

Penicillin V och hur tre doser blev till två och sedan till tre igen

Historiken bakom behandling av otit, sinuit och faryngotonsillit



CHRISTIAN G GISKE, med dr, bitr överläkare, Klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
christian.giske@karolinska.se
MARGARETA ERIKSSON, docent, överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
ANN HERMANSSON, docent, överläkare, avdelningen för öron-, näs- och halssjukdomar, Skånes universitetssjukhus, Lund

JAN KUMLIEN, docent, överläkare, öron-, näs- och halskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
INGA ODENHOLT, professor, överläkare, infektionskliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö
OTTO CARL, professor, institutionen för medicinska vetenskaper, sektionen för infektionssjukdomar, Uppsala universitet

Det första orala penicillinet godkändes för klinisk användning i Sverige 1948. Det var ett kalciumsalt av penicillin V (fenoximetylpenicillin), som resorberades dåligt från mag-tarmkanalen och som senare ersattes av det kaliumsalt som vi använder i dag. Den allmänna doseringen var då för dessa preparat fyra gånger dagligen [1]. Från 1966, då den första Fass publicerades, är det lätt att följa hur rekommenderade orala beredningar av penicillin skulle doseras. Under 1960-talet rekommenderade man doseringen 3–4 gånger dagligen. 1969 lanserades doseringsprincipen 1 + 1 + 2, där en dubbel dos på kvällen förmodades ge effekt under natten. Under 1970-talet gick man ifrån denna dubbla kvällsdos och i stället framhölls dosering tre gånger per dygn.

Mot bakgrund av flera små kliniska studier började man dock i praktiken att tvivla på om dosering tre gånger per dygn var nödvändig [2, 3]. I en publikation från Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation, vilken höll ett symposium om antibiotikabehandling i öppenvård 1977, ger flera författare i sina kliniska översikter förslag på dosering 2–3 gånger per dygn [4]. Argumentationen byggde på kliniska studier av otit och svalginfektion, dvs tillstånd med hög självläkning-frekvens. I en allmän frågestund vid symposiet 1977 fastslås i en avslutande diskussion att dosering två gånger per dygn bör vara tillräckligt mot bakgrund av effekten i kliniska studier. Dosering två gånger dagligen hade många fördelar och uppskattades inte minst av föräldrar med barn i försko-

»Dosering två gånger dagligen hade många fördelar och uppskattades inte minst av föräldrar med barn i förskolan.«

lan. Tvådosprincipen slog snabbt igenom, och från 1981 förordas denna dosering i Fass. Omvärlden lät sig dock inte påverkas lika lätt, och i Danmark och Norge har man fortsatt att rekommendera dosering tre gånger per dygn [5].

Kliniska studier av dosering två och tre gånger per dygn
 När penicillin kom i kliniskt bruk under 1940-talet blev faryngotonsillit förorsakad av *Streptococcus pyogenes* tidigt en viktig indikation. Målet var då att förebygga sekundära komplikationer som halsböld men främst reumatisk feber. Vid behandling av tonsillit användes initialt injektion, inte minst i USA, men från början av 1950-talet blev det vanligare med oral administration. Sådan ordinerades då vanligen 3–4 gånger per dygn under en tiodagarsperiod [6]. Under de följande decennierna kom ett flertal studier där man jämförde olika doseringsintervall. Incitamentet till dessa studier var troligen bl a problem med att uppnå god följsamhet.

Vi gör här en sammanställning av internationella publikationer som studerat effekten av penicillin V i tvådosering jämfört med dosering tre eller fler gånger per dygn. I dag är användningen av penicillin V vid bakteriella luftvägsinfektioner mycket begränsad i internationell praxis, vilket också avspeglar sig i att antalet studier som uppfyller moderna krav på studiedesign är litet.

Sökningar gjordes i PubMed för att identifiera kliniska studier av penicillin V-dosering två gånger per dygn för behandling av tonsillit, sinuit och otit. För tonsillit användes sökorden »tonsillitis AND penicillin AND dosing«, och 18 studier identifierades, varav en metaanalys. För sinuit användes sökorden »sinusitis AND penicillin AND dosing«, och 21 studier identifierades. Sökorden »otitis AND penicillin AND dosing« användes för otit, vilket gav 46 träffar. Eftersom sökstrategierna för sinuit och otit inte genererade träffar av studier som jämförde två- och tredosering av penicillin V gjordes en kompletterande sökning med sökorden »tonsillitis AND penicillin V«, »sinusitis AND penicillin V« och »otitis AND penicillin V«. Sökningen på tonsilliter gav 192 träffar, men inga nyare studier påträffades gällande betydelsen av doseringsfrekvens.

■ sammanfattat

Betydelsen av att uppnå tillräckligt stor del av dygnet med serumkoncentration över bakteriers MIC-värde (T > MIC) för penicilliner har dokumenterats i ett flertal studier.

Trots insikten om betydelsen av T > MIC för optimal dosering av penicilliner har det likväl ifrågasatts huruvida penicillin V behöver doseras tre gånger per dygn för optimal effekt vid de luftvägsinfektioner som det är indicerat att behandla med antibiotika.

Ofta har praktiska argument

framhållits, såsom problemet med att ge barn antibiotika på grund av den oönskade smaken eller att förskolebarn inte kan få sin medicin på förskolan.

Som stöd för att tvådosering är tillräcklig har resultat från kliniska studier av infektioner med hög spontanläkning använts.

I denna översikt redovisar vi historiken bakom doseringen av penicillin V två gånger per dygn och argumenten för att penicillin bör doseras tre gånger per dygn.



Figur 1. Benämningen Pollyanna-fenomenet kommer från en barnboks-serie om Pollyanna av Eleanor H Porter från början av 1900-talet och har beskrivits som »positivtetsbias« eller okritisk optimism.

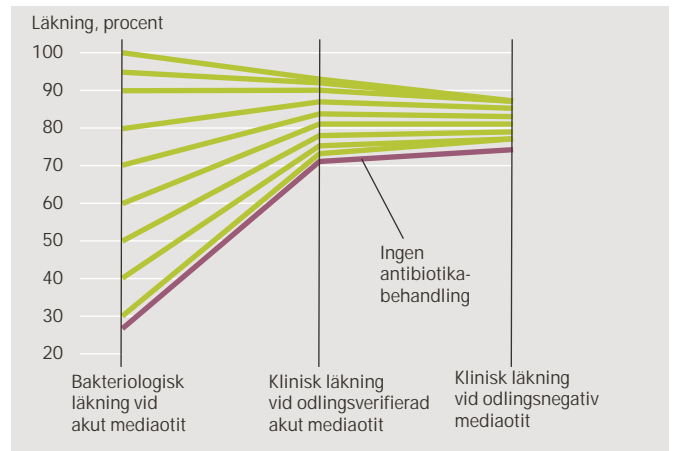
Sökningarna på sinuit/otit och penicillin V gav 54 respektive 142 träffar, men endast två studier jämförde två- och tredosering av penicillin V [2, 3].

För tonsillit och penicillin V identifierade sökningarna en metaanalys, som i huvudsak omfattar studier av barn med odlingsverifierad streptokocktonsillit som har följts till behandlingstidens slut med odlingar [7]. Metaanalysen visar tydligt att dosering av penicillin V en gång per dygn är förknippad med terapivikt, definierad som odlingspositivitet vid en eller flera av uppföljningsodlingarna. Uppföljningstiden varierade mellan två och fyra veckor. Fyra studier i samma metaanalys jämförde tvådosering med tredosering och kunde inte påvisa signifikant skillnad mellan dessa doseringsregimer. Två av studierna var dock små, vilket innebär hög risk för att underestimerar statistiskt signifikanta skillnader (typ II-fel) [8, 9]. En av studierna jämförde två olika penicillinsalter, och patienterna som fick tvådosering hade fått ett penicillinsalt med längre halveringstid [10].

Slutligen hade den äldsta av studierna en del metodologiska problem, framför allt brist på definition av infektion vs kolonisation respektive terapivikt vs reinfektion [11]. I denna studie gavs dessutom 250 mg/dos till patienter som fick tredosregim (750 mg/dygn), medan patienterna med tvådosregim fick 500 mg per dos (1 g/dygn). Slutsatsen är därför att det inte finns säker evidens för att tvådosering är lika effektiv som tredosering, något som också reflekteras i en konsensusrapport av Infectious Disease Society of America från 2002 [12].

Endast två jämförelser av två- och tredosering vid behandling av sinuiter och otiter hittades. I en randomiserad, kontrollerad studie av Fyllingen et al på 131 patienter med akut mediaotit, sinuit och tonsillit gavs 71 patienter tvådosering och 60 patienter tredosering [3]. Studien utvärderade endast klinisk utläkning, och man såg 79 procent utläkning i tvådosgruppen, medan 86 procent hade utläkning i tredosgruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant.

Rundcrantz och Sundför undersökte 413 patienter i en multicenterstudie av barn under 8 år med primär mediaotit [2].



Figur 2. Jämförelse av tre strategier för att utvärdera klinisk effekt av antibiotika för behandling av akut mediaotit [14]. För varje hypotetisk nivå av bakteriologisk effekt visas motsvarande klinisk effekt, förbundet med heldragna linjer. Den vinröda linjen visar behandlingseffekt vid placebo (ingen antibiotika), medan de gröna linjerna visar olika antibiotika. En hypotetisk bakteriologisk effekt på 27 procent (ingen antibiotika) skulle enligt figuren ge en klinisk effekt på odlingsverifierad akut mediaotit på 74 procent. Figuren återges med tillstånd från Journal of Pediatrics.

Diagnosen akut mediaotit ställdes med hjälp av otoskopi, och resultaten värderades som »utläkt«, »recidiv«, »kvarstående otosalpingit (SOM)« och »terapivikt«. Patienterna fick antingen två doser (n=219) eller tre doser (n=194), och ingen skillnad i klinisk utläkning, recidiv (10–30 dagar efter debut av primär infektion) eller otosalpingit observerades. I båda grupperna var dygnsdosen 50 mg/kg. Rundcrantz och Sundför utslöt inte att till och med en dos kunde vara tillfyllest, givet att ytterligare studier kunde verifiera tillräcklig effekt. Varken studien av Rundcrantz och Sundför eller studien av Fyllingen et al undersökte bakteriologisk utläkning, och i studien av Fyllingen et al redovisades heller inte förekomst av recidiv.

Klinisk utläkning eller bakteriell eradikering

Spontan klinisk utläkning är vanlig vid många bakteriella luftvägsinfektioner (otit, sinuit, faryngotonsillit), och detta effektmått är därför inte optimalt vid studier som jämför effekten av olika antibiotika eller doseringar. Till följd av den höga spontana utläkningsfrekvensen är det, enligt otitkonsensus från 2000, inte heller nödvändigt att antibiotikabehandla otiter hos barn över 2 år, förutom vid perforation eller allmänpåverkan [13].

En ständigt ökande ström av nya orala antibiotika under 1980-talet, inte minst cefalosporiner, som alla studerades i kliniska prövningar på luftvägsinfektioner hos barn, gav anledning till eftertanke beträffande adekvata effektmått för övre luftvägsinfektioner. I första hand handlade det inte om hur antibiotika doserades utan om värdet av antibiotikabehandling över huvud taget. År 1992 myntade Marchant et al benämningen Pollyannafenomenet [14]. Konceptet kommer från en barnboksserie av Eleanor H Porter från början av 1900-talet och som beskrevs först av Matlin och Stang som en sorts »positivtetsbias« eller okritisk optimism [15] (Figur 1).

I ett slags metaanalys samlade Marchant et al information från olika randomiserade, kontrollerade studier gällande bakteriologisk läkningsfrekvens (odling efter tympanocentes) och klinisk läkningsfrekvens. De kunde visa att man även vid låg grad av bakteriologisk läkning uppnår god klinisk läkning.

Särskilt tankeväckande var att man vid en bakteriologisk läkning på 27 procent (placebo) erhöll över 70 procent klinisk läkning (Figur 2). Författarna konkluderade själva att om symtomatisk respons används som effektparameter kommer antibiotika med låg antibakteriell aktivitet att framstå som mer effektiva än de i själva verket är, till följd av den höga självläkningsfrekvensen.

Dagan et al har argumenterat för att bakteriell eradikering bör vara målet för behandlingen, även av mindre allvarliga infektioner i de situationer där behandling av sådana infektioner är nödvändig [16]. Dessa slutsatser baserar sig framför allt på »double-tap«-studierna, där man har utfört tympanocentes med odling före och efter insatt antibiotikabehandling för otit. Persisterande resistenta bakterier i luftvägarna trots klinisk läkning har i de ovan nämnda studierna visats vara förknippat med spridning av resistenta luftvägsbakterier [16], och recidiv av akut otit har även visats vara vanligare hos patienter där bakterier inte eradikerats [17, 18]. Man kunde också visa att farmakologiskt optimerad dosering predicerade god mikrobiologisk utläkning [19]. I de fall där det är indicerat att behandla otiter med penicillin V bör principerna för farmakologiskt optimerad dosering (se nedan) därför följas för att undvika ogynnsamma effekter av underdosering.

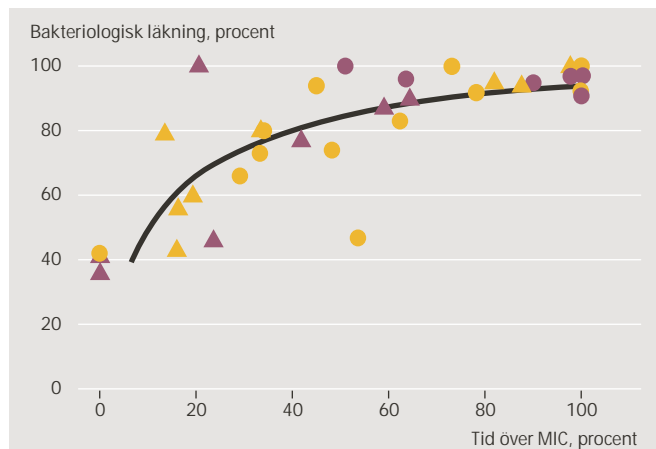
Farmakokinetik och -dynamik vid dosering av penicillin V

Farmakokinetik beskriver hur kroppen hanterar ett läkemedel, medan farmakodynamik beskriver vilka effekter läkemedlet åstadkommer i kroppen. Situationen när det gäller antibiotika är speciell: här sitter läkemedelsreceptorn i levande organismer, vilket gör att man kan studera de direkta effekterna av läkemedlet in vitro. En bakteries känslighet för ett antibiotikum anges som minsta koncentration av läkemedlet som hämmar tillväxten av bakterien (minimum inhibitory concentration, MIC), och när laboratorierna graderar känslighet för antibiotika utgår man från denna mätbara parameter.

Redan 1948 kunde Eagle framföra beräkningar som visade att det krävdes en viss koncentration och en viss duration av ett aktivt antibiotikum över en bakteries MIC-värde för att åstadkomma avdödning [20]. Detta fenomen återuppväcktes och vidareutvecklades senare av Craig et al, som beskrev antibiotikas effekter matematiskt som relationen mellan farmakokinetiska parametrar (serumkoncentration) och antibiotikas farmakodynamik (MIC) [21] (Figur 3). Vissa antibiotika har visat sig ha en avdödning som beskrivs bäst som tiden som serumkoncentrationen ligger över bakteriens MIC (tidsberoende avdödning), medan andra antibiotika har en koncentrationsberoende avdödning (hög maximalkoncentration är gynnsamt för avdödningen). I den första gruppen ingår bla penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer, medan aminoglykosider är exempel på antibiotika med koncentrationsberoende avdödning.

Eftersom penicillinernas effekt är beroende av den tid av doseringsintervallet som koncentrationen ligger över MIC-värdet och dessa preparat ofta har korta halveringstider behövs frekvent dosering för att åstadkomma optimal effekt. Studier av korrelationen mellan serumkoncentration och effekt för dessa preparat har visat att det oftast krävs minst 50

»Som framgår av exemplet krävs det dosering av penicillin V tre gånger per dygn för att närma sig 50 procent $T > MIC$.«



Figur 3. Relation mellan tiden över MIC och bakteriologisk utläkning hos patienter med akut mediaotit [21]. Cirklar representerar pneumokocker och trianglar Haemophilus influenzae. Vinrött representerar behandling med penicilliner och gult behandling med cefalosporiner. Data har hämtats från fyra kliniska studier. Figuren återges med tillstånd från Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases.

TABELL I. Dosering av penicillin V vid behandling av betastreptokockinfektion. MIC-värdet för en känslig betastreptokock är $\leq 0,25$ mg/l. I Sverige doseras penicillin V traditionellt två gånger om dagen, framför allt vid tonsillit. Med tanke på den korta halveringstiden och eftersom effektparameter är $T > MIC$ bör dock preparatet doseras minst tre gånger per dygn. Först vid doseringen $1 \text{ g} \times 3$ uppnås tillräcklig $T > MIC$.

Dosering	$T > MIC$ (MIC = 0,03 mg/l), procent
$1 \text{ g} \times 2$	25
$2 \text{ g} \times 2$	29
$1 \text{ g} \times 3$	38
$2 \text{ g} \times 3$	44
$1 \text{ g} \times 4$	50

procents $T > MIC$ för att nå optimal bakterieavdödande effekt [21] (Figur 3). I Tabell I visas några exempel på olika doseringsscheman för penicillin V vid behandling av betastreptokocker och i vilken grad dessa resulterar i tillräckligt hög $T > MIC$. Från dessa exempel kan man dra den generella slutsatsen att höjning av dosen sällan förbättrar $T > MIC$ avsevärt för penicillin V, medan ökad doseringsfrekvens leder till förbättrad $T > MIC$. Som framgår av exemplet krävs det dosering av penicillin V tre gånger per dygn för att närma sig 50 procent $T > MIC$.

Tvådosering kan ifrågasättas

I Sverige var sannolikt problemet med att ge barn med bakteriella luftvägsinfektioner en antibiotikados mitt på dagen en viktig drivkraft bakom övergången från dosering av penicillin V tre gånger dagligen till dosering två gånger dagligen. Stöd för en sådan doseringsförändring erhöles från ett antal relativt små svenska och internationella studier. Med vetskap om den höga spontanläkningsfrekvensen vid faryngotonsillit, otit och sinuit bedömer vi att dessa studier har haft ett betydande typ II-fel, och vi har dessutom vid vår genomgång funnit andra svagheter i studiernas uppläggning.

Vi anser därför att resultaten från studier som dragit slutsatsen att tvådosering är likvärdig med tredosering kan ifrågasättas. Med tanke på den, även i Sverige, ökande antibioti-

karesistensen hos luftvägspatogener är det viktigt att undvika all onödig antibiotikabehandling. I de fall antibiotika är indicerade bör doseringen bygga på modern farmakologisk kunskap för att erhålla optimal behandlingseffekt och så låg risk för resistensutveckling som möjligt. För penicillin innebär detta dosering var åttonde timme. Om barnet vistas mer än åtta timmar i förskolan finns det i dag på många håll ett väl fungerande system, där föräldrarna formellt lämnar över ansvaret för barnets läkemedelsbehandling när det vistas i förskolan, vilket gör det möjligt att ge en antibiotikados mitt på dagen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Christian G Giske har mottagit föreläsningarsvoden från Meda och Wyeth. Ann Hermansson har mottagit föreläsningarsvoden från GlaxoSmithKline och Wyeth. Margareta Eriksson har mottagit föreläsningarsvode från Roche.*

REFERENSER

- Rundcrantz H. Otitis media acuta hos barn. *Läkartidningen*. 1967;64 (Suppl IV):63-70.
- Rundcrantz H, Sundför A. För- enklad dosering av penicillin. *Läkartidningen*. 1974;71(1-2):71-2.
- Fyllingen G, Arnesen A, 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(6):755-61.
- Antibiotika i öppen vård: symposium. Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation: Stockholm; 1977.
- Odenholt I, Bylander-Groth A, Frimodt-Møller N, Rokstad KS, Mølstad S. Differences in antibiotic prescribing patterns between general practitioners in Scandinavia: a questionnaire study. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(8):602-9.
- Breese BB, Bellows MT, Fischel EE, Kuttner A, Massell BF, Rammelkamp CH, et al. Prevention of rheumatic fever. *Circulation*. 1953;7(2):316-9.
- Lan AJ, Colford JM, Colford JM, Jr. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2000;105(2):E19.
- Gerber MA, Spadaccini LJ, Wright LL, Deutsch L, Kaplan EL. Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child*. 1985;139(11):1145-8.
- Krober MS, Weir MR, Themelis NJ, van Hamont JE. Optimal dosing interval for penicillin treatment of streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 1990;29(11):646-8.
- Kaufhold A. Randomized evaluation of benzathine penicillin V twice daily versus potassium penicillin V three times daily in the treatment of group A streptococcal pharyngitis. Pharyngitis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14(2):92-8.
- Spitzer TQ, Harris BA. Penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis: comparison of dosage schedules. *South Med J*. 1977;70(1):41-2.
- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr., Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*. 2002;35(2):113-25.
- Behandling av akut öroninflammation hos barn. Konsensusuttalande: Landstingsförbundet, Medicinska forskningsrådet och Socialstyrelsen; 2000.
- Marchant CD, Carlin SA, Johnson CE, Shurin PA. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: the »Pollyanna phenomenon«. *J Pediatr*. 1992;120(1):72-7.
- Matlin M, Stang D. The Pollyanna principle: selectivity in language, memory and thought. Cambridge, MA: Schenkman; 1978.
- 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(2):129-40.
- Asher E, Dagan R, Greenberg D, Givon-Lavi N, Libson S, Porat N, et al. Persistence of pathogens despite clinical improvement in antibiotic-treated acute otitis media is associated with clinical and bacteriologic relapse. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):296-301.
- Libson S, Dagan R, Greenberg D, Porat N, Trepler R, Leiberman A, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* at the completion of successful antibiotic treatment of acute otitis media predisposes to early clinical recurrence. *J Infect Dis*. 2005; 191(11):1869-75.
- Dagan R. The use of pharmacokinetic/pharmacodynamic principles to predict clinical outcome in paediatric acute otitis media. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30 Suppl 2:S127-30.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26(1):1-10.