



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Penicillin for enhver pris?

KRONIKK

CHRISTIAN MAGNUS THAULOW

cmt85@hotmail.com

Christian Magnus Thaulow er ph.d., spesialist i barnesykdommer og overlege ved Barne- og ungdomsklinikken, Haukeland universitetssjukehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CLAUS KLINGENBERG

Claus Klingenberg er ph.d., spesialist i barnesykdommer, seksjonsoverlege ved Barne- og ungdomsklinikken, Universitetssykehuset Nord-Norge og professor ved Institutt for klinisk medisin, UiT Norges arktiske universitet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Barn i trassalderen og bitre penicillinblandinger fire ganger i døgnet er en vanskelig kombinasjon. Smalspektret antibiotika er gullstandarden, men må balanseres opp mot barnets ubehag og etterlevelse av behandlingen.



Illustrasjon: Robin Snasen Rengård / byHands

For dem som lett kan svelge tabletter, finner vi ingen grunn til å bestride penicillinets posisjon i Norge som førstehåndspreparat ved luftveisinfeksjoner som krever antibiotika (1). For små barn som ikke kan svelge tabletter, er vi ikke like sikre. Penicillin V-mikstur (heretter kalt penicillin) smaker bittert og er blant de mest upopulære antibiotikamiksturene hos barn (2,3). Amoksicillin i mikstur har en smak som tolereres bedre, kan doseres sjeldnere samt har bedre biotilgjengelighet enn penicillin (2-6). Bør vi være mer liberale med å bruke amoksicillinmikstur til små barn på bekostning av penicillinmikstur, selv om amoksicillin er noe mer bredspektret?

Resistens og mikrobiom

Både penicillin og amoksicillin har god effekt mot streptokokker og pneumokokker, de vanligste sykdomsframkallende bakteriene i luftveiene. Amoksicillin har et noe bredere antimikrobielt spektrum enn penicillin, spesielt ved å ha effekt mot flere gramnegative bakterier (7).

«Amoksicillin i mikstur har en smak som tolereres bedre, kan doseres sjeldnere samt har bedre biotilgjengelighet enn penicillin»

Amoksicillinbruk kan føre til både undertrykkelse og overvekst av *Enterobacterales* i tarmfloraen, øke forekomsten av amoksicillinresistente gramnegative bakterier samt føre til overvekst av *Candida albicans* og *Clostridioides difficile* (8). I en oversiktsartikkel som inkluderte voksne pasienter, fant man at oddsratio for *Clostridioides difficile*-assosiert diaré var doblet etter penicillinbehandling og nesten firedoblet etter amoksicillinbehandling, men høy alder og alvorlig underliggende sykdom var sentrale risikofaktorer (9).

I en finsk studie fant man forbigående negative endringer i tarmmikrobiomet hos små barn etter penicillin- og amoksicillinbehandling (sammenslått gruppe), mens endringene var mer langvarig etter makrolidbehandling (10). Forskerne i en ny norsk studie på mus fant at endringer i tarmmikrobiomet ved amoksicillinbehandling varte lenger ved økt behandlingens lengde (11). Amoksicillin synes i liten grad å påskynde resistens i den orofaryngeale bakteriefloraen, i motsetning til makrolider (12).

Penicillinets isolerte effekt på mikrobiom og resistens er lite studert hos mennesker. I en studie fra 1997 fant man lite endringer i tarmfloraen hos voksne etter penicillinadministrering, mens det i den orofaryngeale bakteriefloraen ble funnet undertrykkelse av viridans-streptokokker og anaerobe bakterier (13). Forfatterne av en nylig publisert kasusstudie fant en markant overvekst av *Enterobacterales* samt en økning av antibiotikaresistente gener i tarmmikrobiomet 30 dager etter penicillinbehandling hos et lite barn med mellomørebetennelse (14). Randomiserte kontrollerte studier på nyfødte mus har vist at penicillin kan endre tarmmikrobiomet, øke risikoen for tarmtottatropi samt øke fettprosenten hos små mus (15).

«Er vi sikre på at penicillin er vesentlig mer skånsomt enn amoksicillin?»

Både penicillin og amoksicillin har altså effekt på tarmflora og resistensutvikling. Men er vi sikre på at penicillin er vesentlig mer skånsomt enn amoksicillin? Det er viktig å fremheve at både penicillin og amoksicillin er klassifisert som lite resistensdrivende antibiotika i Verdens helseorganisasjons AWaRe-klassifisering av ulike antibiotika (16). Makrolider, som ofte er angitt som et alternativ til penicillin i retningslinjer, er derimot klassifisert som resistensdrivende og en gruppe man bør være tilbakeholden med å forskrive (16).

Etterlevelse og smak

I 2021 ble det forskrevet om lag 57 000 antibiotikaresepter til barn under fem år i Norge, ca. 39 000 (68 %) av disse var penicillin (17). I en studie basert på Legemiddelregisteret fant man at ca. 5 % av penicillinreseptene ble erstattet med en annen forskrivning innen to dager etter forskrivningsdato (2). Dette blir rundt 2 000 resepter per år. Tilsvarende rate for amoksicillin var 0,8 %. I Danmark fant man en 15 ganger økt risiko for at penicillinmikstur ble byttet de første tre dagene etter behandlingsoppstart sammenlignet med amoksicillinmikstur (18). Pasientnære observasjoner av antibiotikainntak hos små barn har synliggjort at det er lavest aksept for penicillinmikstur (3).

Også i smakstesting kommer penicillinmikstur dårlig ut (19, 20), i motsetning til amoksicillin, som kommer svært godt ut (5, 19). Penicillinmikstur har en bitter smak, og barn er mer sensitiv for bitre smaker enn voksne. Bitre smaker har vist seg vanskelig å kamuflere med f.eks. sukker- eller saltholdige substanser (21). Administrering med målesprøyte langt bak i munnhulen samt noe kaldt å suge på (f.eks. isbiter) rett før og etter administrering kan dempe noe av den verste smaken.

«For lave eller glemte doser kan i sin tur både føre til terapivikt og økt sykkelighet hos barna»

Selv om 2 000 mislykkede penicillinbehandlinger ikke er så mange, blir det verre hvis vi ser for oss at også en stor del av de resterende 37 000 penicillinbehandlingene innebærer heftige protester, suboptimale doser og utslitte familier. For lave eller glemte doser kan i sin tur både føre til terapivikt og økt sykkelighet hos barna samt en risiko for resistensutvikling som ytterligere økes hvis man bytter til et makrolid (22). Det er også viktig å nevne at både penicillindråper (som har mindre volum enn miksturen) og de minste penicillintablettene (330 mg) er gått ut av produksjon, noe som vanskeliggjør administreringen ytterligere. Dette henger sammen med at barneformuleringer til et begrenset marked som Norge er lite lønnsomt for legemiddelindustrien.

Farmakodynamikk og -kinetikk

Penicillin og amoksisillin har baktericid virkning og er avhengig av serumkonsentrasjoner med tilstrekkelig tid (helst minst 50 %) over minste hemmende konsentrasjon (MIC) for optimal virkning (4). Penicillin har en halveringstid på 30 minutter, mens amoksisillin har en halveringstid på en time. Amoksisillin skal helst doseres tre ganger i døgnet, mens penicillin helst skal doseres fire ganger i døgnet (4,23). Økt antall administreringer reduserer sjansen for god etterlevelse (24). Biotilgjengeligheten er også bedre for amoksisillin (74–92 %) enn penicillin (60–70 %) – som er et viktig poeng når rammen rundt administrering er utfordrende (6).

Hva gjør de i andre land?

Tabell 1 viser at Sverige og Danmark i likhet med Norge anbefaler penicillin ved vanlige luftveisinfeksjoner hos barn, men kun med tre daglige administreringer (1,25–30). I praksis dominerer penicillin forbruksstatistikken av antibiotika blant små barn i Norge og Sverige, mens penicillin og amoksisillin brukes omtrent like hyppig i Danmark (31). I Finland og Nederland er amoksisillin mest brukt (29,31). Ved mellomørebetennelse fremhever både britiske og tyske retningslinjer at amoksisillin foretrekkes fremfor penicillin pga. bedre etterlevelse samt bedre effekt på *Moraxella catarrhalis* og *Haemophilus influenzae* (27,28,32).

Tabell 1

Anbefalinger for valg av antibiotika og antall daglige administreringer ved ulike luftveisinfeksjoner med antatt bakteriell årsak hos barn i seks sammenlignbare land. Penicillin = fenoksymetylpenicillin gitt peroralt.

	Halsbetennelse	Mellomørebetennelse	Lungebetennelse
Norge (1)	Penicillin × 4	Penicillin × 4	Penicillin × 4
Sverige (25)	Penicillin × 3	Penicillin × 3	Penicillin × 3
Danmark (26)	Penicillin × 3	Penicillin × 3	Penicillin × 3 eller amoksisillin × 3
Storbritannia (27, 28)	Penicillin × 4 eller amoksisillin × 3	Amoksisillin × 3	Amoksisillin × 3
Nederland (29)	Penicillin × 3	Amoksisillin × 3	Amoksisillin × 3
Australia (30)	Penicillin × 2 eller amoksisillin × 1	Amoksisillin × 2	Amoksisillin × 3

«Når man først velger å behandle med antibiotika, bør man tilrettelegge for best mulig effekt av behandlingen, minst mulig ubehag for det syke barnet samt minst mulig resistensutvikling»

Australia skiller seg ut ved å anbefale penicillindosering kun to ganger i døgnet eller amoksisillin dosert kun én gang i døgnet ved halsbetennelse (30). Der virker det som om praktiske hensyn er prioritert høyere enn hensyn til optimalisert farmakokinetikk. Studier som viser like god effekt av færre administreringer med penicillin per døgn, er preget av flere metodologiske svakheter, i tillegg til at mange av disse studiepasientene sannsynligvis blir friske av seg selv (23,33).

Penicillin dosert to ganger i døgnet vil gi en effektiv serumkonsentrasjon gjennom kun en fjerdedel av døgnet. Dette er for lite (4,23). Som et kompromiss kan man diskutere om penicillin dosert tre ganger i døgnet (slik som i våre naboland) kan forsvares hos små barn (23). For amoksisillin er det publisert data, inkludert farmakokinetiske modeller, som gjør at dosering to ganger i døgnet kan anses som tilstrekkelig, men kun ved bruk av høyere enkeltdoser (34,35). Til sist skal det nevnes at alle disse landene vi sammenligner oss med, med unntak av England, har blant de laveste forekomstene av antibiotikaresistens i verden (36).

Retningslinjer for de minste barna

I en systematisk oversiktsartikkel påpeker forfatterne det internasjonale potensialet for en dreining mot bruk av penicillin istedenfor amoksisillin ved luftveisinfeksjoner (37). Vi etterspør i tillegg en mer detaljert kartlegging av etterlevelsen og det potensielle ubehaget ved administrering av penicillinmikstur til små barn.

Det absolutte hovedfokuset for rasjonell bruk av antibiotika hos barn bør være å begrense oppstart av antibiotika ved luftveisinfeksjoner, som jo hyppigst er forårsaket av ulike virus. I tvilstilfeller kan vent-og-se-reseptor være et nyttig tiltak. Også kortere antibiotikakurer ved luftveisinfeksjoner (fem dager) er et essensielt tiltak som er implementert i gjeldende retningslinjer (1).

Når man først velger å behandle med antibiotika, bør man tilrettelegge for best mulig effekt av behandlingen, minst mulig ubehag for det syke barnet samt minst mulig resistensutvikling. Bruken av makrolider bør begrenses til et minimum, blant annet gjennom fokus på overdiagnostikk av penicillinallergi (16,38).

Som førstevalg til de minste barna er vi usikker på om penicillinmikstur fire ganger i døgnet totalt sett er best egnet. Delte 660 mg penicillintabletter, eventuelt med tablett overtrekk (Medcoat), kan være et alternativ for noen av de litt større barna (3–6 år). Men kanskje bør amoksisillinmikstur være et likeverdig alternativ for de minste som ikke klarer å svelge tabletter – eller i det minste nevnes som et klart andrevalg? Dette spørsmålet fortjener en bred nasjonal faglig gjennomgang før det eventuelt implementeres i nasjonale retningslinjer.

REFERENCES

1. Helsedirektoratet. Antibiotika i primærhelsetjenesten. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-primærhelsetjenesten> Lest 10.2.2023.
2. Bergene EH, Nordeng H, Rø TB et al. Requests for new oral antibiotic prescriptions in children within 2 days: a Norwegian population-based study. *Fam Pract* 2018; 35: 690–7. [PubMed][CrossRef]
3. Vallet T, Bensouda Y, Saito J et al. Exploring Acceptability Drivers of Oral Antibiotics in Children: Findings from an International Observational Study. *Pharmaceutics* 2021; 13: 1721. [PubMed][CrossRef]
4. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1–10, quiz 11–2. [PubMed][CrossRef]
5. Soares N, Mitchell R, McGoff T et al. Taste Perceptions of Common Pediatric Antibiotic Suspensions and Associated Prescribing Patterns in Medical Residents. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2022; 27: 316–23. [PubMed][CrossRef]
6. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 791–815, vii. [PubMed][CrossRef]
7. Felleskatalogen. <https://www.felleskatalogen.no/medisin> Lest 10.2.2023.
8. Rafii F, Sutherland JB, Cerniglia CE. Effects of treatment with antimicrobial agents on the human colonic microflora. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 1343–58. [PubMed][CrossRef]
9. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998; 40: 1–15. [PubMed][CrossRef]

10. Korpela K, Salonen A, Virta LJ et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun* 2016; 7: 10410. [PubMed][CrossRef]
11. Lekang K, Shekhar S, Berild D et al. Effects of different amoxicillin treatment durations on microbiome diversity and composition in the gut. *PLoS One* 2022; 17: e0275737. [PubMed][CrossRef]
12. Malhotra-Kumar S, Van Heirstraeten L, Coenen S et al. Impact of amoxicillin therapy on resistance selection in patients with community-acquired lower respiratory tract infections: a randomized, placebo-controlled study. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3258–67. [PubMed][CrossRef]
13. Adamsson I, Edlund C, Sjöstedt S et al. Comparative effects of cefadroxil and phenoxymethylpenicillin on the normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Infection* 1997; 25: 154–8. [PubMed][CrossRef]
14. Sturød K, Dhariwal A, Dahle UR et al. Impact of narrow-spectrum penicillin V on the oral and faecal resistome in a young child treated for otitis media. *J Glob Antimicrob Resist* 2020; 20: 290–7. [PubMed][CrossRef]
15. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014; 158: 705–21. [PubMed][CrossRef]
16. World Health Organization. 2021 AWaRe classification. <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification> Lest 12.2.2023.
17. Folkehelseinstituttet. Norgeshelse statistikkbank. <https://norgeshelse.no/norgeshelse/> Lest 9.2.2023.
18. Pottegård A, Hallas J. Børn foretraekker amoxillin-og helst på flaske. *Ugeskr Laeger* 2010; 172: 3468–70. [PubMed]
19. Gee SC, Hagemann TM. Palatability of liquid anti-infectives: clinician and student perceptions and practice outcomes. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2007; 12: 216–23. [PubMed][CrossRef]
20. Steele RW, Estrada B, Begue RE et al. A double-blind taste comparison of pediatric antibiotic suspensions. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36: 193–9. [PubMed][CrossRef]
21. Mennella JA, Spector AC, Reed DR et al. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clin Ther* 2013; 35: 1225–46. [PubMed][CrossRef]
22. Baquero F, Negri MC. Strategies to minimize the development of antibiotic resistance. *J Chemother* 1997; 9 (Suppl 3): 29–37. [PubMed]
23. Giske CG, Eriksson M, Hermansson A et al. Penicillin V och hur tre doser blev till två och sedan till tre igen. Historiken bakom behandling av otit, sinuit och faryngotonsillit. *Lakartidningen* 2010; 107: 2392–5. [PubMed]
24. Almomani BA, Hijazi BM, Awwad O et al. Prevalence and predictors of non-adherence to short-term antibiotics: A population-based survey. *PLoS One* 2022; 17: e0268285. [PubMed][CrossRef]
25. Strama Nationell. Primärvård. <https://strama-nationell.infosynk.se/category/primarvard> Lest 16.2.2023.
26. Medicin.dk. Antibiotikavejledning – generelt. <https://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/318020> Lest 16.2.2023.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. Summary of the evidence. No antibiotic. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91/chapter/summary-of-the-evidence#no-antibiotic> Lest 13.2.2023.
28. UK Paediatric Antimicrobial Stewardship. Antimicrobial paediatric summary for hospitals. <https://uk-pas.co.uk/Antimicrobial-Paediatric-Summary-UKPAS.pdf> Lest 13.2.2023.
29. NHG-Richtlijnen. NHG-Standaarden. <https://richtlijnen.nhg.org/> Lest 16.2.2023.
30. The Royal Children's Hospital Melbourne. Clinical Practice Guidelines. <https://www.rch.org.au/clinicalguide/> Lest 23.2.2023.
31. Skajaa N, Gehrt L, Nieminen H et al. Trends in Antibiotic Use in Danish, Finnish, Norwegian and Swedish Children. *Clin Epidemiol* 2022; 14: 937–47. [PubMed][CrossRef]
32. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Ohrenschmerzen. https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-009l_S2k_Ohrenschmerzen_2014-12-abgelaufen.pdf Lest 19.2.2023.
33. Lan AJ, Colford JM, Colford JM. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: E19. [PubMed][CrossRef]
34. Bax R. Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 (Suppl 2): S118–21. [PubMed][CrossRef]

35. Thanaviratnanich S, Laopaiboon M, Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; o: CD004975. [PubMed][CrossRef]
 36. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399: 629–55. [PubMed][CrossRef]
 37. Skarpeid PL, Høye S. Phenoxyethylpenicillin Versus Amoxicillin for Infections in Ambulatory Care: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)* 2018; 7: 81. [PubMed][CrossRef]
 38. Shenoy ES, Macy E, Rowe T et al. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA* 2019; 321: 188–99. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 26. juni 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0172

Mottatt 4.3.2023, første revisjon innsendt 23.3.2023, godkjent 6.4.2023.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 17. september 2023.