

Penicillin V bör doseras tre gånger dagligen

I Läkartidningen 39/2004 (sidan 3010) diskuteras under vinjetten »Läkemedelsfrågan« det terapeutiskt bästa alternativet för dosering av penicillin V – två eller tre gånger dagligen.

2-doseringen bristfälligt dokumenterad

Den i Sverige (inga andra länder har godkänt 2-dosering) under flera decennier gängse 2-doseringen av penicillin V är bristfälligt dokumenterad. Slutsatsen i den citerade utredningen av Kimland och Böttiger från 2003 är att det saknas belägg för att det föreligger någon terapeutisk skillnad mellan 2- och 3-dosering av penicillin V. Kimland och Böttiger hänvisar endast till fyra kliniska studier på streptokocktonsillit och en på övre luftvägsinfektioner, publicerade mellan 1989 och 1999.

I en av de citerade studierna jämfördes penicillin V i 2- eller 3-dos i ett blandat patientmaterial av otit, sinuit och tonsillit [1]. Effekten i 3-dosgruppen var 86,2 procent och i 2-dosgruppen 78,6 procent. Skillnaden var dock inte statistiskt signifikant. Ytterligare studier är starkt önskvärda, men det har i Sverige inte föregåt något intresse från läkemedelsindustrin eller offentlig sida för denna typ av läkemedelsprövningar.

Dagens doseringsprinciper inte optimala

Kunskapen om sambandet mellan antibiotikas farmakokinetik och farmakodynamik har ökat snabbt under de senaste åren. Slutsatsen är att de doseringsprinciper som idag tillämpas för vissa antibiotika inte är optimala. När det gäller dosering av β -laktamantibiotika (penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer) finns en stor samstämmighet mellan resultat från olika djurexperimentella modeller och studier in vitro.

Dessa visar att effekten av β -laktamantibiotika är beroende av den tid den

fria (ej proteinbundna) serumkoncentrationen ligger över den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för den aktuella bakterien ($T > MIC$) [2, 3]. Hur lång $T > MIC$ måste vara för optimal effekt är med stor sannolikhet beroende av hur allvarlig infektionen är och patientens immunstatus. En täckning på minst 40–50 procent av doseringsintervallet har visat sig ge maximal effekt vid otit och sinuitbehandling [4].

Man kan notera att den gängse doseringen av penicillin V 1 g $\times$ 2 vid t ex streptokocktonsillit endast ger koncentrationer över MIC på 25 procent av doseringsintervallet! Av de referenser som anges i Kimlands och Böttigers rapport är det särskilt intressant att studera dem där penicillin V använts i 1 dos per dygn vid halsinfektion med streptokocker. I en av dessa studier [5] var andelen patienter med bakteriologisk terapivikt i 1-dosgruppen (750 mg $\times$ 1) 22 procent mot endast 8 procent i 3-dosgruppen (250 mg $\times$ 3). Den andra studien [6] visade likaså en signifikant sämre effekt av 1-dosregim (1 000 mg $\times$ 1) i jämförelse med 2- och 4-dosregimerna. Doseringsintervallet är således av klar betydelse för effekten av penicillin V.

Nya rekommendationer

I Sverige doseras penicillin V traditionellt två gånger om dagen. Med tanke på dessa medels korta halveringstid, och att det är $T > MIC$ som styr effekten, har Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) publicerat nya rekommendationer för dosering av dessa medel [7].

Där föreslås att preparatet doseras minst tre gånger per dygn åtminstone i det initiala skedet av sjukdomen (t ex så länge barnen är hemma från daghem/skola). Vid allvarliga infektioner, t ex erysipelas och pneumokockpneumoni, bör 3-dosering alltid användas. Flera lo-

kala STRAMA-grupper följer idag de nya rekommendationerna.

Inga Odenholt

docent, universitetslektor,
infektionskliniken,

Universitetssjukhuset MAS, Malmö;
ordförande i STRAMA sydvästra Skåne
inga.odenholt@inf.mas.lu.se

Otto Cars

professor, Smittskyddsinstitutet, Solna;
ordförande i nationella STRAMA

Anders Östlund

smittskyddsläkare, Norrbottens läns
landsting; ordförande i Referensgruppen
för antibiotikafrågor (RAF)

Mats Erntell

överläkare,
infektionskliniken,
Länssjukhuset, Halmstad;
medlem i STRAMA Halland

Referenser

1. Fyllingen G, Arnesen AR, Ronnevig J. Phenoxymethylpenicillin two or three times daily in bacterial upper respiratory tract infections: a blinded, randomized and controlled clinical study. *Scand J Infect Dis* 1991;23:755-61.
2. Craig W A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
3. Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:129-40.
4. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *J Pediatr Infect Dis* 1996;15:255-59.
5. Gerber MA, Randolph MF, DeMeo K, Feder HM Jr, Kaplan EL. Failure of once-daily penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am Dis Child* 1989;143:153-5.
6. Krober MS, Weir MR, Themelis NJ, van Harmont JE. Optimal dosing interval for penicillin treatment of streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr* 1990;29:646-8.
7. <http://www.ssrpa.org/ABSPEC/Doseringsrekommendationer.htm>

Rapport från en medicinsk safari

Det handlar om ett land med en medellivslängd på 45 år och där omkring 15 procent av befolkningen lider av HIV/aids. Arbetslösheten är 40 procent och hälften av befolkningen ligger under fattigdomsnivån.

Har andra problem att tänka på

En skrivglad kollega, Bengt Järhult, har i Läkartidningen 36/2004 (sidorna 2746-7) kåserat med anledning av en sex veckor lång tjänstgöring i detta land, som är Kenya, utrustad med bl a blodtrycksmanschett och urinstickor. Han

har förskrivit de läkemedel som förmodligen står till buds, t ex hydroklortiazid. Lyckligtvis fann inte Järhult mer än en patient med typ 2-diabetes, en sjukdom som väl knappast förbättrades med den nämnda medicinen.

Medelvikten hos den undernärda befolkningen befanns vara låg, och kenyanerna led alltså inte i detta avseende av det metabola syndromet. Mycket få av landets invånare hade enligt rapporten (hunnit få) hjärt-kärlsjukdom, men kanske var detta fynd korrelerat till låg genomsnittsalder och primitiva diagnos-

metoder. Att Kenyas befolkning har andra problem att tänka på än att efterfråga kolesterolvärlden, var inte överraskande.

Kontrasternas enfald och mångfald

Mot det förment sunda Afrika ställs våra riskvariabel- och läkemedelsfixerade svenska läkare i sitt samspel med patienter, som håller på att utveckla det metabola syndromet, i den mån de inte redan har det. Det medicinska forskarsamhället i allians med läkemedelsindustrin påstås vara den onda genius som står bak-