

REKURENTNI AKUTNI TONZILITIS - TERAPIJSKI IZAZOVI

RECURRENT ACUTE TONSILLITIS - THERAPEUTIC CHALLENGES

Miljan Folić^{1,2},
Marko Folić^{3,4},
Ana Marija Tomić¹

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

³ Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

⁴ Služba za kliničku farmakologiju, Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Ass dr Miljan Folić

Klinika za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju,
Univerzitetski klinički centar Srbije, Pasterova 2, Beograd,
Srbija

mfolic@yahoo.com

Sažetak

Uvod: Akutni tonzilofaringitis je jedna od najčešćih infekcija gornjih respiratornih puteva, a kod jednog broja pacijenata može nastati relaps infekcije u vrlo kratkom periodu nakon završetka antibiotske terapije. Kod rekurentnog akutnog tonzilofaringitisa (RATF), najčešće se radi o terapijskom neuspehu u eradikaciji patogena.

Neuspeh penicilina u lečenju bakterijskog tonzilofaringitisa. Razloge za neuspeh penicilina u lečenju bakterijskog tonzilofaringitisa treba tražiti u njegovoj nemogućnosti da eradica intracelularni beta hemolitički streptokok grupe A (GABHS), kao i nemogućnosti da postigne dovoljnu koncentraciju u tečnosti na površini tonzila. Takođe, bakterije koje proizvode beta-laktamazu (BLPB) deluju protektivno na GABHS tako što inaktiviraju penicilin. Najčešće sinergistički efekat sa GABHS postiže *Moraxella catarrhalis* koja, osim produkcije ovog enzima, pospešuje i adherenciju GABHS na humane epitelne ćelije. Normalna bakterijska flora poseduje razne mehanizme kojima utiče na kolonizaciju patogena i sledstvenu infekciju. Ona se ponaša kompetitivno za

hranljive sastojke i svojim produktima suprimira rast drugih sojeva. Ovakvo ponašanje naziva se bakterijska interferencija, a najpoznatija interferirajuća bakterija je alfa-hemolitički streptokok. Prisustvo bakterija sa interferirajućim kapacitetom utvrđeno je kod 30% dece sa RATF, dok je kod dece bez RATF pronađeno u čak 85% slučajeva.

Lečenje tonzilofaringitisa. Trenutni dokazi sugerišu da se redukcija broja akutnih epizoda tonzilofaringitisa kod pacijenata sa RATF može postići dugotrajnom profilaktičkom primenom cefpodsima ili desetodnevnom upotrebom klindamicina. Kod jednog broja pacijenata dolazi do spontane rezolucije, pa se korišćenje antibiotske terapije u odsustvu akutne infekcije ne preporučuje. Penicilin ne treba koristiti kada postoji potvrda prisustva bakterija koje proizvode beta-laktamazu, kada postoji koagregacija GABHS sa bakterijom *Moraxella catarrhalis*, u slučajevima odsustva bakterija sa interferirajućim kapacitetom, kod pacijenata kod kojih prethodna terapija nije uspela da postigne eradikaciju GABHS, kod ponavljajućih GABHS tonzilofaringitisa, kada u zajednici postoji visoki stepen neupešnog lečenja penicilinom (rezistentni sojevi bakterija) ili kada postoji alergija na penicilin. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika ne navodi amoksicilin sa klavulanskom kiselinom kao lek izbora u lečenju akutnog tonzilitisa, a takođe ni prema drugim vodičima nije lek prvog izbora kod rekurentnih tonzilitisa. Makrolidi su se koristili kao efikasna alternativa penicilinskim preparatima, međutim, vremenom je došlo do razvoja visoke rezistencije GABHS na makrolide, te ih ne treba koristiti rutinski za lečenje akutnih oblika tonzilofaringitisa. Klindamicin je pokazao superiornost u eradikaciji GABHS u tonzilama pacijenata sa RATF. Cefalosporini

su se pokazali izuzetno efikasni kod pacijenata sa prethodnim terapijskim neuspехom ili sa RATF. Njihova visoka efikasnost se zasniva na mogućnosti da eradiciра GABHS, kao i konkomitantne BLPB bakterije, uz očuvanje interferirajućih, protektivnih sojeva bakterija.

Zaključak: Kod pacijenata sa RATF preporučuje se tonzilektomija. Pacijentima koji nisu motivisani za tonzilektomiju, imaju kontraindikaciju ili ne ispunjavaju kriterijume za tonzilektomiju, ali pate od ponavljajućih infekcija, može biti ponuđena antibiotska terapija. Penicilin nije efikasan u eradikaciji GABHS i BLPB, kao i u prevenciji budućih akutnih infekcija kod pacijenata sa RATF, pa je poželjno koristiti antibiotike širokog spektra delovanja, poput cefalosporina. Profilaktička primena antibiotika u lečenju RATF se ne preporučuje.

Ključne reči: rekurentni akutni tonzilofaringitis, beta-hemolitički streptokok grupe A, antibiotska terapija, beta-laktamaza proizvodeće bakterije, tonzilektomija

Uvod

Tonzilitis je inflamatorni proces palatinalnih tonzila. Postoji veći broj kliničkih entiteta koji se odnose na ovaj inflamatorni proces, definisanih u skladu sa dominantnim stanovištima u literaturi. Termini koji se upotrebljavaju u kliničkoj praksi su: akutni tonzilitis, rekurentni akutni tonzilitis, hronični tonzilitis i tonzilarna hiperplazija.

Akutni tonzilitis je virusni ili bakterijski tonzilitis, praćen bolom pri gutanju, otokom i hiperemijom tonzila, uz moguću pojavu tonzilarnih eksudata, limfadenopatijom vrata i povišenom telesnom temperaturom iznad 38,3°C (mereno rektalno)¹. Dijagnoza akutnog tonzilitisa se obično postavlja na osnovu kliničkog pregleda specijaliste opšte medicine ili otorinolaringologa, bez potrebe za uzimanjem brisa ili analiza krvi. Obzirom da je ovaj proces često proširen na faringealnu i lingvalnu tonzilu, u literaturi, kao i među kliničarima, upotrebljava se i termin akutni tonzilofaringitis (ATF).

Kod jednog broja pacijenata može nastati relaps infekcije u vrlo kratkom periodu nakon završetka terapije. U tom slučaju, mnogo je verovatnije da se radi o terapijskom neuspехu i da nije došlo do eradikacije mikrobiološkog uzročnika infekcije, nego da se radi o novoj infekciji različitim patogenom². Uzroci terapijskog neuspеха su brojni: propisivanje empirijske terapije, rezistencija na propisani antibiotik, subdoziranje antibiotika, odabir terapije koja ne postiže dovoljnu koncentraciju u kriptama tonzile u kojima postoji inflamacija, loša terapijska komplijansa pacijenta i nedovoljna dužina terapije. Moguće je kombinovano delovanje više faktora, jer se neki od ovih mogućih uzroka međusobno

prepliću ili nadovezuju jedan na drugi. Rekurentni akutni tonzilofaringitis (RATF) odlikuje se ponavljajućim akutnim zapaljenjima sa mirnim periodima, koji su klinički bez inflamacije i traju nedeljama nakon završetka antibiotske terapije. RATF je entitet bez opšteprihvate definicije u otorinolaringologiji, vezano za broj akutnih infekcija u toku godine i za trajanje pojedinačnih infektivnih epizoda. U literaturi se najčešće pominju odrednice koje je objavio *Jack Paradise*³ 1981. godine i kojima se definišu kriterijumi za RATF kao: 7 epizoda tokom jedne godine, 5 epizoda godišnje tokom 2 godine ili 3 ili više epizoda godišnje tokom 3 godine. Ove odrednice se koriste najpre kao kriterijumi za postavljanje indikacije za hirurško lečenje - hiruršku tonzilektomiju, što je najčešća terapijska opcija kod ovih pacijenata. Poslednje smernice za tonzilektomiju Američke akademije za otorinolaringologiju i hirurgiju glave i vrata prihvataju ovakvu učestalost kao kriterijum za operativno lečenje, ali navode neophodnost da je tokom svake epizode bilo ≥ 1 simptoma/znakova: povišena temperatura $> 38,3^{\circ}\text{C}$, limfadenopatija na vratu, eksudati na tonzilama ili pozitivan nalaz brisa na beta hemolitički streptokok grupe A (GABHS)⁴. Međutim, hirurška tonzilektomija nosi značajan rizik od postoperativnog krvarenja ili infekcije i karakteriše se kao izrazito bolna, naročito kod odraslih bolesnika. Zapaljenski procesi mogu zahvatiti i ostale limfatične strukture Valdejerovog prstena, pa bolesnici mogu osećati gušobolju i nakon tonzilektomije. Potrebno je još randomizovanih kontrolisanih studija sa dugaćkim periodom praćenja kako bi se utvrdila razlika u benefitima koje pružaju tonzilektomija i medikamentozno lečenje rekurentnog tonzilitisa.

Termin hronični tonzilitis se često upotrebljava od strane otorinolaringologa pri postavljanju indikacije za tonzilektomiju, ali je on nejasan i obmanjujući, jer pravi hronični tonzilitis sa neprekidnim trajanjem simptoma duže od 4 nedelje ne može postojati nakon odgovarajuće terapije¹. Verovatno je najbolji naziv rekurentni hronični tonzilitis, dok termin hronični tonzilitis ne bi ni trebalo upotrebljavati.

Tonzilarna hiperplazija (ili hipertrofija) označava abnormalno uvećanje palatinalnih tonzila i razlikuje se od fiziološke hiperplazije tonzila po tome što postoje neki od simptoma kao što su: hrkanje sa ili bez dispneje pri spavanju, disfagija ili disfonija. Pacijenti sa tonzilarnom hiperplazijom ne pate od rekurentnih infekcija, a u poslednje vreme uglavnom se leče hirurški, tonzilotomijom.

Terapijski izazovi kod RATF

Najveći terapijski izazovi postoje kod pacijenata koji pate od ponavljajućih infekcija tonzila, a po učestalosti ne zadovoljavaju kriterijume za operativno lečenje. Socijalno-ekonomski aspekt ovog zdravstvenog problema ogleda se u ponavljanom odsustvu sa posla i škole ili u otežanom obavljanju raznih svakodnevnih aktivnosti. Takođe, ovi pacijenti su u situaciji da često upotrebljavaju antibiotsku terapiju, što nosi rizik za nastanak antibiotske rezistencije.

Izbor medikamentozne terapije kod pacijenata sa RATF je i dalje bez jasnog konsenzusa ili smernica i svodi se na iskustvo lekara u propisivanju antibiotika i tumačenju kliničkog nalaza, kao i laboratorijskih i mikrobioloških rezultata.

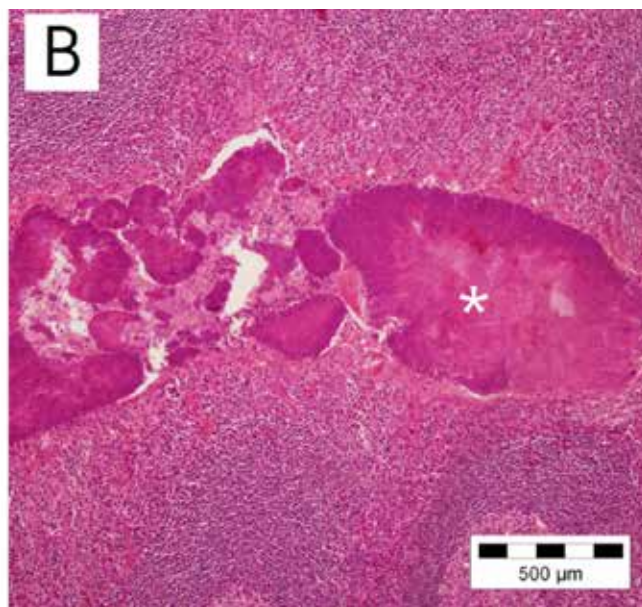
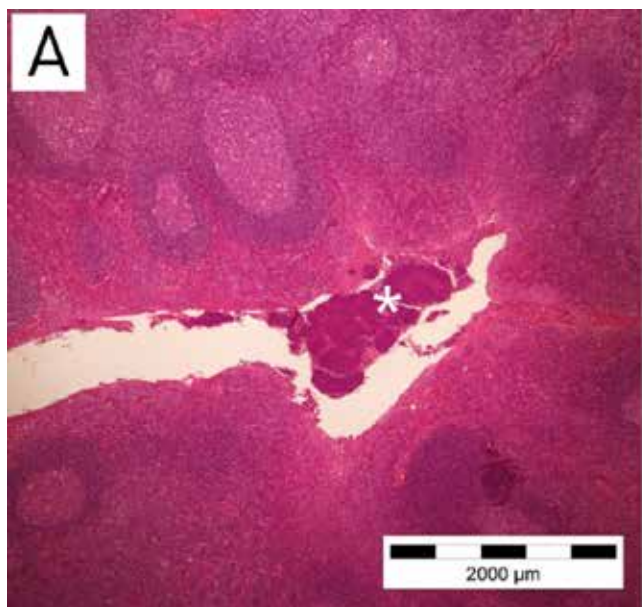
Pitanja na koja mora odgovoriti moderna farmakoterapija su:

1. Da li antibiotska terapija može sprečiti budući nastanak akutne infekcije kod pacijenata sa RATF?
2. Koja antibiotska terapija je najefikasnija u lečenju akutne infekcije kod pacijenata sa RATF?
3. Da li antibiotska terapija može da pruži veći benefit od tonsilektomije pacijentima sa RATF?

rekurentnog tonzilitisa, jer iz njega sledi zaključak da za klinički manifestni tonzilitis nije neophodna bakterijska invazija tkiva. Iako je gustina bakterija u kriptama jako velika (iznosi 10^7 - 10^8 bakterija po gramu tonzilarnog tkiva), nalaz bakterija u tonzilarnom tkivu je redak slučaj. To znači da je tonzilitis površinska infekcija koja stvara inflamatornu reakciju unutar tonzila. Razlika između inflamiranih i neinflamiranih tonzila ogleda se u prisustvu inflamatornog eksudata i bakterija u kriptama tonzila, bez bakterijske invazije tonzilarnog tkiva. Nalaz bakterija i inflamatornog infiltrata u tonzilarnim kriptama može se naći i prilikom patohistološke analize nakon tonsilektomije (Slika 1).

Danas znamo da se većina izazivača akutnog tonzilitisa nalazi na sluznici površine tonzila. Međutim, intracelularno preživljavanje GABHS može biti jedno od objašnjenja neuspeha penicilina u lečenju tonzilofaringitisa⁶. Stopa

Slika 1. Bakterijske kolonije (zvezdica) pomešane sa inflamatornim infiltratom u tonzilarnim kriptama. Hematoksilin-eozin bojenje, originalno uvećanje x40 (A) i puta 100 (B)



Neuspeh penicilina u lečenju bakterijskog tonzilofaringitisa

Cilj medikamentoznog lečenja tonzilofaringitisa jeste eradikacija patogena; najčešće se radi o GABHS. Eradikacija je neophodna kako bi se sprečio nastanak gnojnih (peritonzilarnih, parafaringealnih ili retrofaringealnih) apscesa ili negojnih komplikacija ili sekvela (akutna reumatska groznica, poststreptokokni glomerulonefritis i poststreptokokni artritis), zatim kako bi se eliminisala zaraznost pacijenta i kako bi se postigla brza rezolucija simptoma bolesti i poboljšao kvalitet života pacijenata.

Ebenfelt i Lundberg su 1994. godine dokazali prisustvo bakterija u kriptama i na površini tonzila, ali iste nisu našli u tkivu ni u slučaju ATF, kao ni kod RATF bez akutne inflamacije⁵. Ovo otkriće je bacilo novo svetlo na razumevanje

neuspeha penicilina bila je u stalnom porastu od 7% tokom 1950. godine do 40% tokom 2000. godine⁷. Slaba intracelularna penetracija penicilina uzrok je njegove nemogućnosti da eradica intracelularni GABHS. Marouni i saradnici su dokazali da perzistentni postterapijski sojevi izolovani kod nosilaca GABHS unutar ćelije preživljavaju duže nego kod pacijenata sa terapijskim uspehom u eradicanju ove bakterije⁸. Ovaj rezervoar GABHS unutar ćelija, ne samo da dovodi do neuspeha eradikacije patogena antibiotskom terapijom, već pokazuje i sklonost ka širenju u spoljašnju sredinu nakon završetka terapije, dovodeći do nastanka ponavljajućih infekcija. Sa druge strane, cefalosporini i klindamicin pokazali su bolji uspeh u dejstvu protiv intracelularnog GABHS u odnosu na penicilin⁹. Uprkos tome što je karakteristika azitromicina da postiže visoku intracelularnu koncentraciju, on nije pokazao dobru kliničku i antimikrobnu efikasnost kod pacijenata sa RATF¹⁰.

Penicilin takođe nije pokazao ni dovoljnu koncentraciju u tečnosti na površini tonzila, mada ova koncentracija zavisi i od inflamatornog stadijuma, tj. statusa tonzila. *Stjernquist-Desatnik* i saradnici ispitivali su penetraciju penicilina iz seruma u tečnost na površini tonzila kod zdravih ispitanika i pacijenata sa akutnom tonzilarnom inflamacijom¹¹. Kod zdravih ispitanika nije bilo penicilina u površinskoj tečnosti uprkos visokoj koncentraciji u serumu, dok je kod pacijenata sa ATF došlo do prodora u površinsku tečnost tonzila već prvog dana nakon primene leka, ali se ta koncentracija nije dugo održavala. Orling i saradnici su takođe dokazali da sistemska primena antibiotika kod zdravih ispitanika ne dovodi do porasta njegove koncentracije u tečnosti na površini tonzila, ali da se kod pacijenata sa ATF postižu terapijske koncentracije¹². Takođe, pokazali su da cefalosporini postižu više koncentracije na površini tonzila tokom dužeg perioda nego penicilin. Rezultati ovih istraživanja navode na zaključak da je prenos antibiotika iz seruma do tečnosti na površini tonzila olakšan u periodu akutne tonzilarne inflamacije, a da je odsutan u periodima zdravih tonzila. Uzimajući ovo u obzir, postoji racionalna osnova za ordiniranje antibiotske terapije kod pacijenata sa akutnim zapaljenjem, ali ne i u mirnom periodu rekurentnog tonzilitisa.

U praksi se dešava da je u brisu ždrela pacijenta sa tonzilofaringitisom izolovan GABHS osetljiv na penicilin, a da nakon sprovedenog antibiotskog lečenja ipak dođe do neuspeha eradikacije patogena. Iako *in vitro* istraživanja pokazuju visoku osetljivost GABHS na penicilin, treba razmotriti i interakcije u koje GABHS stupa sa ostalim članovima tonzilarnе flore. Ovu floru čini više od 600 različitih sojeva aerobnih i anaerobnih bakterija koje koegzistiraju na istom ograničenom području, deleći iste hemijsko-fizičke i metaboličke uslove. Međusobni uticaj može se odraziti pozitivno ili negativno na određeni soj bakterije, narušavajući balans. Ako se uzme u obzir i postojanje virusa koji deluju u istoj regiji, onda se dobija prava slika o faringo-tonzilarnoj sluznici kao visoko kolonizovanoj regiji, sa mnogo mogućnosti sinergističkog ili antagonističkog delovanja patogena. Najčešće sinergistički efekat sa GABHS postiže *Moraxella catarrhalis*, koja osim produkcije beta-laktamaze, pospešuje i adherenciju GABHS na humane epitelne ćelije¹³. Normalna bakterijska flora ždrelа utiče na mogućnost razvoja infekcije tako što se ponaša kompetitivno za hranljive sastojke ili tako što svojim produktima suprimira rast drugih sojeva. Ovakvo ponašanje, poznato kao bakterijska interferencija, uobičajeno je među bakterijama orofaringealne regije. Najpoznatija interferirajuća bakterija je alfa-hemolitički streptokok (AHS), koji, kao deo normalne orofaringealne flore može bitno uticati na eradikaciju GABHS⁶. Brook i Gober su dokazali da je stopa izolovanja AHS značajno ređa kod dece sa RATF, nego kod dece koja nemaju ovo oboljenje¹⁴. Ako se ipak uzmu u obzir svi sojevi aerobnih ili anaerobnih bakterija sa interferirajućim kapacitetom prema GABHS, njihovo prisustvo je utvrđeno kod 30% dece sa RATF, dok su kod dece bez RATF pronađeni u čak 85% slučajeva⁶. Dakle, prisustvo interferirajućih sojeva može imati veliku ulogu u

prevenciji tonzilofaringitisa. Sledi da bi održavanje normalne flore u usnoj duplji i ždrelu sa inhibitornim uticajem na izazivače infekcija moglo da redukuje rekurenciju tonzilofaringealnih infekcija. Roos i saradnici su objavili da su lečeći decu sa RATF uz pomoć kolonizovanja tonzila sa AHS, postigli značajno manju stopu rekurencije nego u placebo grupi (2% u kolonizovanoj, naspram 23% u placebo grupi)¹⁵. Imajući u vidu prethodne zaključke, održavanje balansa bakterijske flore u ždrelu (uključujući bakterije sa interferirajućim kapacitetom) ima ključnu ulogu u prevenciji nastanka GABHS tonzilofaringitisa. Treba imati na umu da antimikrobna terapija utiče, kako na izazivače infekcije, tako i na ove interferirajuće mikroorganizme, pa je treba upotrebljavati razumno i pametno.

Beta-laktamaza produkujuće bakterije (BLPB) mogu proaktivno delovati na patogene, inače osetljive na penicilin. BLPB inaktiviraju penicilin i na taj način stvaraju zaštitnu nišu za GABHS. Izolovanje BLPB je često nakon ponavljane terapijske ili profilaktičke upotrebe beta-laktamskih antibiotika, pa danas postoji terapijski izazov kod ponavljajućih infekcija tonzila i ždrelа. Ustanovljena je povezanost između nalaza BLPB u brisu ždrelа i neuspeha u lečenju tonzilofaringitisa penicilinom¹⁶. Nalaz BLPB je danas čest slučaj kod pacijenta sa ATF, te je efikasnije da se upotrebljavaju antibiotici širokog spektra koji su rezistentni na beta-laktamazu, poput cefalosporina, penicilina sa klavulanskom kiselinom ili klindamicina.

Lečenje RATF sa odsutnom akutnom infekcijom

U ovom delu članka pokušaćemo da damo odgovor na pitanje da li medikamentozna terapija može sprečiti nastanak buduće akutne infekcije kod pacijenata sa RATF. U današnje vreme kada se dosta polemike oko bakterijske rezistencije na antibiotike, profilaktička dugotrajna primena antibiotika u cilju prevencije budućih napada RATF nije preporučljiva. Logično objašnjenje za ovakav pristup zasniva se na tome da kratkotrajna administracija efikasnog antibiotika, a zatim i njeno ponavljanje tokom dužeg perioda može postići eradikaciju patogena, ali ne i narušiti balansirano stanje normalne bakterijske flore (naročito interferirajućih bakterija). Mora i saradnici su dokazali bolji učinak profilaktičke primene cefpodoksima (6 dana mesečno, tokom 6 meseci) na prevenciju akutnih zapaljenja kod pacijenata sa RATF nego u placebo grupi¹⁷. Takođe, autori su smatrali da smanjenje dužine trajanja terapije na 6 dana umesto uobičajenih 10, utiče na poboljšanje terapijske komplijanse, iako se mora ponavljati tokom narednih 6 meseci. Sa druge strane, Lidholdt i saradnici su utvrdili da dugotrajna primena azitromicina (jednom nedeljno, tokom 6 meseci) kod pacijenata sa RATF ne ostvaruje uticaj na broj akutnih epizoda infekcije¹⁰. Danas ne postoji jasna smernica povodom profilaktičke antibiotske primene u cilju smanjenja broja akutnih epizoda infekcije kod pacijenata sa RAFT. Brook i Hirokawa su još 1985. godine izvestili da se desetodnevno lečenje

klindamicinom pokazalo značajno efikasnije od penicilina u prevenciji nastanka ATF kod pacijenata sa RATF¹⁸. Nakon lečenja klindamicinom tokom 12 meseci praćenja, došlo je do samo jedne epizode ATF kod 6,7% pacijenata sa RATF. Ne postoje podaci da li upotreba cefalosporina može da redukuje broj budućih ATF epizoda i da li može redukovati potrebu za tonzilektomijom. Obzirom da kod jednog broja pacijenata sa RATF može doći do spontanog oporavka bez upotrebe antibiotske terapije, verovatno usled nekog mehanizma imunološkog jačanja, ne preporučuje se korišćenje antibiotske terapije kod RATF pacijenata sa odsustvom akutne infekcije.

Lečenje RATF sa prisutnom akutnom infekcijom

U ovom delu članka diskutuje se o efikasnosti medikamentozne terapije u lečenju akutne infekcije kod pacijenata sa RATF. Uprkos visokoj stopi neuspeha lečenja tonzilofaringitisa penicilinom, on se i dalje koristi, mahom zbog ranijih navika (iskustava) lekara i zbog niskih troškova lečenja. Mogućnost terapijskog neuspeha penicilina je visoka i ne treba ga koristiti kada postoji potvrda prisustva BLPB, kada postoji koagregacija GABHS sa bakterijom *Moraxella catarrhalis* (sinergističko delovanje), u slučajevima odsustva bakterija sa interferirajućim kapacitetom poput AHS, kod pacijenata kod kojih prethodna terapija nije uspela da postigne eradikaciju GABHS, kod ponavljajućih GABHS tonzilofaringitisa, kada u zajednici postoji visoki stepen neuspešnog lečenja penicilinom (rezistentni sojevi bakterija) ili kada postoji alergija na penicilin.

Džonston i saradnici su ispitivali efekat amoksicilina sa klavulanskom kiselinom na mikrobiom tonzilarnog tkiva kod dece sa RATF tako što su jednoj grupi dece davali antibiotik 7 dana pre tonzilektomije, dok kod dece u kontrolnoj grupi nije sprovedena antibiotska terapija¹⁹. Autori nisu utvrdili razliku među grupama u ukupnom broju bakterija, ali su našli značajno smanjenje u broju bakterija koje se često povezuju sa nastankom RATF. GABHS nije utvrđen u grupi lečenoj antibiotikom, što zapravo nagoveštava da tonzile nisu hronično kolonizovane između akutnih epizoda. Sedmodnevno lečenje amoksicilinom sa klavulanskom kiselinom je značajno promenilo tonzilarnu mikrobiotu; međutim, deca sa RATF su ponavljano lečena antibiotskom terapijom, a ipak su na kraju imali indikaciju za tonzilektomiju. Dakle, antibiotici ne stvaraju održiv efekat kod pacijenata sa RATF, uprkos značajnoj redukciji bakterijskih mikrokolonija u tonzilarnim kriptama.

Međutim, u lečenju akutne faze GABHS faringotonzilitisa, amoksicilin sa klavulanskom kiselinom se nije pokazao boljim od penicilina. Upotreba ovog antibiotika u ranim fazama infekcije smanjuje broj interferirajućih bakterija, što može nepovoljno uticati na izlečenje. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika ne navodi amoksicilin sa klavulanskom kiselinom kao lek izbora u lečenju akutnog tonzilitisa, a takođe ni prema drugim

vodičima, ovaj antibiotik nije lek prvog izbora kod rekurentnih tonzilitisa.

Makrolidi su se koristili kao efikasna alternativa penicilinskim preparatima, ali je protokom vremena došlo do razvoja visoke rezistencije GABHS na makrolide, naročito u južnoj Evropi (Španija, Grčka, Italija). Zato se smatra da makrolide ne treba koristiti rutinski za lečenje akutnih oblika tonzilofaringitisa, već samo kod pacijenata sa alergijom na penicilin. Ovakav stav se raširio među kliničarima širom sveta što je dovelo do smanjene upotrebe makrolida kod tonzilofaringitisa. Studija iz Japana pokazuje da je stopa rezistencije makrolida 2018. godine bila upola manja nego 2012. godine, što je rezultat postepenog smanjenja korišćenja antibiotika iz ove grupe²⁰.

Klindamicin je pokazao superiornost u eradikaciji GABHS u tonzilama pacijenata sa RATF. On je efikasan protiv aerobnih i anaerobnih BLPB, što doprinosi njegovom potencijalu u lečenju rekurentnog tonzilofaringitisa. Brook i Hirokawa su još 1985. godine izvestili o smanjenoj potrebi za tonzilektomijom nakon terapije klindamicinom¹⁸. Takođe, utvrđena je efikasnost klindamicina u eradikaciji GABHS kliconoštva.

Cefalosporini su se pokazali izuzetno efikasni kod pacijenata sa prethodnim terapijskim neuspehom ili sa RATF. Manjkavosti koje postoje u terapiji penicilinom prevaziđene su upotrebom cefalosporina. Njihova visoka efikasnost zasniva se na mogućnosti da eradiciira GABHS, kao i konkomitantne BLPB uz očuvanje interferirajućih, protektivnih sojeva bakterija¹⁶. Cefalosporini takođe postižu kontinuirano adekvatnu baktericidnu koncentraciju leka u tonzilofaringealnom tkivu tokom celog perioda lečenja zbog poboljšanog farmakokinetičkog i farmakodinamičkog profila u poređenju sa penicilinom, čija koncentracija u tkivu opada sa smirivanjem zapaljenja²¹. Metaanaliza iz 2004. godine nedvosmisleno pokazuje da je verovatnoća kliničkog i mikrobiološkog izlečenja GABHS tonzilofaringitisa značajno veća nakon desetodnevnog lečenja oralnim cefalosporinima nego oralnim penicilinskim lekovima²¹. Ovim zaključkom je obuhvaćeno čak 8 cefalosporinskih antibiotika: cefaleksin, cefadroksil, cefuroksim, cefpodoksim, cefprozil, cefiksiksim, ceftibuten i cefdinir. Autori metaanalize dali su jaku preporuku za uvođenje ovih cefalosporina kao terapije izbora kod GABHS tonzilofaringitisa. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika navodi da su u lečenju ATF efikasni i cefalosporini prve generacije poput cefaleksina i cefadroksila.

Zaključak

Tonzilektomija je terapija izbora kod RATF. Pacijentima koji nisu motivisani za tonzilektomiju, imaju neku kontraindikaciju ili po učestalosti ATF ne ispunjavaju kriterijume za tonzilektomiju, ali pate od ponavljajućih infekcija, može biti ponuđena antibiotska terapija.

Kod jednog broja pacijenata sa RATF dolazi do spontanog oporavka, bez potrebe za antibiotskom terapijom kojom se ne postiže nikakav dodatni efekat u smislu redukcije broja ATF epizoda ili prologiranja intervala između njih. Stoga se korišćenje antibiotske terapije u odsustvu akutne infekcije ne preporučuje.

Tokom akutne infekcije nastaju promene u mikrobiološkom statusu i tonzilarnoj patofiziologiji, usled čega je olakšana tonzilarna penetracija antibiotika, pa je preporuka da se započne antibiotska terapija samo u periodu ATF epizode kod pacijenata sa RATF.

Penicilin nije pokazao dovoljnu efikasnost u lečenju RATF, pa je poželjnije koristiti antibiotike širokog spektra delovanja, poput cefalosporina koji su efikasni u eradikaciji GABHS i BLPB uz očuvanje interferirajućih, protektivnih bakterijskih sojeva.

Abstract

Introduction: Acute tonsillopharyngitis is one of the most common infections of the upper respiratory tract, and in a number of patients a relapse of the infection may occur shortly after the termination of antibiotic treatment. It is more likely that recurrent acute tonsillopharyngitis (RATP) is primarily a result of therapeutic failure in pathogen eradication.

Penicillin failure in the treatment of bacterial tonsillopharyngitis. The explanation for the penicillin failure in the treatment of bacterial tonsillopharyngitis should be sought in its inability to eradicate intracellular beta-hemolytic streptococci group A (GABHS), as well as its inability to achieve therapeutic concentration in the tonsillar surface fluid. Furthermore, beta-lactamase-producing bacteria (BLPB) act protectively against GABHS by inactivating penicillin. The synergistic effect with GABHS is frequently achieved with *Moraxella catarrhalis*, which in addition to the production of this enzyme, also enhances the adherence of GABHS to human epithelial cells.

Normal bacterial flora with its various mechanisms influences on the colonization of pathogens and subsequent infection. It behaves competitively for nutrients and suppresses the growth of other strains with its products. This behavior is called bacterial interference and the best-known interfering bacterium is alpha-hemolytic streptococcus. The presence of bacteria with interfering capacity was found in 30% of children with RATP, while in children without RATP it was found in as many as 85% of cases.

Tonsillopharyngitis treatment: Current evidence suggests that the decrease in the number of acute tonsillopharyngitis episodes can be achieved with long-term prophylactic administration of cefpodoxime or 10-day course of clindamycin. Spontaneous resolution occurs in a number of patients, therefore the antibiotic treatment in the absence of an acute infection is not recommended. Penicillin should not be used in cases of confirmed presence of BLPB, when there is co-aggregation of GABHS with *Moraxella catarrhalis*, in cases of absence of bacteria with interfering capacity, in patients that experienced failure of GABHS eradication with previous treatment, in recurrent GABHS tonsillopharyngitis, in the community with a high degree of unsuccessful treatment with penicillin (resistant bacterial strains) and in cases of allergic reaction to penicillin. The national guideline of good clinical practice for rational use of antibiotics does not recommend amoxicillin with clavulanate as the antibiotic of choice in the treatment of acute tonsillitis; also, according to other

guidelines it is not the antibiotic of the first choice in recurrent tonsillitis. Macrolides were used as an effective alternative to penicillin, however, over time GABHS developed high resistance to macrolides and they should not be used routinely for the treatment of acute tonsillopharyngitis. Clindamycin has shown superiority in the tonsillar GABHS eradication of patients with RATP. Cephalosporins have been shown to be quite effective in patients with prior treatment failure or with RATP. High efficacy of cephalosporins is based on the ability to eradicate GABHS as well as concomitant BLPB and preserve interfering, protective bacterial strains.

Conclusion: Tonsillectomy is recommended in patients with RATP. Antibiotic treatment may be offered to patients who do not meet criteria for tonsillectomy, in spite of their suffering from recurrent infections and to patients with contraindications or reluctance to tonsillectomy. Penicillin is not effective in eradicating GABHS and BLPB, as well as preventing future acute infections in patients with RATP, therefore it is preferable to use broad-spectrum antibiotics, such as cephalosporins. Prophylactic use of antibiotics in the treatment of RATP is not recommended.

Keywords: recurrent acute tonsillopharyngitis, group A beta-hemolytic streptococcus, antibiotic treatment, beta-lactamase-producing bacteria, tonsillectomy

Literatura

1. Stelter K. Tonsillitis and sore throat in children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Dec 1;13:Doc07.
2. Munck H, Jørgensen AW, Klug TE. Antibiotics for recurrent acute pharyngo-tonsillitis: systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Jul;37(7):1221-30.
3. Paradise JL. Tonsillectomy and adenoidectomy. *Pediatr Clin North Am.* 1981 Nov;28(4):881-92.
4. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, Friedman NR, Giordano T, Hildrew DM, Kim TW, Lloyd RM, Parikh SR, Shulman ST, Walner DL, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)-Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Feb;160(2):187-205.
5. Ebenfelt A, Lundberg C. Bacterial invasion of the tonsillar tissues in acute pharyngotonsillitis and in the adenoid: a preliminary study. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1994 Aug;19(4):310-3.
6. Brook I. Treatment Challenges of Group A Beta-hemolytic Streptococcal Pharyngo-Tonsillitis. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Jul;21(3):286-96.
7. Casey JR, Pichichero ME. The evidence base for cephalosporin superiority over penicillin in streptococcal pharyngitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Mar;57(3 Suppl):395-455.
8. Marouni MJ, Barzilai A, Keller N, Rubinstein E, Sela S. Intracellular survival of persistent group A streptococci in cultured epithelial cells. *Int J Med Microbiol.* 2004 Jul;294(1):27-33.
9. Kaplan EL, Chhatwal GS, Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and pathogenetic implications. *Clin Infect Dis.* 2006 Dec 1;43(11):1398-406.
10. Lildholdt T, Doessing H, Lyster M, Outzen KE. The natural history of recurrent acute tonsillitis and a clinical trial of azithromycin for antibiotic prophylaxis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2003 Aug;28(4):371-3.
11. Stjernquist-Desatnik A, Samuelsson P, Walder M. Penetration of penicillin V to tonsillar surface fluid in healthy individuals and in patients with acute tonsillitis. *J Laryngol Otol.* 1993 Apr;107(4):309-12.
12. Orrling A, Kamme C, Stjernquist-Desatnik A. Penicillin V, loracarbef and clindamycin in tonsillar surface fluid during acute group A streptococcal pharyngotonsillitis. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(6-7):429-35.
13. Lafontaine ER, Wall D, Vanlerberg SL, Donabedian H, Sledjeski DD. *Moraxella catarrhalis* coaggregates with *Streptococcus pyogenes* and modulates interactions of *S. pyogenes* with human epithelial cells. *Infect Immun.* 2004 Nov;72(11):6689-93.
14. Brook I, Gober AE. Interference by aerobic and anaerobic bacteria in children with recurrent group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 May;125(5):552-4.
15. Roos K, Holm SE, Grahn-Håkansson E, Lagergren L. Recolonization with selected alpha-streptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis--a randomized placebo-controlled multicentre study. *Scand J Infect Dis.* 1996;28(5):459-62.
16. Brook I. Overcoming penicillin failures in the treatment of Group A streptococcal pharyngo-tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007 Oct;71(10):1501-8.
17. Mora R, Salami A, Mora F, Cordone MP, Ottoboni S, Passali GC, et al. Efficacy of cefpodoxime in the prophylaxis of recurrent pharyngotonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003 Dec;67 Suppl 1:S225-8.
18. Brook I, Hirokawa R. Treatment of patients with a history of recurrent tonsillitis due to group A beta-hemolytic streptococci. A prospective randomized study comparing penicillin, erythromycin, and clindamycin. *Clin Pediatr (Phila).* 1985 Jun;24(6):331-6.
19. Johnston J, Wagner Mackenzie B, Biswas K, Waldvogel-Thurlow S, Clark ST, Radcliff F, et al. The Effect of Amoxicillin with Clavulanate on the Microbiota of Tonsillar Tissue in Disease: a Randomized Control Trial. *Microbiol Spectr.* 2022 Nov 1:e0123922.
20. Ubukata K, Wajima T, Morozumi M, Sakuma M, Tajima T, Matsubara K, et al. Changes in epidemiologic characteristics and antimicrobial resistance of *Streptococcus pyogenes* isolated over 10 years from Japanese children with pharyngotonsillitis. *J Med Microbiol.* 2020 Mar;69(3):443-50.
21. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics.* 2004 Apr;113(4):866-82.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 18. 11. 2022.

Prihvaćeno: 29. 11. 2022.

Onlajn: 09. 12. 2022.