

Antibiotikas effekt på symtom och komplikationer vid halsinfektion

Kommentar till en metaanalys från Cochrane Collaboration

Det rekommenderas ofta att patienter med halsinfektion orsakad av grupp A-streptokocker (GAS) bör behandlas med antibiotika. Syftet är att lindra symtomen, förkorta sjukdomsdurationen, reducera förekomsten av variga komplikationer (t ex peritonsillitabscess), att reducera förekomsten av icke-variga komplikationer (reumatisk feber och akut glomerulonefrit) samt att begränsa smittspridning och därmed avbryta smittkedjor. Denna översikt kommenterar en systematisk litteraturoversikt från Cochrane Collaboration avseende antibiotikas inverkan på symtom och komplikationer vid halsinfektion [1].

Metaanalysens material och metoder

Metaanalysen är baserad på en systematisk genomgång av litteraturen sedan 1945 och på elektronisk sökning i Medline från 1966 (sökord: pharyngitis, sore throat och tonsillitis).

De publicerade arbetena inkluderades i metaanalysen om de omfattade en prövning av ett antibiotikum i jämförelse med placebo och det fanns ett mått på effekten på den akuta sjukdomens symtom eller efterföljande uppträdande av variga eller icke-variga komplikationer. Effekten på minst ett av följande utfall skulle vara mätt: 1. Incidensen av reumatisk feber inom två månader, akut glomerulonefrit inom en månad, akut otitis media, akut sinusit eller peritonsillitabscess. 2. Angivande av följande

symtom: ont i halsen, huvudvärk eller feber.

Metaanalysens resultat

Arton arbeten omfattande 9 189 fall av halsinfektion ingick i metaanalysen; elva är publicerade under 1950-talet och sju i perioden 1977–1992. Elva arbeten exkluderades, några på grund av att det saknades mått för effektvariabler, andra för att det inte förelåg en placebobebehandlad kontrollgrupp, men t ex jämförelse mellan två olika antibiotika eller jämförelse av olika behandlingsduration. Metaanalysens resultat är uttryckta som relativ risk, estimerad med Petos odds ratio med 95 procents säkerhetsgränser, Tabell I.

Icke-variga komplikationer: Incidensen av akut glomerulonefrit var endast angiven i sex arbeten. Där fanns två fall och bägge inträffade hos obehandlade patienter. Den relativa risken beräknades till 0,07, men med så vida konfidensintervall (0,00–1,32) att man inte med detta som grund kan hävda att akut glomerulonefrit kan förebyggas med antibiotika. Däremot reducerades risken för att utveckla reumatisk feber till omkring en tredjedel av risken hos obehandlade.

Variga komplikationer: Bland de antibiotikabehandlade patienterna var risken för att utveckla akut otitis media reducerad till cirka en fjärdedel av risken bland de obehandlade. Risken för akut sinusit och peritonsillitabscess reducerades till cirka en tredjedel respektive cirka en sjättedel.

Symtom: Bland de behandlade patienterna reducerades förekomsten av ont i halsen, huvudvärk och feber tre dagar efter det att patienten inkluderats i respektive undersökning till cirka hälften av förekomsten hos de obehandlade. Både behandlade och obehandlade patienter var i 90 procent symtomfria en vecka efter symtomdebuten. Det beräknas att antibiotika förkortade symtomens duration med genomsnittligt åtta timmar.

Metaanalysens diskussion och konklusioner

Författarna lägger i diskussionen stor vikt vid en jämförelse mellan de relativa och de absoluta fördelarna med

Sammanfattat

- Arton studier och drygt 9 000 patienter inkluderades i en systematisk översikt från Cochrane Collaboration avseende effekten av antibiotikabehandling vid halsinfektion.
- En kritisk analys av översikten visar att i endast fem av studierna var det ett specificerat krav att patienterna skulle ha verifierade grupp A-streptokocker (GAS) och att resultaten alltså belyser nyttan av antibiotika vid ospecifik halsinfektion, inte tonsillit.
- Jämfört med placebo reducerade antibiotikabehandling risk för reumatisk feber till en tredjedel, men antalet fall med glomerulonefrit var för litet för en säker analys.
- Risken för sinusit respektive peritonsillit reducerades till en tredjedel respektive en sjättedel av risken i den placebobebehandlade gruppen.
- Antibiotika förkortade symtomens varaktighet med cirka åtta timmar.
- Författarna argumenterar för att antibiotikabehandling vid GAS begränsar smittspridning och virulensökning och varnar för att använda den aktuella översikten som stöd för okritiskt undanhållande av antibiotika vid halsinfektioner.

antibiotikabehandling. De beräknade odds ratio-måtten är relativa, genom att de uttrycker t ex en halvering av en risk, medan en förståelse för de absoluta förhållandena uppnås genom att man ser på hur vanliga de faktiska komplikationerna är.

Exempelvis är den erhållna relativa

Författare

STEEN HOFFMAN

överläkare, Neisseriaafsnittet, Statens Serum Institut, Köpenhamn, Danmark

E-post: hof@ssi.dk

HANS JØRN KOLMOS

överläkare, dr med, klinisk mikrobiologisk afd, H:S Hvidovre Hospital, Danmark.

Denna artikel är en kritisk genomgång av en Cochrane-översikt. Manuskriptet har genomgått extern referentbedömning. Artikeln är tidigare publicerad i Ugeskr Læger 1998; 160: 3373-5.

Tabell I. Effekt av antibiotika på komplikationer och symtom vid halsinfektion.

Komplikation eller symtom	Antal studier	Förekomst bland antibiotika-behandlade (n/N)	Förekomst bland placebo-behandlade (n/N)	OR	(95 procent säkerhetsgränser)
Akut glomerulonefrit	6	0/1 625	2/1 459	0,07	(0,00-1,32)
Reumatisk feber	10	28/4 208	87/3 532	0,28	(0,19-0,40)
Akut otitis media	7	11/1 305	27/845	0,23	(0,12-0,45)
Akut sinuit	3	3/466	4/202	0,33	(0,07-1,64)
Peritonsillar abscess	2	1/290	17/311	0,17	(0,07-0,44)
Ont i halsen på tredje dagen	8	449/1 113	526/851	0,39	(0,32-0,47)
Huvudvärk på tredje dagen	2	115/434	110/248	0,40	(0,28-0,56)
Feber på tredje dagen	6	83/679	119/601	0,56	(0,41-0,76)

Talen kommer från [1]

n/N = antal med anförd komplikation eller symtom/antal undersökta totalt

OR = odds ratio.

riskreduktionen av reumatisk feber mycket stor, men i länder där reumatisk feber bland obehandlade är ovanlig blir den absoluta risken minimal. Reumatisk feber är inte ovanlig i befolkningar med dåliga socioekonomiska villkor; metaanalysens författare anför som exempel aboriginerna i Australien och fortsätter: »Antibiotics may be justified to reduce the complications of acute rheumatic fever in these settings.»

Med hänvisning till en tidigare litteraturstudie utförd av metaanalysens försteförfattare [2] hävdas att 30 barn eller 145 vuxna måste behandlas med antibiotika för att förebygga ett fall av akut otitis media i dessa åldersgrupper.

Det nämns i diskussionen att det hade varit önskvärt att även innefatta biverkningar och andra oväntade effekter av antibiotika, men detta är dessvärre inte gjort. Vidare påpekas att det inte har varit möjligt att analysera antibiotikas goda effekt stratifierat efter symtomens svårighetsgrad, men att en sådan stratifierad analys kanske i högre grad skulle ha visat en fördel med antibiotikabehandling.

I metaanalysens konklusion framhålls att i socioekonomiskt sämre ställda befolkningar kan antibiotika vara indicerat för att reducera antalet fall av reumatisk feber. I andra befolkningsgrupper, där denna komplikation är ovanlig, anser metaanalysens författare att man bör väga den lätt symtomreducerande effekten av antibiotika mot de risker som är förbundna med antibiotikabehandling. Författarna anför inga ytterligare rekommendationer.

Vår kommentar

En genomgående och grundläggande svaghet i denna metaanalys är att det läggs alltför ringa vikt – om över huvud taget någon – vid att skilja mellan förhållandena vid streptokockbetingade och virala fall. Detta gäller såväl litteraturanalysen som – i synnerhet – den efterföljande diskussionen. I konklusio-

nerna ingår över huvud taget inga överväganden om att den kliniska skillnaden mellan streptokockbetingade och virala fall är opålitlig och att undersökning av en svalgodling därför krävs, t ex genom direkt påvisande av GAS-antigen. Metaanalysen tycks utgå från samhällen där mikrobiologiska undersökningar av svalgodlingar knappast är tillgängliga, vare sig de sker på laboratorier eller decentraliserat i primärsektorn.

I bara 5 av de 18 studierna var det ett specificerat krav att patienterna skulle ha odlingspåvisad GAS. Man har ändå inkluderat ett arbete i vilket patienter med GAS specifikt blev uteslutna (en undersökning av amoxicillin, sulfametoxazol-trimetoprim och placebo vid förmodade virala luftvägsinfektioner hos barn). Det framgår indirekt av metaanalysen att man inte har försökt att exkludera de patienter som i förhållande till originalartikelns upplysningar inte hade GAS. Vid läsning av originalartiklarna noterar vi att en sådan exklusion skulle ha varit möjlig i en lång rad fall, och att i åtskilliga artiklar framhävs ändå att penicillinbehandling hade en slående effekt på symtomen hos de streptokockinficerade, men inte hos patienter utan GAS. Man har också tagit med arbeten där det inte ingick en gruppbestämning av de betahemolytiska streptokocker man funnit. Det okritiska urvalet av patienter minskar den eventuella effekten av penicillin på GAS-tonsillit.

Det är inte något nytt att penicillin kan förebygga reumatisk feber. Att penicillin skulle kunna förebygga akut glomerulonefrit har man betvivlat i många år [3], så inte heller på denna punkt bidrar metaanalysen med nya rön. Både akut sinuit och akut otitis media kan i hög grad, och peritonsillitabscess i någon mån, skyllas på andra bakterier än GAS, och ett förebyggande av dessa sjukdomar kan bara i ringa omfattning uppnås med penicillinbehandling av streptokocktonsillit. Det egentli-

gen intressanta i metaanalysen blir därför dess belysning av effekten på symtom.

Vid jämförelse av metaanalysens resultatpresentation (Tabell I) med de åtta originalartiklarna, som har beskrivit hur symtomet »ont i halsen» har fortskridit, har vi funnit att metaanalysens författare konsekvent har undvikit att skilja mellan patienter med och utan streptokocker. Dessa tal har helt enkelt slagits ihop. I tre av artiklarna finns inte tabellariska resultatsammanställningar, och metaanalysens tal måste här antas vara baserade på avläsning av kurvor. Bara tre av studierna rörde penicillin kontra placebo (eller bara acetylsalicylsyra), tre tog upp penicillin samt sulfa- och tetracyklinpreparat och de sista två studierna rörde sulfapreparat.

Vi finner det felaktigt att resultat som uppnås med preparat som inte är likvärdiga (som sulfa- och tetracyklinpreparat) slås ihop och behandlas gemensamt tillsammans med penicillin i metaanalysen. Man har således inte presterat en sund analys av relevanta antibiotikas inverkan på symtom vid streptokockorsakad halsinfektion. Man har heller inte inkluderat en relativt ny amerikansk studie, där det redan under det första dygnets behandling var en slående effekt av penicillin på symtomen av streptokocktonsillit hos barn [4].

Vi medger att metaanalysen, enligt titeln, behandlar ont i halsen i bred mening, alltså utan att man tar hänsyn till den mikrobiella etiologin. Vi fruktar dock att korfattade citeringar av metaanalysens resultat och konklusioner kan förleda de flesta läsare till att tro att det rör sig om penicillins effekt på GAS-tonsillit och inte bara på en dåligt definierad blandning av virala och bakteriella infektioner. Utifrån detta betraktande förefaller oss metaanalysen att vara starkt vilseledande.

Det är i metaanalysen inte taget ställning till att antibiotikabehandling av den enskilda patienten kan bidra till att avbryta smittkedjor och därmed förhindra, att streptokockernas virulens ökas. GAS har i sin cellvägg flera ytproteiner, av vilka M-protein är ett typspecifikt antigen och en virulensfaktor med antifagocyterande egenskaper. Undersökningar från bl a militärförläggningar i USA har visat att GAS-stammar som isolerats under pågående epidemier innehåller mer M-protein än stammar som isolerades under endemiska förhållanden. Vid in vitro-försök har man iakttagit, att om en streptokockstam hålls levande genom att man ofta startar nya odlingar från en platta till en annan bortfaller gradvis produktionen av M-protein, men genom efterföljande passager in vivo, t ex från en mus till en annan, börjar stammen åter att producera

M-protein [5]. I familjeundersökningar från USA under 1950-talet fann man att 25–50 procent av syskon till ett barn med streptokocktonsillit fick motsvarande sjukdom och att denna andel var större ju senare antibiotikabehandling av indexbarnet sattes igång [6].

Även om vi är eniga om att den absoluta effekten av penicillin på risken att utveckla reumatisk feber är liten i ett modernt samhälle, som t ex Danmark, finner vi det viktigt att man är uppmärksam på de plötsliga anhopningarna av fall av reumatisk feber som förekom i mitten eller slutet av 1980-talet i USA [7] och i en rad europeiska länder. Helt i motsättning till tidigare förhållanden drabbades patienter från den vita medelklassen, som inte var fattiga och som hade god tillgång till läkare. Nära en tredjedel av patienterna med reumatisk feber hade inte fått antibiotika mot den inledande halsinfektionen. Det var en markant ökad förekomst av mukoida (dvs slembildande) GAS-stammar; förmågan att bilda mukoida kolonier på blodagerplattor är relaterad till stammarnas virulens. Under 1990-talet har man i både Danmark [8], USA [9] och en rad andra länder observerat en ökad förekomst av aggressiva nekrotiserande mjukdelsinfektioner förorsakade av GAS, inte minst hos yngre och i övrigt friska personer, och i flera av dessa fall har det varit tal om mukoida stammar.

Vår konklusion

Resultaten i denna metaanalys har inte ändrat vår uppfattning att GAS är virulenta och potentiellt livsfarliga bakterier, som bör behandlas med penicillin, när de påvisas hos patienter med relevanta kliniska symtom, t ex halsinfektion. Även om effekten på symtomens duration kanske inte är lika dramatisk hos alla patienter, och även om sjukdomen som regel är självlimiterande, har antibiotikabehandling en rad andra potentiellt gynnsamma effekter i denna situation, främst möjlighet att begränsa smittspridning med därav följande möjliga virulensökning.

*

Denna artikel kommenterar en översikt från the Cochrane Collaboration från 1997. I enlighet med Cochranes principer uppdateras översikter när nya studier tillkommer. I september 1999 publicerades en ny version av översikten som nu inkluderar totalt 10 484 patienter. Slutsatserna förändrades dock inte.

Referenser

1. Del Mar CB, Glasziou PP. Antibiotic for the symptoms and complications of sore throat. I: Douglas R, Bridges-Webb C, Glasziou P, Lozano J, Steinhoff M, Wang E, eds. Acute respiratory infections module of the Cochrane

Database of Systematic Reviews (updated 01 September 1997). Available in the Cochrane Library (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration; Issue 4. Oxford: Update Software; 1997. Updated quarterly.

2. Del Mar C. Managing sore throat: a literature review. II. Do antibiotics confer benefit? *Med J Aust* 1992; 156: 644-9.
3. Weinstein L, Le Frock J. Does antimicrobial therapy of streptococcal pharyngitis or pyoderma alter the risk of glomerulonephritis? *J Infect Dis* 1971; 124: 229-31.
4. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 106: 870-5.
5. Rothbard S, Watson RF. Variation occurring in group A streptococci during human infection. Progressive loss of M substance correlated with increasing susceptibility to bacteriostasis. *J Exp Med* 1948; 87: 521-33.
6. Breese BB, Disney FA. Factors influencing the spread of beta hemolytic streptococcal infections within the family group. *Pediatrics* 1956; 17: 834-8.
7. Bisno AL. The resurgence of acute rheumatic fever in the United States. *Annu Rev Med* 1990; 41: 319-29.
8. Kristensen B, Egelund B, Meyer M, Henriksen J, Jepsen OB, Sievers CJ et al. Et udbrud af infektioner med *Streptococcus pyogenes* på institutioner for psykisk udviklingshæmmede i Storkøbenhavn 1995. *Ugeskr Læger* 1996; 158: 1679-82.
9. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts of treatment. *Emerg Infect Dis* 1995; 1: 69-78.

Särtryck

LÄKARTIDNINGEN

Palliativ medicin är vetenskapen som den palliativa vården grundar sig på, dvs utbildningen, utvecklingen och forskningen.

I Läkartidningen har under 1999 och 2000 publicerats 15 artiklar som belyser palliativ vård från olika sidor. Dessa har samlats i ett särtryck som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är
80 kronor.

Palliativ medicin



Beställer härmed.....ex
av "Palliativ medicin"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till LÄKARTIDNINGEN
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se