

Die neue DEGAM-Leitlinie Halsschmerzen

The New Guideline "Sore Throat" by the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM)

Hannelore Wächtler¹, Jean-François Chenot²

Zusammenfassung

Ziel: Ziel der Leitlinie ist es, ein der hausärztlichen Versorgung angepasstes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Halsschmerzen vorzuschlagen.

Methode: Im Rahmen des DEGAM-Leitlinienprogramms wurde die Literatur zum Thema Halsschmerzen und Pharyngitis in Bezug auf Epidemiologie, Diagnostik, natürlichen Verlauf und Komplikationen sowie Therapieeffekte gesichtet und unter dem Aspekt der hausärztlichen Versorgungsebene bewertet. Die Leitlinie durchlief in der Entwicklung einen Panel- und Praxistest sowie eine Konsensuskonferenz mit für diesen Beratungsanlass relevanten Fachgesellschaften.

Empfehlungen: Halsschmerzen beruhen in der Regel auf einer akuten selbstlimitierenden Infektion im Bereich der oberen Luftwege. Eine eindeutige ätiologische Zuordnung von Pharyngitiden ist klinisch meistens nicht möglich. Eitrige Komplikationen wie Peritonsillarabszesse sind selten. Das akute Rheumatische Fieber (ARF) als nicht eitrige Folgekrankheit nach Gruppe-A-Streptokokken-Pharyngitis (GAS-Pharyngitis) ist in westlichen Industrieländern extrem selten geworden. Ähnliches gilt für die akute Poststreptokokkenglomerulonephritis (APSGN). Eine routinemäßige Antibiotikaverordnung zur Prävention von eitrigem und nicht eitrigem Komplikationen bei Halsschmerzen ist in der gegenwärtigen epidemiologischen Situation nicht indiziert. Die Wirkung von Antibiotika auf Symptome und Krankheitsdauer ist allenfalls moderat, jedoch etwas ausgeprägter bei typischen klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis und noch geringfügig stärker bei zusätzlichem Nachweis von β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A (GAS, *S. pyogenes*). Zur Symptomlinderung und Krankheitsverkürzung können Antibiotika bei schwererer Erkrankung und klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis gegeben werden, wenn Arzt und Patient die erwartete Wirkung für relevant halten. Ein auf Symptomen basierender Algorithmus für die Entscheidungsfindung wird vorgeschlagen. Ein Rachenabstrich für einen Schnelltest auf GAS-Antigen oder einen kulturellen GAS-Nachweis sollte nur bei Entscheidungsrelevanz durchgeführt werden. Patienten sollten zur Prognose informiert werden und zur Behandlung mit Analgetika und/oder Hausmitteln beraten werden.

Schlüsselwörter: Halsschmerzen, Pharyngitis, Streptokokkeninfektion, Antibiotika, Leitlinie

Abstract

Aim: The aim of this guideline is to propose a diagnostic and therapeutic approach to manage sore throat in primary care.

Method: Within the frame of the guideline development program of the German College of General Practice and Family Medicine (DEGAM) the relevant literature on treatment of sore throat in primary care was retrieved and evaluated. During its development, the guideline underwent both a panel-test and a practice-test, and a consensus conference was held with medical societies relevant for sore throat.

Recommendations: Sore throat is generally caused by pharyngitis, as part of a short self-limiting infection of the upper airways. Usually, an accurate etiologic diagnosis is not possible. Suppurative complications like quinsy are rare. The non-suppurative complications acute rheumatic fever and acute poststreptococcal glomerulonephritis have become extremely rare in western industrialized countries. Therefore routine antibiotic treatment of sore throat for the prevention of complications is not recommended in our epidemiological situation. The effect of antibiotics on symptoms and duration of disease is, at best, moderate. It is somehow more pronounced in patients with typical clinical symptoms and signs of pharyngitis by group A streptococci (GAS, *S. pyogenes*) and even slightly more in case of an additional positive throat swab for GAS. Patients with more severe illness and symptoms and signs of GAS-pharyngitis might be given an antibiotic for symptomatic relief, if assumed effects are considered relevant. An algorithm based on symptoms for decision making is proposed. Rapid testing for streptococcal antigen or a culture for GAS are only recommended if the result is likely to influence therapeutic decisions. All patients should receive information about the prognosis and be advised about analgesic drugs and home remedies.

Keywords: sore throat, pharyngitis, streptococcal infection, antibiotics, guideline

¹ Allgemeinarztpraxis in Eutin-Fissau

² Abteilung Allgemeinmedizin, Universitätsmedizin Göttingen

Peer-reviewed article eingereicht: 26.11.2009, akzeptiert: 02.12.2009

DOI 10.3238/zfa.2010.0065

Abwendbar gefährlicher Verlauf/Differenzialdiagnose bei Halsschmerzen	Kommentar
Virale Pharyngitis isoliert oder im Rahmen eines oberen Atemwegsinfekts	Häufigste Ursache von Halsschmerzen, viele verschiedene Viren, ca. 50–80 %
Bakterielle Pharyngitis	Meist durch Gruppe A-Streptokokken ca. 15–30 %, andere Erreger und asymptomatische Besiedlung möglich.
Epiglottitis beim Kind (Stridor)	Selten seit der Einführung der Hib-Impfung
Mononucleose (EBV-Infektion)	Typisches klinisches Bild, meist bei Jugendlichen
Peritonsillarabszess	Stärkste Schmerzen, Kieferklemme, verzogenes Gaumensegel, Überweisung zum HNO-Arzt
Kawasaki-Syndrom beim Kind	Selten, Vorstellung in der Kinderklinik
Agranulozytäre Angina	Selten, Halsschmerzen bei Agranulozytose z. B. durch Medikamente, Metamizol, Thiamazol etc., Einweisung
Mucositis	Nach Strahlen- oder Chemotherapie
Diphtherie	In Westeuropa extrem selten
Lemierre-Syndrom	Invasive Infektion mit Thrombose der Vena jugularis interna, sehr selten
Geschlechtskrankheiten HIV, Gonorrhöe, Syphilis (Angina specifica)	Sehr selten

Tabelle 1 Abwendbar gefährliche Verläufe und Differenzialdiagnosen.

Hintergrund

Halsschmerzen aufgrund einer Pharyngitis dauern in der Regel nur wenige Tage. Die meisten Menschen mit Halsschmerzen suchen keine ärztliche Hilfe [1, 2]. Trotzdem sind Halsschmerzen mit 1–2 % aller Konsultationen ein relativ häufiger Beratungsanlass in der Hausarztpraxis [3]. Ein großer Teil der milderen Pharyngitisformen tritt im Rahmen von Erkältungskrankheiten auf. Ca. 50–80 % der Fälle sind durch Viren (Rhinoviren, Coronaviren etc.) bedingt, in etwa einem Drittel lässt sich gar kein Erreger nachweisen. Nur in etwa 15–30 % können bei Halsschmerzen Streptokokken der Gruppe A (GAS) isoliert werden. Dabei ist zu bedenken, dass es viele asymptomatische Träger gibt und im Einzelfall eine kausale Zuordnung des Bakteriennachweises nur eingeschränkt möglich ist. Andere bakterielle Erreger wie z. B. Diphtherie spielen z. Z. epidemiologisch keine Rolle in Mitteleuropa. Die GAS-Pharyngitis hat einen Erkrankungsgipfel in der Altersgruppe der 5- bis 15-Jährigen. GAS-Pharyngitiden

haben ebenso wie andere Pharyngitiden eine sehr hohe Spontanheilungstendenz: In den Placebogruppen kontrollierter Therapiestudien sind nach drei Tagen bei 30–40 % der Patienten die Halsschmerzen abgeklungen, und etwa 85 % sind fieberfrei. Nach einer Woche sind 80–90 % der Patienten beschwerdefrei [4].

Ziel der Leitlinie ist es, ein der hausärztlichen Versorgung angepasstes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Halsschmerzen vorzuschlagen. Dabei soll die Verordnung von Antibiotika sinnvoll begrenzt werden. Auf individueller Ebene sollen Patienten mit Pharyngitis eine unnötige Antibiotikatherapie und ihre Nebenwirkungen erspart werden. Auf der Public Health Ebene sollen Resistenzen gegen Antibiotika vermieden werden.

Methode

Im Rahmen des DEGAM-Leitlinienprogramms wurde die Literatur zum Thema Halsschmerzen und Pharyngitis in Be-

zug auf Epidemiologie, Diagnostik, natürlichen Verlauf und Komplikationen sowie Therapieeffekte gesichtet und unter dem Aspekt der hausärztlichen Versorgungsebene bewertet. Details können dem Methodenteil der Langfassung der Leitlinie entnommen werden [5]. Die Leitlinie durchlief in der Entwicklung einen Paneltest (Durchführung: Dr. Markus Gulich, Ulm) und einen Praxistest (Dr. Günther Egidi, Bremen) in Hausarztpraxen. Nach Berücksichtigung der Kritikpunkte der Kollegen fand eine Konsensuskonferenz mit Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, moderiert durch Prof. Dr. Ina Kopp von der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften statt. Als letzter Schritt des 10-Stufen-Plans der DEGAM erfolgt hier in der Zeitschrift für Allgemeinmedizin die Veröffentlichung der zentralen Aussagen. In der Langfassung der Leitlinie werden die Empfehlungen ausführlich begründet und mit Literatur belegt und auch weitere Fragestellungen zum Thema Halsschmerzen behandelt [5].

Empfehlungen

Welche klinische Diagnostik?

Ziel der Diagnostik ist es, die seltenen abwendbar gefährlichen Verläufe zu erkennen und Patienten, die von einer Antibiotikatherapie profitieren können, zu identifizieren. Abwendbar gefährliche Verläufe und Differenzialdiagnosen sind in Tabelle 1 angegeben. Die Kernfragen bei der Mehrheit der Halsschmerzenpatienten sind: Wie stark ist der Patient beeinträchtigt und, bei schwererer Erkrankung, wie wahrscheinlich ist eine GAS-Pharyngitis? Eine eindeutige ätiologische Zuordnung ist klinisch meistens nicht möglich, aber auch nicht unbedingt notwendig. Für den Praxisalltag muss eine klinische Entscheidungsregel möglichst einfach und prägnant sein. Wir empfehlen den sog. Centor-Score (siehe Abbildung 1), mit dessen Hilfe klinisch die Wahrscheinlichkeit, dass eine GAS-Pharyngitis vorliegt, abgeschätzt werden kann [6]. Dieser Score ist nicht bei Kindern validiert. Hier kann alternativ

Prädiktoren einer GAS-Pharyngitis bei Pat.>15J. (GAS-Prävalenz von 17%)

4 Kriterien:

Fieber in Anamnese	1
Fehlen von Husten	1
Geschwollene vord.Halslymphknoten	1
Tonsillenexsudate	1

Zahl der Kriterien	Wahrscheinlichkeit von GAS im Rachenabstrich/	Likelihood Ratio
4	~ 50-60%	~ LR 6,3
3	~ 30-35%	~ LR 2,1
2	~ 15%	~ LR 0,75
1	~ 6-7%	~ LR 0,3
0	~ 2,5%	~ LR 0,16

Abbildung 1 Centor-Score zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass eine Pharyngitis mit Gruppe A-Streptokokken vorliegt.

der sog. McIsaac-Score eingesetzt werden [7].

Wann sollte ein Rachenabstrich durchgeführt werden?

Ein Rachenabstrich für einen Schnelltest oder eine Kultur zum GAS-Nachweis sollte nur durchgeführt werden, wenn das Untersuchungsergebnis Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikatherapie hat. Schnelltests auf GAS-Antigen haben gegenüber der Kultur eine Spezifität von 95 % und mehr, während die Sensitivität je nach Test mit 70–90 % deutlich niedriger ist [8]. Wird der Nutzen der Antibiotikatherapie bei ausgeprägter Symptomatik (Centor-Score \geq 3–4) für wichtig erachtet, kann durch einen positiven Schnelltest die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer GAS-Pharyngitis weiter erhöht werden. Bei negativem Schnelltest sollte konsequenterweise auf eine Antibiotikatherapie verzichtet werden. Abhängig von der Sensitivität des verwendeten Tests kann bei Entscheidungsrelevanz bei negativem Ergebnis auch ein Rachenabstrich zum kulturellen GAS-Nachweis durchgeführt werden. Die Kultur mit ein- bis mehrtägiger Wartezeit auf das Ergebnis ist für die Therapiesteuerung aber oft nicht hilfreich. Der Schnelltest auf A-Streptokokken-Antigen wird z. Z. nur bei Patienten bis zum vollendeten 16. Lebensjahr von den gesetzlichen Kassen bezahlt. Bei Patienten mit geringer Symptomatik (Centor-

Score < 3–4) ist ein Rachenabstrich nicht sinnvoll. Routinemäßige Kontrollen des Behandlungserfolgs sind ebenfalls nicht sinnvoll.

Wann Antibiotika?

Der Patientenwunsch nach einem Antibiotikum bei Halsschmerzen wird von Ärzten überschätzt. Es konnte gezeigt werden, dass bei den meisten Patienten mit Antibiotikawunsch ein Missverständnis vorliegt und diese eigentlich eine Schmerztherapie möchten [9]. Die Wirkung von Antibiotika bei Pharyngitiden ohne klinischen und bakteriologischen Anhalt für GAS ist in RCTs marginal und klinisch irrelevant [4, 10]. Bei

klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis ist die Antibiotikawirkung oft ausgeprägter. Für Patienten mit Halsschmerzen und drei bis vier Centor-Kriterien lässt sich für eine orale Penicillinbehandlung eine NNT von 5–6 für Symptombefreiung am 3. Behandlungstag annehmen. Die Krankheitsdauer wird um 1–1,5 Tage verkürzt [11]. Bei zusätzlichem Nachweis von GAS lässt sich für eine orale Penicillinbehandlung eine NNT von 4 für Abklingen der Halsschmerzen am 3. Behandlungstag annehmen. Für die Entscheidungsfindung schlagen wir einen Algorithmus vor (siehe Abbildung 2). Wird eine Antibiotikatherapie erwogen, ist Penicillin auch heute noch als Mittel der ersten Wahl anzusehen. In Zeiten und Zonen ohne Hinweise auf ARF ist eine Behandlung über 7 Tage ausreichend [11]. Eine antibiotische Behandlung einer GAS-Pharyngitis hat keinen Einfluss auf die Inzidenz erneuter Pharyngitiden. Eine Reduktion der Ansteckung von Kontaktpersonen durch eine antibiotische Behandlung von Patienten mit GAS-Pharyngitis ist nicht durch Studien belegt.

Bei folgenden Patientengruppen sollte die Indikation zur Antibiotikatherapie großzügiger gestellt werden:

- Pharyngitispatienten mit relevanten Grunderkrankungen wie z. B. konsumierende Erkrankungen oder Immunsuppression
- Patienten mit abszedierender Lymphadenitis oder drohendem Peritonsillarabszess (Überweisung zum HNO-Arzt!)

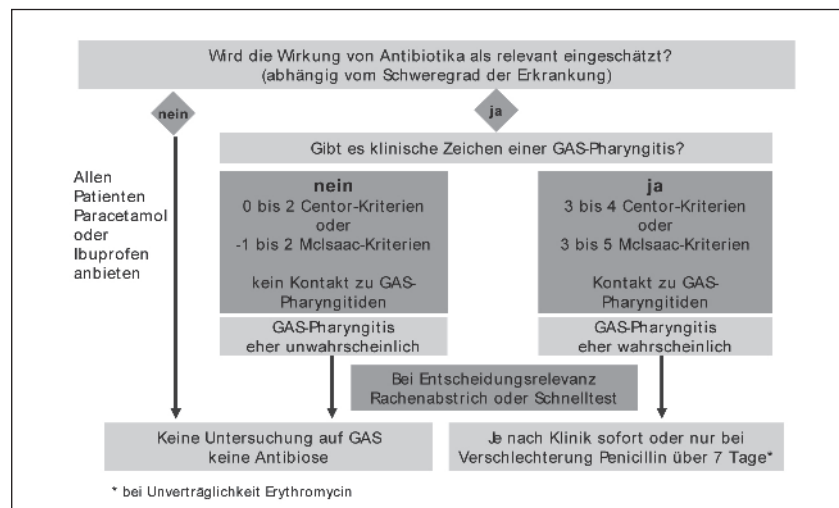


Abbildung 2 Algorithmus zur Entscheidungsfindung für die Therapie.

**Dr. med. Hannelore Wächtler und
Prof. Dr. med. Jean-François Chenot, MPH ...**



Dr. med. Hannelore Wächtler: geboren 1951, Ärztin für Allgemeinmedizin, seit 1984 niedergelassen in eigener Praxis in Eutin-Fissau, seit 2001 Lehrbeauftragte am Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Prof. Dr. med. Jean-François Chenot, MPH: geboren 1969, Arzt für Allgemeinmedizin in

Gemeinschaftspraxis in Hardeggen und Wissenschaftler an der Abteilung Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Göttingen.

Beide sind Mitglied in der Ständigen Leitlinien-Kommission der DEGAM.

- Scharlach
- Patienten mit ARF in der Eigen- oder Familienanamnese mit nachgewiesener GAS- Pharyngitis

Welche Schäden können durch eine nicht antibiotisch behandelte GAS-Pharyngitis entstehen?

Es werden nicht eitrig und eitrig Komplikationen unterschieden. Zu den nicht eitrigen Komplikationen gehören das Akute Rheumatische Fieber (ARF) und die akute Poststreptokokkenglomerulonephritis (APSGN). Eine Senkung der Erkrankungsrate an ARF nach GAS-Pharyngitis ist nur durch Studien aus den 50er Jahren mit intramuskulärer Penicillinbehandlung belegt. Das ARF ist in den westlichen Industrieländern extrem selten geworden, sodass die Prävention des ARF in unserer epidemiologischen Situation kein Argument für eine Antibiotikaverordnung ist. Als Hauptursachen für den Rückgang der ARF-Inzidenz werden eine Abnahme der Prävalenz rheumatogener GAS-Stämme und eine Besserung der sozioökonomischen Bedingungen diskutiert. Es gibt keine Evidenz für die Prävention einer APSGN durch Antibiotika. Als häufigste eitrig Komplikation gilt der Peritonsillarabszess. Bei Patienten mit Pharyngitis belegen neue Studien keinen Nutzen antibiotischer Behandlung zur Prävention von Peritonsillarabszessen [4]. Die Mehrheit der Patienten mit Peritonsillarabszess hat vorher keinen Arzt wegen Halsschmerzen konsultiert [13]. Zusammenfassend ergibt sich daraus, dass bei Patienten mit GAS-Pharyngitis, die keine antibiotische Behandlung erhalten, keine schwerwiegenden Risiken für

Komplikationen als mit Antibiotikagabe zu erwarten sind.

Welche symptomatische Therapie ist sinnvoll?

Einzelgaben von Paracetamol oder Ibuprofen lindern Halsschmerzen für mehrere Stunden. Die regelmäßige orale Gabe reduziert die Symptome bei Pharyngitis, auch während der ersten Tage einer antibiotischen Behandlung [14, 15]. Der Meinung, dass Haus- und Naturheilmittel oder rezeptfreie Medikamente prinzipiell harmlos sind, wird aus folgenden Gründen widersprochen: Sie können schaden, in dem sie eine medizinisch indizierte Behandlung ver- oder behindern. Der nicht nachgewiesene Nutzen muss gegen den teilweise nachgewiesenen Schaden abgewogen werden. Nicht zuletzt entsteht dem Patienten ein wirtschaftlicher Schaden, wenn er ein unwirksames oder ungeeignetes Präparat erwirbt. Unspezifische Maßnahmen wie ausreichend viel Trinken, Gurgeln mit Salzwasser oder Tee, Lutschen nicht medizinischer Bonbons oder Halswickel können mit Einschränkung zur Symptomlinderung empfohlen werden. Die Anwendung von Lutschtabletten, Gurgellösungen und Rachensprays mit Lokalanästhetika und/oder Lokalanästhetika oder Antibiotika wird nicht empfohlen. Pflanzliche Arzneimittel und homöopathische Mittel können bei ausgeprägtem Therapiewunsch oder unzureichender Wirksamkeit besser belegter symptomatischer Maßnahmen mit Einschränkung empfohlen werden. Es gibt allerdings keine oder nur geringe Wirksamkeitsbelege aus kontrollierten Studien.

Wiederzulassung in Schulen und Gemeinschaftseinrichtungen nach GAS-Pharyngitis

Eine Wiederzulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen kann bei einer Antibiotikatherapie und ohne Krankheitszeichen ab dem zweiten Tag erfolgen, ansonsten nach Abklingen der Krankheitssymptome. Ein schriftliches ärztliches Attest ist nicht erforderlich [16].

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen Kolleginnen und Kollegen, die am Paneltest und am Praxistest teilgenommen haben sowie bei den Teilnehmern an der Konsensus-Konferenz: Prof. Dr. med. Rainer Laskawi, Göttingen, als Fachvertreter der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie; Prof. Dr. med. Reinhard Berner, Freiburg und Prof. Dr. med. Johannes Forster, MME, Freiburg, als Fachvertreter der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin sowie Prof. Dr. med. Ina Kopp (AWMF), Marburg, für die Moderation. Unser besonderer Dank gilt Anja Wollny und den aktiven Mitgliedern der ständigen Leitlinienkommission der DEGAM. Folgende Einzelpersonen und Gruppen haben ganz besonders durch Kritik, Anregungen und Ermutigung zur Erarbeitung der Leitlinie beigetragen: Dr. med. Silke Brockmann, Bern; Prof. Dr. med. Attila Altiner, Rostock; Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff, Marburg; Dr. med. Günther Egidi, Bremen; Dr. med. Johannes Jongen, Kiel; Hausärztlicher Qualitätszirkel Eutin/Malente; GRIN (General Practice Respiratory Infections Network).

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Hannelore Wächtler
Fachärztin für Allgemeinmedizin
Dorfstraße 27
23701 Eutin-Fissau
E-Mail: hannelore.waechtler@dgn.de

Literatur

1. Hannaford PC, Simpson JA, Bisset AF, et al. The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland. *Fam Pract* 2005; 22: 227–33
2. Evans CE, McFarlane AH, Norman GR, et al. Sore throats in adults: Who sees a doctor? *Can Fam Physician* 1982; 28: 453
3. Schach E, Schwartz FW, Kerek-Bodden HE. Die EVaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, 1989
4. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar C. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub3
5. Wächtler H, Chenot JF, Halsschmerzen DEGAM-Leitlinie Nr. 14. Düsseldorf, omikron publishing. ISBN 3-936572-19-4, 2009, 102 Seiten. Eine gekürzte Version ist unter <http://www.degam.de/typo/index.php?id=280> frei im Netz verfügbar.
6. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The Diagnosis of Strep Throat in Adults in the Emergency Room. *Med Decision Making* 1981; 1: 239–46
7. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, et al. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998; 158:75–83
8. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 571–80
9. van Driel ML, De Sutter A, Deveugele M, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Ann Fam Med*. 2006; 4: 494–9
10. Little P, Williamson I, Warner G, et al. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ* 1997; 314: 722–7
11. Zwart S, Sachs APE, Ruijs GJHM et al. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000; 320: 150–54
12. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar C. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub3
13. Dunn N, Lane D, Everitt H, et al. Use of antibiotics for sore throat and incidence of quinsy. *Brit J Gen Pract* 2007; 57: 45–49
14. Thomas M, Del Mar C, Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Brit J Gen Pract* 2000; 50: 817–20
15. Burnett I, Schachtel B, Sanner K et al. Onset of analgesia of a paracetamol tablet containing sodium bicarbonate: A double-blind, placebo-controlled study in adult patients with acute sore throat. *Clin Ther*. 2006; 28: 1273–8
16. Streptococcus pyogenes. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte (Stand: 12.03.09) http://www.rki.de/cln_100/nn_504496/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mbl_Streptococcus_pyogenes.html#Start