Den svenska penicillin V-modellen

Den svenska penicillin V-modellen har genom åren modifierats några gånger, men är fortfarande aktuell.
En kort tillbakablick på penicillinets historia väcker en fråga: Hur hade utvecklingen tett sig om Florey, Chain och medarbetare inte tagit intryck av sulfonamidens framgångar och inte tagit upp Flemings nedlagda projekt?

KAJ LUNDGREN
docent, f d överläkare, öronkliniken, Centralsjukhuset, Kristianstad

LEIF INGVARSSON
docent, överläkare, öronkliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

GUNNAR KAHLMETER
docent, klinikchef, klinisk mikrobiologi, Centrallasarettet, Växjö

CARL KAMME
docent, f d överläkare, kliniskt mikrobiologiska laboratoriet, Universitetssjukhuset i Lund

CHRISTER PETERSSON
medicine doktor, distriktsläkare, Vårdcentralen Strandbjörket, Växjö

I maj förra året arrangerade Landstingsförbundet, Medicinska forskningsrådet och Socialstyrelsen en konsensuskonferens för att skapa enighet kring behandling av akut öroninflammation hos barn [1]. Medverkande var en rad experter representerande öron-, näs- och halssjukdomar, barn- och infektionssjukdomar samt allmänmedicin och klinisk mikrobiologi.

Konsensusuttalandet innefattar rekommendationer som kan begränsa förbrukningen av antibiotika och därigenom förhoppningsvis bidra till en minskning av andelen penicillinresistenta luftvägspatogener.

Den tidigare rekommendationen från 1991 att akut otitis media (AOM) hos barn bör behandlas med antibiotika har nu nyanserats vad gäller AOM hos i övrigt friska barn som är över två år [1-2]. I dessa fall kan man avstå från antibiotika initialt om barnet inte är allmänpåverkat. Samtidigt påpekas dock vilka krav som ställs på diagnostik och uppföljning. Den nya rekommendationen omfattar inte otitbenägna barn, dvs barn med återkommande AOM. Överdiagnostik med insatt antibiotika »för säkerhets skull« är vanlig. Konsensusuttalandet ger ett moraliskt stöd för exspektans inte bara vid tveksam utan även vid säkerställd AOM.

Barn är stora konsumenter av antibiotika. Antalet barn i Sverige med AOM har beräknats till minst 500 000 per år. En minskad förskrivning av antibiotika till dessa patienter måste därför vara en väsentlig faktor i strävan att minska selektionen av antibiotikaresistenta luftvägspatogener där penicillinresistenta pneumokocker är det mest alarmerande problemet.

Vid konsensuskonferensen 1991 betonades bl a behovet av en säker diagnostik vid AOM i syfte att minska överförskrivningen av antibiotika. De tankar som Herman Diamant framfört i en artikel i Läkartidningen 1983 berördes däremot knappast alls [3]. Det finns nu anledning att citera Diamants artikel då hans formulering i princip har samma innebörd som den nya rekommendationen: »Frågan är emellertid om inte tiden är mogen att fundera över ett mera nyanserat insättande av antibiotika vid 'banala' akuta otiter hos för övrigt friska barn med typinsjuknande och med karakteristisk trumhinnebild. Man kan kanske nöja sig med att ge näsdroppar och smärtstillande medel. I varje fall bör man kunna göra detta hos patienter som har möjlighet att återkomma efter några dagar.«

Det skulle dröja nästan 20 år och en hotfull resistensutveckling hos luftvägsbakterierna innan Diamants funderingar fick professionens gehör.

I konsensusuttalandet kvarstår fenoximetylpenicillin, penicillin V, som förstahandsmedel vid AOM. Ett sammandrag av konsensuskonferensen har tidigare redovisats i Läkartidningen av Sigvard Mölstad [4].

Klinisk användning av penicillin dröjde

Med tanke på att det sextioåriga penicillin G, det första antibiotikum som kunde användas för systemisk terapi, ännu är i bruk och att det femtioåriga penicillin V fortfarande är förstahandsmedlet vid luftvägsinfektioner, kan det vara av intresse med en kort tillbakablick.

Flemings observation 1928 att mögelsvampen Penicillium notatum producerade en antibakteriell substans var ingalunda unik. Samma observation hade gjorts många gånger tidigare. Fenomenet var välkänt och kallades antibiosis, därav namnet antibiotikum. Flemings stora insats var att han försökte utnyttja observationen kliniskt. Han var medveten om att preparaten var orena och att den aktiva substansen, penicillinet, bara utgjorde en bråkdel av innehållet. Trots detta kunde han påvisa en viss lokal effekt på infekterade sår- och brännskador. Han kunde också visa att preparaten inte var toxiska. I samarbete med kemister gjordes upprepade försök att rena fram den aktiva substansen, vilket misslyckades. Fleming fortsatte i många år att propagera för betydelsen av att få fram penicillinet i renare form, men ännu 1936 bemöttes han med skepsis av den medicinska professionen [5].

Tre år senare togs Flemings projekt upp av Florey, Chain och medarbetare i Oxford. Den allmänna attityden hade börjat svänga under intrycket av Prontosilets (sulfonamidens) framgångar, som visade att systemisk behandling av bakteriella infektioner var möjlig. Med en preparation som troligen innehöll mindre än två procent aktiv substans kunde gruppen i Oxford påvisa terapeutisk effekt på streptokockinfekterade möss.

Detta var genombrottet. Bättre odlingsmetoder, bättre extraktionsförfarande och behovet av storskalig produktion krävde stora resurser. Man insåg vilken militär betydelse en framgång för projektet skulle ha. Ett samarbete med USA inleddes 1941 under ledning av »The committee of Medical Research« i USA, som samordnade verksamheten mellan amerikanska och engelska läkemedelsföretag. Industriell utveckling startade på bred front, och vid landstigningen i Normandie 1944 fanns tillräckligt med penicillin i beredskap för att behandla sårade allierade soldater [5].

När produktionen kommit igång i stor skala visade det sig att det bildades minst fyra olika penicilliner, av vilka bensylpenicillin, penicillin G, var överlägset. Penicillinerna hade en gemensam kärna och skilde sig åt genom strukturen på sidokedjorna. Genom att sätta fenylättiksyra till odlingsmediet erhölls nästan rent penicillin G. Genom framställning av kristallina penicillinsalter erhölls rena preparat. Astra spelade i detta sammanhang en betydelsefull roll och har sedan slutet av 1940-talet varit det ledande antibiotikaföretaget i Sverige.

Genom tillsats av olika ättiksyrederivat erhöll man ett flertal penicillinvarianter. Ingen av dem, med ett undantag, fenoximetylpenicillin, penicillin V, bedömdes ha terapeutisk potential. Substansen beskrevs redan 1948 men utan att dess mest betydelsefulla egenskap

hade upptäckts. Det var först fem år senare som syrastabiliteten påvisades, och därmed möjligheten till peroral behandling [5].

År 1959 kunde penicillinkärnan renframställas genom enzymatisk avspjälkning av sidokedjan, och därmed öppnades vägen för de semisyntetiska penicillinerna. Av dessa blev ampicillin, som lanserades 1962, ett av de viktigaste. Tio år senare kom amoxicillinet, som bara skiljer sig från ampicillin genom en OH-grupp i sidokedjan men som resorberas mycket bättre.

Penicillinet gavs i låga doser

Via Löwens fabriker i Danmark kom penicillinet till Sverige 1945. Ett av de första behandlade fallen i vårt land beskrevs från öronkliniken i Lund samma år. Patienten hade streptokocksepsis och var moribund trots sju dagars sulfabehandling. Penicillin G, 100 000 enheter (=60 mg per dag!!), insattes, och efter två veckors behandling var patienten återställd.

Under andra hälften av 1940-talet användes penicillin allmänt vid behandling av bl a akuta luftvägsinfektioner, inklusive svår sjukhuskrävande AOM. De tillgängliga preparaten var dyra, innehöll små mängder aktiv substans och gavs i låga doser, som upprepades fem–sex gånger per dygn. Behandlingen innebar ändå att läkningsförloppet vid AOM förkortades avsevärt, mastoidit- och uppmejslingsfrekvensen sjönk och komplikationerna lättare kunde bemästras.

Det var Astra som i Sverige, genom förbättrade framställningsmetoder, kunde producera rent penicillin och som stod för utvecklingen av semisyntetiska penicilliner, medan Leo fokuserade på kliniska prövningar samt förbättring och breddning av beredningssortimentet. I mitten av 1950-talet lanserades penicillin V på den svenska marknaden, ungefär samtidigt av flera läkemedelsföretag. Leos barnberedning, kalciumsaltet i oljelösning, Calciopen, registrerades 1957. Det vattenlösliga kaliumsaltet kom fyra år senare under namnet Calciopen-K, och blev det preparat som kom att användas i de kliniska studierna av AOM som grundlade »den svenska penicillin V-modellen«.

Modell som grundlades för 35 år sedan

Ursprunget till »den svenska penicillin V-modellen« kan härledas till en rundabordskonferens på Leo i Helsingborg i juni 1966. I konferensen deltog öronläkarna Sven Ingelstedt, Hans Rundcrantz, Adolf Thulin och Nils-Gunnar Toremalm, infektionsläkarna Sven Belfrage, Hans Stenqvist och Karl-Emil Thulin, bakteriologerna Ingmar Juhlin och Ove Möller samt farmakologen Åke Bertler. Konferensen redovisades i Läkartidningen hösten 1967 under rubriken: »Är vår nuvarande perorala dosering av V-penicillin adekvat?« [6]. Av artikeln framgår att konferensdeltagarna ansåg att »hittillsvarande erfarenheter av gängse penicillinterapi aktualiserar frågan om den vanligtvis rekommenderade dosen är tillräcklig. I Lund och Malmö har sedan ett tiotal år den allmänna rekommendationen i samband med undervisning i otolaryngologi och klinisk epidemiologi varit den dubbla dos som angivits i läkemedelskatalogerna. Samma uppfattning har kommit till uttryck från kliniskt håll från övriga delar av landet. Det finns sålunda anledning att till diskussion ta upp frågan om adekvat och lämplig dosering vid akuta penicillinkänsliga infektioner, framför allt initialbehandlingen i öppen praxis«. Vid konferensen fastslogs att den i läkemedelskatalogerna rekommenderade dosen åtminstone borde fördubblas.

Två gånger om dagen i fem dagar

Konferensen blev startpunkten för omfattande kliniska studier av dygnsdosens storlek, doseringsintervall och behandlingstidens längd vid AOM.

I en studie 1967 av 206 barn behandlade med penicillin V, 13–26 mg/kg kroppsvikt och dygn fördelat på 3–4 doser/dygn, orsakades 37 procent av de ej läkta fallen av Haemophilus influenzae. Höjdes dygnsdosen till det dubbla erhölls en läkningsfrekvens på 88 procent, och andelen ej läkta fall med H influenzae sjönk till 10 procent [7].

I en följande studie bestämdes koncentrationen av penicillin V i serum och mellanöronsekret hos barn med AOM efter en enkel dos av antingen 13 eller 26 mg/kg kroppsvikt. Studien visade att koncentrationen i mellanörat var tre gånger högre och sjönk dessutom långsammare efter den högre dosen än efter den lägre [8]. Effekten på H influenzae efter den högre dosen kunde således direkt korreleras till de uppnådda koncentrationerna i mellanörat.

I en multicenterstudie med 413 barn med AOM visades att man med oförändrad dygnsdos, 52 mg/kg kroppsvikt och dygn, nådde samma läkningsfrekvens vare sig man fördelade läkemedlet två eller tre gånger/dygn. Detta var av praktisk betydelse, och dosering två gånger/dygn blev snabbt rutin [9].

En senare undersökning visade att de initialt höga koncentrationerna i mellanöronsekretet minskade 2–3 dagar efter insatt terapi och därefter förblev låga, knappast mätbara, under den återstående behandlingstiden, vilket tolkades som tecken på läkning [10]. Det fanns därför skäl att undersöka om behandlingstiden kunde halveras, från de gängse tio dagarna till fem. Denna studie omfattade två grupper av barn med AOM som behandlades med 25 mg penicillin V/kg kroppsvikt två gånger/dygn i fem respektive tio dagar [11]. Läkningsfrekvensen blev densamma i båda grupperna. En behandlingstid på fem dagar av primär okomplicerad AOM tillstyrktes av Socialstyrelsen 1980. Den halverade behandlingstiden måste betraktas som en viktig faktor från ekologisk synpunkt med tanke på det stora antalet fall med AOM.

I USA lanserades ampicillin

Den svenska modellen hade alltså sin upprinnelse i Leokonferensen 1966 och den aktivitet som konferensen initierade. Modellen innebär att som förstahandsmedel vid akuta bakteriella luftvägsinfektioner rekommendera penicillin V, att en hög dygnsdos fördelas två gånger per dygn till såväl vuxna som barn och att okomplicerad primär AOM behandlas i fem dagar.

Modellen har accepterats genom åren och av den svenska läkarkåren ansetts välgrundad och välmotiverad, vilket inte minst framgår av de läkemedelshandböcker, symposier och konferenser som arrangerats av bl a Spri, Socialstyrelsen, Svenska Läkaresällskapet och Medicinska forskningsrådet, i vilka representanter för olika specialiteter deltagit.

Modellen har dock varit föremål för debatt och synpunkter. Redan i början av 1960-talet hävdades av och till att penicillin V var gammalmodigt och borde bytas ut mot något nytt semisyntetiskt derivat med bättre effekt på H influenzae och bättre biologisk tillgänglighet. Denna diskussion har förts många gånger, bl a i Läkartidningen [12-15]. Ibland har olika cefalosporiner också lyfts fram som alternativ. Sedan början av 1970-talet har diskussionen i Sverige huvudsakligen stått mellan penicillin V och ampicillin/amoxicillin.

Ett argument som tidigt framfördes mot att använda ampicillin vid luftvägsinfektioner var dess breda spektrum med en icke önskvärd påverkan på kroppens normala flora, särskilt i tarmen, och att preparatets viktiga indikationer var andra typer av infektioner, såsom septikemi, urinvägsinfektioner och infektioner orsakade av tarmflorans bakterier.

Kliniska studier har visat att penicillin V och amoxicillin är likvärdiga terapeutiska agens vid AOM men att penicillin V har ekologiska fördelar [16-20]. Populationsstudier har också visat att amoxicillin är en större riskfaktor för selektion av penicillinresistenta pneumokocker [21]. Det är uppenbart att dessa ➨

Annons

Annons

Annons

Annons

observationer är av väsentlig ekologisk betydelse, särskilt med tanke på att pneumokockerna inte bara är dominerande etiologiskt agens vid AOM utan också ger de ilsknaste förloppen och de flesta komplikationerna.

I Amerika gick utvecklingen tvärtemot den i Sverige, och de flesta länder följde det amerikanska mönstret. Lanseringen av ampicillin i USA beskrevs av ledande bakteriologer, i närmast lyriska ordalag, som det perfekta perorala medlet vid AOM med effekt även mot H influenzae. Detta hade till följd att penicillin V sattes på undantag. I vissa handböcker omnämndes preparatet inte ens i antibiotikakapitlet. Entusiasmen baserades i stor utsträckning på in vitro-fynden. Ampicillin resorberades dåligt, särskilt i barnberedningar, men inte heller amoxicillin med dess höga biotillgänglighet har kunnat visas ha bättre effekt vid AOM än penicillin V [16-17].

Modell som fortfarande gäller

För att utröna hur den svenska modellen tillämpas inom primärvården utsändes under våren 2000 en enkät till samtliga vårdcentraler i Sverige med uppmaning att en av vårdcentralcheferna slumpmässigt utvald specialistkompetent allmänläkare på varje vårdcentral skulle besvara enkätens fyra frågor. Enkäten hade utarbetats av Kahlmeter och Petersson och bearbetats vid FOU-enheten i Blekinge (FOU=forskning och utveckling).

Av 960 utsända enkäter besvarades 680 (71 procent). En sammanställning av svaren visade att diagnosen AOM i 97 procent av fallen alltid eller ofta ställdes med hjälp av ett otoskop. Av de tillfrågade använde 65 procent sällan eller aldrig öronmikroskop vid diagnosställandet. Vid AOM valdes penicillin V alltid som förstahandsmedel i 59 procent och ofta i 40 procent av fallen. Av de tillfrågade valde 16 procent amoxicillin eller amoxicillin/klavulansyra och 9 procent avstod från att ge antibiotika initialt. I de fall ett annat antibiotikum än penicillin V valdes var penicillinallergi den vanligaste orsaken (66 procent), följt av penicillinvägran (22 procent). I de fall osäkerhet om diagnosen AOM förelåg eller symtombilden bedömdes som lindrig och man valde att avstå från antibiotikum rekommenderades ett återbesök inom 1–3 dagar i 31 procent och kontakt per telefon i 50 procent av fallen om försämring eller ingen förbättring förelåg.

Uppföljning viktig

Enkätresultaten visar att den svenska allmänläkarkåren i mycket stor utsträckning följer de rekommendationer som utarbetades vid konsensuskonferensen 1991 och den policy som hävdats i Sverige under flera decennier av företrädare för de specialiteter som behandlar luftvägsinfektioner.

Nyanseringen av den tidigare rekommendationen har tillkommit med anledning av den ökande spridningen av antibiotikaresistenta luftvägspatogener. Det senaste konsensusuttalandet ger möjlighet att vänta med eller avstå från antibiotikabehandling om naturalförloppet så medger, men ställer också definierade krav på diagnostik och uppföljning. De positiva effekter som bedömts kunna uppstå är minskad förskrivning av antibiotika, minskat antal biverkningar av antibiotika och minskad spridning av antibiotikaresistenta luftvägspatogener [1]. Hur stora dessa effekter blir beror på i vilken omfattning möjligheten till expektans kommer att tas tillvara. Regelbunden och noggrann uppföljning med bland annat enkäter kommer förhoppningsvis att kunna ge svar på denna intressanta och viktiga fråga.

*

Författarna vill tacka professor emeritus Ove Möller för granskning av manuskriptet.

Referenser

1. Landstingsförbundet, MFR, Socialstyrelsen. Behandling av akut öroninflammation (konsensusuttalande). Stockholm: MFRs informationsenhet; 2000.
2. MFR, Spri. Barn med öroninflammationer (konsensusuttalande). Stockholm: Spri; 1991. Spri-tryck 208.
3. Diamant H. Så behandlar jag... Otitis media hos barn. Läkartidningen 1983;80:788.
4. Mölstad S. Konsensus om akut otit hos barn: Antibiotikabehandling ifrågasätts vid okomplicerad öroninflammation. Läkartidningen 2000;97:3854-8.
5. Stewart GT. The penicillin group of drugs. Amsterdam: Elsevier; 1965.
6. Juhlin I, Möller O, Thulin KE. Är vår nuvarande perorala dosering av V-penicillin adekvat? Läkartidningen 1967;64:3609-11.
7. Lundgren K, Rundcrantz H. Otitis media acuta hos barn. Läkartidningen 1967;64: 63-70.
8. Kamme C, Lundgren K, Rundcrantz H. The concentration of penicillin V in serum and middle ear exudate in acute otitis media in children. Scand J Infect Dis 1969;1:77-83.
9. Rundcrantz H, Sundför A. Förenklad dosering av penicillin. Läkartidningen 1974;71: 71-2.
10. Ingvarsson L, Kamme C, Lundgren K. Concentration of penicillin V in serum and middle ear exudate during treatment of acute otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol 1980;89(Suppl 68):275-7.
11. Ingvarsson L, Lundgren K. Penicillin treatment of acute otitis media in children: a study of the duration of treatment. Acta Otolaryngol 1982;94:283-7.
12. Kamme C. Penicillintryck bör minskas vid övre luftvägsinfektioner. Läkartidningen 1982;79:30-1.
13. Peterson CM. Amoxicillin bör väljas vid öroninflammation. Läkartidningen 1992; 89:2657.
14. Kamme C, Lundgren K, Prellner K. Penicillin V och inte amoxicillin är förstahandsval vid akut otit. Läkartidningen 1992;89: 3149.
15. Cars O, Prellner K, Mölstad S. Vid otit: Nuvarande huvudregel gäller fortfarande. Läkartidningen 1999;96:2453-4.
16. Puhakka H, Virolainen E, Aantaa E. Treatment of acute otitis media in children: penicillin V or amoxicillin? Acta otolaryngol 1982;(Suppl 386):108-11.
17. Qvarnberg Y. Acute otitis media. A prospective clinical study of myringotomi and anti-microbial treatment [dissertation]. Acta Otolaryngol 1981;(Suppl 375):1-157.
18. Freijd A, Rynell-Dagöö B. Isolation of nasopharyngeal beta-lactamase-producing Haemophilus influenzae in relation to antibiotic treatment of acute otitis media in infants. Acta Otolaryngol 1983;95:351-7.
19. Scheifele DW, Fussel SJ. Ampicillin-resistant Haemophilus influenzae colonizing ambulatory children. American Journal of Diseases of Children 1981;135:406-9.
20. Eliasson I, Holst E, Mölstad S, Kamme C. Emergence and persistence of betalactamase-producing bacteria in the upper respiratory tract in children treated with betalactam antibiotics. Am J Med 1990;88 (Suppl 5A):51-5.
21. Melander E, Ekdahl K, Jönsson G, Mölstad S. The frequency of penicillin-resistant pneumococci is correlated to the community-level utilisation of antibiotics. Pediatr Infect Dis J 2000;19:1172-7.

I KORTHET

Enligt ett uttalande vid en konsensuskonferens i maj förra året kan behandlande läkare initialt avstå från antibiotikabehandling av akut otitis media (AOM) hos barn, om barnet är över två år, i övrigt friskt och inte har återkommande AOM. Uttalandet motiverades av den ökande spridningen av antibiotikaresistenta luftvägsbakterier.

Vid behandling av AOM med antibiotika är penicillin V förstahandsmedlet. AOM har behandlats med penicillin V sedan preparatet introducerades i Sverige i mitten av 1950-talet. Den svenska penicillin V-modellen har sin upprinnelse i en konferens på Leo år 1966.

Det näst äldsta av de antibiotika som kan användas systematiskt är, femtio år efter tillblivelsen, det mest använda av alla antibiotika i Sverige.