



Penicillin V i fem dygn vid halsfluss gav likvärdig effekt som tio dygn – resultat från en klinisk studie

Den här kliniska studien visade att penicillin V fyra gånger om dagen i fem dygn gav likvärdig effekt (non-inferiority) som den vanligtvis rekommenderade behandlingen i tio dygn vid faryngotonsillit orsakad av grupp A-streptokocker (GAS).

Bakgrund

Ökande antibiotikaresistens och brist på ny antibiotika gör att vi måste optimera användningen av befintliga antibiotika. Folkhälsomyndigheten fick i uppdrag av regeringen att göra studier på de antibiotika som finns idag. I samarbete med forskare från primärvården gjorde vi en studie för att undersöka om en femdagars penicillinkur mot halsfluss ger likvärdigt resultat som den vanligtvis rekommenderade behandlingen i tio dygn. Tonsillit är en av de vanligaste infektionerna i primärvården och står för en stor del av antibiotikaförskrivningen.

Effektiviteten för penicillin är beroende av tiden över MIC (minsta hämmande koncentration) och då är doseringstätteten viktig. Hypotesen var att en tätare dosering är mer effektiv och därför inte behöver vara lika lång.

Intervention

Patienterna fördelades slumpvis till att antingen ta tablett penicillin V 800 mg x 4 i fem dygn (16 g) eller till att ta 1000 mg x 3 i tio dygn (30 g). Doserna justerades till barn.

Metod

Studien var en randomiserad kontrollerad, öppen, studie med non-inferiority design, eftersom vi ville undersöka om den kortare behandlingen hade likvärdig effekt som den i tio dygn. Vi satte non-inferiority gränsen till minus 10 procentenheter vilket är vedertaget för antibiotikastudier. Detta innebär att man med 95 procents sannolikhet kan se om den sanna skillnaden i klinisk utläkning mellan de två grupperna är mindre än 10 procentenheter.

Sammanfattning

- Fem dygns behandling med penicillin V fyra gånger dagligen var likvärdig (non-inferior) med tio dygns behandling tre gånger dagligen avse-ende klinisk utläkning.
- Ingen skillnad sågs mellan grupperna i antal recidiv (återfall) respektive komplikationer.
- Studien visar att fem dygns behandling med penicillin V kan vara ett alternativ till den vanligtvis rekommenderade behandlingen i tio dygn vid faryngotonsillit orsakad av GAS.

Inklusionskriterier var följande: vuxna och barn ≥ 6 år, 3-4 Centor kriterier (feber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, ömmande lymfkörtlar, beläggningar på tonsillerna, frånvaro av hosta) och verifierad GAS. För barn krävdes inte beläggningar på tonsillerna utan det räckte med inflammerade (rodnade och svullna) tonsiller.

En vecka efter avslutad penicillinkur kom patienterna på ett återbesök till läkare som utvärderade hur de svarat på behandlingen. Patienterna fyllde även i en dagbok fram till återbesöket. I dagboken rapporterade de bland annat grad av halsont, feber, intag av analgetika och biverkningar. Efter en respektive tre månader kontaktade en forskningssjuksköterska patienterna för uppföljning.

Primärt utfallsmått var klinisk utläkning fem till sju dagar efter avslutad antibiotikabehandling.

Sekundära utfallsmått var bakteriologisk utläkning, tid till symtomfrihet, recidiv, komplikationer, ny tonsillit, biverkningar samt följsamhet till behandlingen.

Resultat

433 patienter på 17 vårdcentraler i Skåne, Kronoberg, Västra Götaland och Sörmland deltog i studien som pågick från september 2015 till juni 2018.

Studien visade att penicillin V, fyra gånger om dagen i fem dygn, hade likvärdig (non-inferior) klinisk effekt

som penicillin V, tre gånger om dagen i tio dygn. Bakteriologisk utläkning var något lägre i fem-dygnsgruppen. Ingen skillnad sågs mellan grupperna i antal recidiv (återfall) och komplikationer. Se Tabell 1.

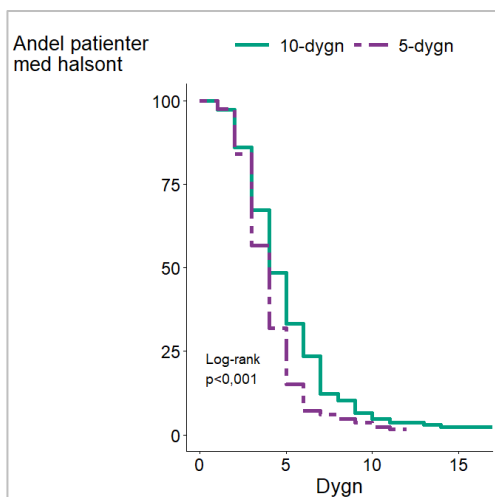
Tid till första dag utan halsont var lite kortare i fem-dygnsgruppen ($p < 0,001$, log-rank test). Se Figur 1.

Rapporterade biverkningar var framför allt diarré, illamående och vulvovaginala besvär. Besvären var lite vanligare och varade lite längre i tio-dygnsgruppen. Se Figur 2.

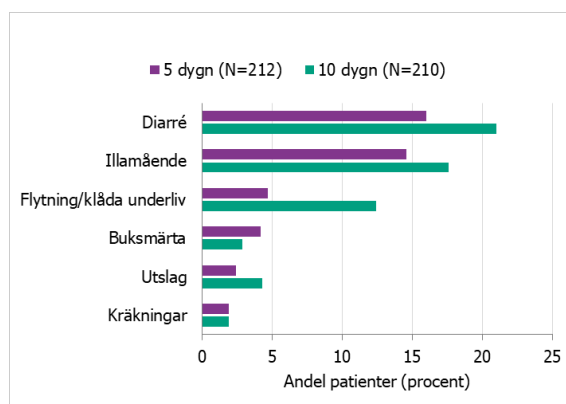
Tabell 1. Andel patienter som uppfyller primära och sekundära effektvariabler, samt skillnad och 95% konfidensintervall (KI) för utläkning.

Variabel	5 dygn	10 dygn	Skillnad (KI)
Klinisk utläkning	89,6% (181/202)	93,3% (182/195)	-3,7 (-9,7 till 2,2)
Bakteriologisk utläkning	80,4% (156/194)	90,7% (165/182)	-10,2 (-17,8 till -2,7)
Recidiv	8/179	7/180	-
Komplikationer	0/198	4/189	-
Ny tonsilit	6/197	13/189	-

Figur 1. Tid till första dag utan halsont enligt patientdagbok ($n=381$).



Figur 2. Biverkningar med möjlighet eller troligt samband med studieläkemedlet, bedömt av läkare ($n=422$, alla patienter som tagit minst en dos studieläkemedel).



Följsamheten till behandlingen, antal intagna doser, var hög enligt patientdagböckerna med en median motsvarande 100 procent i båda grupperna.

I en extra fråga som ställdes till en mindre andel av studiepatienterna ($n=43$ i varje grupp) framkom att de flesta (63%), oavsett behandling i studien, föredrog den kortare behandlingsregimen, 22 procent föredrog den längre behandlingen och för 15 procent spelade det ingen roll.

Slutsats

Studien visade att penicillin V i fem dygn (800 mg x 4) var likvärdig (non-inferior) med tio dygn (1000 mg x 3). Studien visade ingen högre risk för recidiv eller komplikationer med den kortare behandlingen. Den lägre andelen bakteriologiskt utläkta patienter kan vägas mot de fördelar som framkom i studien; kortare tid till symptomfrihet, färre biverkningar samt minskad antibiotikaanvändning.

Referens

1. Skoog Ståhlgren G, Tyrstrup M, Edlund C, Giske CG, Mölsted S, Norman C, Rystedt K, Sundvall P-D, Hedin K Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ* 2019;367:l5337 | [doi: 10.1136/bmj.l5337](https://doi.org/10.1136/bmj.l5337)