en tredjedel av fallen orsakas av bakterier, vanligen betahemolytiska streptokocker grupp A, men även grupp C och G förekommer. På senare år har *Fusobacterium necrophorum* uppmärksamats som en vanlig

orsak, framför allt i åldersgruppen 16–30 år.

Akut faryngotonsillit kan ibland leda till allvarliga lokala eller generella komplikationer.

Nuvarande svenska rekommendationer riskerar medföra att vissa patienter inte får erforderlig antibiotikabehandling.

■ FAKTA 1. Fallbeskrivningar

Fall 1. En 60-årig kvinna som insjuknat med halsont och feber sökte husläkare med temperatur 38,3 °C och rodnat svalg. Streptokock A-test var positivt, men hon fick besked om att behandling inte behövdes. Några dagar senare lades hon in med tillkomst av ansiktsros.

Kommentar: På grund av temperaturgräns uppfyllde patienten bara 2 av 4 kriterier. Hon skulle haft nytta av initial antibiotikabehandling. Med nuvarande rekommendationer skulle hon inte ens ha testats.

Fall 2. Det andra fallet rörde en 20-årig tidigare frisk kvinna, som insjuknat 2 dagar tidigare med värk i nacke, axlar och huvud samt halsont, feber och frossa. Ingen hosta. Ingen streptokockinfektion i patientens omgivning. I status fann man att patienten var helt orienterad, hade förstörade tonsiller med beläggningar, ömmande körtlar i käkvinklarna, temperatur 39,5 °C, regelbunden hjärtrytm med frekvens 100/minut, inga biljud, andningsfrekvens 20/minut och BT 110/60 mm Hg. CRP var 196 mg/l och LPK $14,6 \times 10^9/l$, varav 11,5 neutrofila. Streptokock A-test var negativt, men patienten lades in för behandling med bensylpenicillin 1 g \times 3 iv. Hon förbättrades snabbt och kunde skrivas hem nästföljande dag med penicillin V 1 g \times 3 i 10 dagar. Blododling \times 2 var negativ. Svalgodling var negativ för betastreptokocker, men PCR var positiv för *Fusobacterium necrophorum*.

Kommentar: Denna patient uppfyllde 4 av 4 Centor-kriterier, men streptokock A-test var negativt. Enligt de nya rekommendationerna skulle hon ha remitterats akut till sjukhus för bedömning, förutsatt att hennes symtom tolkades som »kraftig allmänpåverkan«.

Fall 3. En 30-årig kvinna som studerade till biomedicinsk analytiker hade dag 1 handskats med utodling av betahemolytiska streptokocker grupp A. Hon insjuknade samma kväll med feber, halsont, huvudvärk, illamående och kräkningar. Dag 2 kvarstod

symtomen med uttalat halsont, varvid hon tog kontakt med sjukvårdsrådgivningen och uppmanades avvakta. Dag 3 förvärrades symtomen, och diarré tillkom. Vid förnyad kontakt med sjukvårdsrådgivningen uppmanades hon ånyo att avvakta. Natten till dag 4 försämrades hon ytterligare, varför man ringde efter ambulans, men hon nekades sådan transport. Först efter upprepade samtal skickades en ambulans. Vid ankomst till akutmottagning hade hon systoliskt BT 60 mm Hg. I status noterades takykardi och kraftig tonsillitbild. Antibiotika iv sattes in, och hon fick vätskeinfusion men svarade inte utan måste överföras till intensivvårdsavdelning och fick där dopaminerga läkemedel under 1 dygn. Patienten återhämtade sig och blev fullt frisk. Blododlingar var negativa, men i svalget växte grupp A-streptokocker.

Kommentar: Sjukvårdsrådgivningen uppmanade inte att uttalat halsont i kombination med feber och gastrointestinala symtom kan vara en effekt av toxinproducerande betastreptokocker. Behandlingsstart fördröjdes, och patienten hann utveckla ett potentiellt livshotande tillstånd. I nuvarande rekommendationer betonas symtom som förekommer vid allvarlig infektion. Denna kunskap behöver implementeras.

Fall 4. En 65-årig tidigare frisk förskollärare hade på kvällen dag 1 insjuknat med halsont och sjukdomskänsla. Hon hade umgått med barnbarn som nyligen behandlats för tonsillit. Hon påbörjade egenbehandling med ibuprofen och paracetamol. Följande förmiddag var symtomen borta, men på eftermiddagen tillkom kräkningar, feber, frossa och smärta i höger flank. Dag 3 reste patienten på grund av sjukdomstillståndet hem från sin fjällstuga och tog kontakt med sjukvårdsupplysning, som uppmanade henne att avvakta. Hon sökte på eget initiativ akutmottagningen på kvällen. Då hade hon temperatur 37,7 °C och BT 100/70 mm Hg. Blodtrycket gick inte upp, och hon blev mer

takykard trots intravenös vätsketillförsel. CRP var 267 mg/l, leukocyter $7,9 \times 10^9/l$ och trombocyter $122 \times 10^9/l$. Behandling med piperacillin-tazobaktam sattes in, men patienten försämrades under påföljande dygn och överfördes till intensivvårdsavdelning. Hon laparatomerades dag 5 på grund av suspekt appendicit, fynden vid operationen var dock negativa. Samma dag kom besked om växt av betahemolytiska streptokocker grupp A i blod- och svalgodling. Patienten vårdades med inotrop stöd och respirator i 1 vecka och kunde sedan överföras till vårdavdelning med fortsatt antibiotikabehandling. Efter ytterligare 1 vecka skrevs hon ut. *Kommentar:* Hos denna patient övergick halsinfektion med lätta symtom till livshotande sepsis. Möjligen kan ibuprofen och paracetamol ha maskerat symtomen vid sjukdomsprogressen, vilket ledde till fördröjning av adekvat terapi.

Fall 5. En 38-årig tidigare väsentligen frisk kvinna insjuknade med halsont. Hennes dotter hade insjuknat några dagar tidigare med halsont och feber. Dag 2 tillkom feber, och patienten tog kontakt med vårdcentralen och fick tid påföljande dag. Hon kände sig dock sämre och sökte samma dag akut på sjukhus. Hon skickades hem med recept på penicillin V och NSAID, men återvände till sjukhuset samma kväll på grund av intensiv smärta i vänster fotled. Hon utvecklade septisk chock och nekrotiserande fasciit i vänster ben. Hon förbättrades efter upprepade operationer och intensivvård. Peroperativa vävnadsodlingar visade växt av betahemolytiska streptokocker grupp A.

Kommentar: Sjukdomsförloppet kan variera från beskedligt hos en individ till fulminant och livshotande hos en annan. Detta fall visar att man måste ha stor respekt för infektioner med betahemolytiska streptokocker grupp A och att värdet av behandling för att minska smittspridning måste diskuteras.

av hosta. I den ursprungliga studien föreslogs att man kan avstå från både testning och antibiotika om en patient med halsont uppfyller 0–1 kriterier. Om 2–4 uppfylls ska svalgodling utföras (byttes senare till snabbtest för antigenpåvisning). Om svalgodling eller snabbtest ger positivt resultat, ska antibiotikabehandling ges. Om alla 4 kriterier och något tilläggs-kriterium (streptokocker i omgivningen, impetigo, scharlakansfeber) uppfylls kan antibiotikabehandling ges utan föregående testning [21].

Nationella rekommendationer borde ge bättre stöd

Läkemedelsverket kom 2001 ut med rekommendationer för handläggning av faryngotonsilliter, rekommendationer som reviderats under 2012 [1, 2]. Såväl reviderade som tidigare rekommendationer bygger på Centor-kriterier, men temperaturgränsen är något högre: $>38,5$ °C. I 2001 års rekommendationer föreslogs »erbjudande« av behandling vid 2–4 positiva kriterier och positivt snabbtest. Vid negativt snabbtest föreslogs ingen antibiotikabehandling men att man kunde överväga svalgodling.

I Läkemedelsverkets och Smittskyddsinstitutets nya rekommendationer från 2012 krävs minst 3 kriterier för att snabbtest ska bli aktuellt, och antibiotikabehandling ges endast om utfallet då blir positivt, vilket innebär en skärpning jämfört

med tidigare. Vidare anser man att antibiotikabehandling aldrig ska ges om snabbtestet är negativt, oavsett hur många kriterier som uppfylls. Därmed riskerar man att missa behandling av en del av infektionerna, inklusive sådana som givit uttalade symtom och där patienten skulle ha haft nytta av behandling. Antigentestet kan vara falskt negativt, provet kan ha tagits eller analyserats på felaktigt sätt och betahemolytiska bakterier grupp C eller G eller andra bakterier som *F necrophorum* kan vara orsakande agens.

Centor, som numera omvärderat sina tidigare rekommendationer, menar att man vid handläggning av faryngit hos ungdomar och unga vuxna måste överväga *F necrophorum* som möjlig orsak [22, 23]. Han föreslår att man i denna patientgrupp antibiotikabehandlar oavsett testresultat om minst 3 av kriterierna uppfylls.

Att testa ungdomar och vuxna om minst 2 kriterier uppfylls och att ge penicillin V om snabbtestet är positivt är enligt vår mening tämligen okontroversiellt. Likaså att behandla patienter som uppfyller 4 kriterier, även om snabbtestet är negativt, under förutsättning att tecken på virusorsakad övre luftvägsinfektion, som snuva, heshet, hosta, munblåsor eller konjunktivit, saknas. Dokumentation för att penicillin V skulle driva resistens mot betahemolytiska streptokocker saknas [24].

I de nya rekommendationerna har uttrycket »erbjudna anti-

KLINIK & VETENSKAP RAPPORT

biotikabehandling« glädjande nog tagits bort. Detta uttryck antydde att patienten själv hade att ta ställning till risk-nytta-förhållandet inför en eventuell antibiotikabehandling. Som läkare och därmed expert är det rimligt att man efter en sammanvägd bedömning bör kunna rekommendera eller avråda från behandling. Uttrycket »erbjuda« ledde också till att såväl patienter som professionella felaktigt kunde uppfatta det som om behandling av streptokockinfektioner inte var särskilt viktig och indirekt därmed att faryngotonsilliter aldrig kunde vara farliga.

Å andra sidan har en skrivning införts om att den enskilde doktorn – innan beslut om snabbtest tas – har att göra en bedömning av huruvida fördelarna med eventuell antibiotikabehandling överväger nackdelarna i händelse av positivt resultat. Här läggs beslutsbördan på den enskilde doktorn utan anvisningar om vad som bör ligga till grund för denna bedömning. Vi anser att ett dokument med ambitionen att ge nationella rekommendationer bör kunna ge bättre stöd än så.

Rädsla för antibiotikaresistens – risken har förringats

Rädslan för utveckling av antibiotikaresistens och önskan att minska antibiotikaförbrukningen har lett till att man förringat risken för allvarliga komplikationer vid bakteriell faryngotonsillit. Merparten av infektionerna hos i övrigt friska personer läker förvisso spontant. En av orsakerna till att behandla, och enligt vår åsikt kanske den viktigaste, är dock att hos ett fåtal individer undvika svåra suppurativa och/eller systemiska komplikationer. Andra bidragande skäl är att minska smittspridning och förkorta symtomduration. Förr angavs risk för sekundära komplikationer som reumatisk feber och nefrit vara skäl för antibiotikabehandling, men båda dessa tillstånd är nu så ovanliga att de inte längre är det.

Positivt är i alla fall att man i de nya rekommendationerna betonar att faryngotonsillit kan leda till allvarliga sjukdomstillstånd och uppmärksammar läsaren på symtom som kan indikera komplicerat förlopp. Positivt är också skrivningen om att alla patienter med halsont utan tecken på virusorsakad övre luftvägsinfektion bör läkarundersökas.

I Fakta 1 ges fem fallbeskrivningar för att exemplifiera problemen med bedömning av faryngotonsillit. Fall 1 illustrerar

problem som uppkommer om man slaviskt följer nuvarande rekommendationer, fall 2 beskriver förloppet hos en patient med *F necrophorum*-infektion, fall 3 och 4 är exempel på fel-tolkning av rekommendationer i primärvård/telefonrådgivning, och fall 5 illustrerar smittsamhetsaspekten.

Även vid negativt snabbtest kan behandling övervägas

Faryngotonsillit orsakad av virus ska inte antibiotikabehandlas. Streptokockorsakad faryngotonsillit med mycket lindriga eller inga symtom behöver inte antibiotikabehandlas, eftersom infektionen oftast läker av sig själv och immuniteten blir bättre utan antibiotikabehandling. Det är dock av stor vikt att såväl allmänhet som sjukvårdspersonal görs medvetna om att tillståndet ibland kan bli allvarligt. Initiala symtom från hal-sen kan senare överskuggas av gastrointestinala symtom vid toxinproducerande streptokockinfektion. Patienten bör upplysas om att han/hon ska höra av sig vid försämring och ges möjlighet att snabbt och enkelt få en ny bedömning.

I motsats till de nya rekommendationerna anser vi att grundregeln vid 2–4 uppfyllda Centor-kriterier och positivt snabbtest hos ungdomar och vuxna ska vara antibiotikabehandling och då i första hand med penicillin (V eller G). Positivt snabbtest kan inte vara en absolut förutsättning för behandling. Vid faryngotonsillit med 4 uppfyllda kriterier av 4, negativt snabbtest och inga tecken på virusorsakad övre luftvägsinfektion bör vidare diagnostik rekommenderas och – i avvaktan på analysvar – behandling övervägas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

SUMMARY

Acute pharyngo-tonsillitis is one of the most common reasons for consulting in primary care. Around 1/3 of the infections are bacterial, mostly beta-hemolytic streptococci group A but also group C and G. Recently *Fusobacterium necrophorum* has been observed as a common pathogen, mainly among individuals aged 16–30 years. Acute pharyngo-tonsillitis may sometimes progress to serious local or generalized complications. In some patients current Swedish guidelines may result in a too restricted use of antibiotics.

REFERENSER

1. Handläggning av faryngotonsilliter. Information från Läkemiddelverket 2001;12(7):44-9. <http://www.lakemedelsverket.se/mal-grupp/Halso---sjukvard/Behandlingsrekommendationer-arkiv/Behandlingsrekommendation--arkivlista/Faryngotonsilliter/> (citerad 22 mars 2012).
2. Handläggning av faryngotonsilliter i öppen vård – ny rekommendation. Information från Läkemiddelverket. 2012;6:18-25. http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Rev%20130422_innehallsfort_Handlaggning%20av%20faryngotonsilliter%20i%20öppen%20vård%20-%20ny%20rekommendation_webb.pdf (citerad 1 mars 2013).
3. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther.* 2011;33:48-58.
4. Bisno AL. Pharyngitis. In: Mandell GL, Dolan R, Bennett JE, editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th edition. New York: Churchill Livingstone; 2006. p. 752.
5. Amess JA, O'Neill W, Giollaria-bhaigh CN, et al. A six-month audit of the isolation of *Fusobacterium necrophorum* from patients with sore throat in a district general hospital. *Br J Biomed Sci.* 2007;64:63-5.
6. Suzumoto M, Hotomi M, Billal DS, et al. A scoring system for management of acute pharyngo-ton-sillitis in adults. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36:314-20.
7. Strömberg A, Schwan A, Cars O. Throat carrier rates of beta-hemolytic streptococci among healthy adults and children. *Scand J Infect Dis.* 1988;20:411-7.
8. Danchin MH, Rogers S, Kelpie L, et al. Burden of acute sore throat and group A streptococcal pharyngitis in school-aged children and their families in Australia. *Pediatrics.* 2007;120:950-7.
9. Spitzer J, Hennessy E, Neville L. High group A streptococcal carriage in the orthodox Jewish community of north Hackney. *Br J Gen Pract.* 2001;51:101-5.
10. Pires R, Rolo D, Morais A, et al. Description of macrolide-resistant and potential virulent clones of *Streptococcus pyogenes* causing asymptomatic colonization during 2000-2006 in the Lisbon area. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:849-57.
11. Rusan M, Klug TE, Ovesen T. An overview of the microbiology of acute ear, nose and throat infections requiring hospitalisation. *Eur Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:243-51.
12. Vlaminckx B, van Pelt W, Schouls L, et al. Epidemiological features of invasive and non-invasive group A streptococcal disease in the Netherlands, 1992-1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 3:434-4.
13. Ekelund K, Skinhøj P, Madsen J, et al. Invasive group A, B, C and G streptococcal infections in Denmark 1999-2002: epidemiological and clinical aspects. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:569-76.
14. Hahn RG, Knox LM, Forman TA. Evaluation of poststreptococcal illness. *Am Fam Physician.* 2005;71:1949-54.
15. Darenberg J, Henriques-Normark B, Lepp T, et al. Increased incidence of invasive group A streptococcal infections in Sweden, January 2012-February 2013. *Eurosurveillance.* 2013;18(14):20443.
16. Handläggning av faryngotonsilliter i öppen vård – bakgrundsdocumentation. Information från Läkemiddelverket 6:2012; 33-5. http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Rev%20130422_innehallsf_Handlaggning%20av%20faryngotonsilliter%20i%20öppen%20vård%20-%20bakgrundsdocumentation_webb.pdf (citerad 13 apr 2013).
17. Karkos PD, Asrani S, Karkos CD, et al. Lemierre's syndrome: A systematic review. *Laryngoscope.* 2009;119:1552-9.
18. Löfgren M, Sjögren I, Ripa T. Tonsillit hos unga – tänk på *Fusobacterium necrophorum*. *Läkartidningen.* 2010;107:2715-7.
19. Jensen A, Hagelskjaer Kristensen L, Nielsen H, et al. Minimum requirements for a rapid and reliable routine and antibiogram of *Fusobacterium necrophorum*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:557-63.
20. Bank S, Christensen K, Kristensen LH, et al. A cost effectiveness analysis of identifying *Fusobacterium necrophorum* in throat swabs followed by antibiotic treatment to reduce the incidence of Lemierre's syndrome and peritonsillar abscesses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32:71-8.
21. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making.* 1981;1:239-46.
22. Centor RM. Expand the pharyngitis paradigm for adolescents and young adults. *Ann Intern Med.* 2009;151:812-5.
23. Centor RM. Antibiotics for sore throat patients – varied opinions. *Scand J Infect Dis.* 2013;45:176-8.
24. Bisno AL. Are cephalosporins superior to penicillin for treatment of acute streptococcal pharyngitis? *Clin Inf Dis.* 2004;38:1535-7.