

Handläggning av faryngotonsilliter i öppenvård

– bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Bakgrund

Sigvard Mölstad, Malin André

Invasiva grupp A-streptokockinfektioner

Björn K Eriksson

Purulenta komplikationer till streptokocktonsillit

Anna Stjernquist-Desatnik

Immunologiska komplikationer till streptokockinfektioner

Jessica Darenberg, Birgitta Henriques Normark

Bärarskap och smittspridning av grupp A-streptokocker

Anita Groth

Om faryngotonsillit hos barn

Mattias Eknefelt

Mikrobiologisk och klinisk diagnostik

Martin Sundqvist, Christian G Giske, Kristian Roos

Effekt av behandling med antibiotika på symtom, sjukdomsförlopp och komplikationer vid faryngotonsillit

Sigvard Mölstad

Behandlingsaspekter på faryngotonsillit orsakad av grupp A-streptokocker – antibiotikaval, återfall, kirurgi samt kommunikationen mellan patient och läkare

Malin André, Kristian Roos

Läkemedel för behandling av faryngotonsillit – användning/försäljning, biverkningar samt ekologiska effekter

Charlotta Edlund, Ulf Törnebladh

Bakgrund

Sigvard Mölstad, Malin André

Dessa behandlingsrekommendationer utgör en del av regeringens patientsäkerhetsstrategi, vars syfte är att skapa en säkrare vård. Regeringen har gett Läkemedelsverket och Smittskyddsinstitutet i uppdrag att i samverkan genom expertmöten utarbeta behandlingsrekommendationer för infektioner i öppen vård, bland annat gällande handläggning av faryngotonsilliter.

Tidigare behandlingsrekommendationer för handläggning av faryngotonsilliter kom ut 2001. Under åren har riktlinjerna diskuterats främst ur två synvinklar:

1. Tidig behandling av halsinfektioner med grupp A-streptokocker (GAS) skulle ge snabbare tillfrisknande, minskad smittspridning och därmed minskad sjuklighet i streptokockinfektioner.
2. En oro för att en minskad förskrivning av antibiotika vid halsinfektioner leder till ett ökat antal komplikationer.

Det bedömdes finnas ett behov att uppdatera kunskapsunderlagen/bakgrundsdokumenterna från 2001 och ta ställning till om slutsatserna i rekommendationerna behövde kompletteras, förändras eller förtydligas. Inför expertmötet 2012 har ytterligare data tagits fram:

1. Ett kunskapsunderlag om halsinfektioner hos barn.
2. Uppgifter om hur halsinfektioner handläggs i primärvården redovisas och värderas i relation till riktlinjerna från 2001.
3. En kort sammanställning av aktuella riktlinjer för halsinfektioner i olika länder.
4. Uppdaterad statistik från Socialstyrelsens slutenvårdsregister avseende infektionstillstånd med koppling till streptokocker.

Riktlinjer i olika länder

I olika länders rekommendationer anvisas olika principer för handläggning av patienter med halsinfektioner. I två aktuella översiktsartiklar (1,2) samt en webbaserad sökning har vårdprogram för patienter med halsinfektion från andra länder granskats.

En grupp länder (Storbritannien, Skottland, Holland och Belgien) bedömer halsinfektion som en i stort sett självläkande sjukdom, där risken för allvarliga komplikationer är så liten att antibiotikabehandling sällan behövs (Tabell I). I vårdprogrammen utgår man från en klinisk bedömning utan någon provtagning. Behandling rekommenderas till patienter som är allmänpåverkade av sin sjukdom, och i vissa länder också till specificerade riskgrupper.

Vårdprogram från en annan grupp av länder (Finland, Frankrike och USA, Tabell I) (3–5) försvarar antibiotikabehandlingen framför allt med risken för akut reumatisk feber. I dessa länders vårdprogram förordas diagnostik av GAS med snabbtest och odling på patienter med halsont men utan symtom på virusinfektion (snuva, hosta, heshet). I de fall provtagning visar streptokockinfektion rekommenderas antibiotika. Skillnaderna i rekommendationerna förklarar Matteys et al. med hur man valt och tolkat sitt vetenskapliga

underlag (2). En förklaring som förs fram är vilken roll allmänläkare har spelat i förhållande till läkare från andra specialiteter vid framtagandet av riktlinjerna. Nya Zeeland är ett särfall med upp till 15 gånger högre förekomst av reumatisk feber än USA, framför allt i socioekonomiskt utsatta områden med ursprungsbefolkning. När patienten har > 2 riskfaktorer rekommenderas odling även om patienten inte uppfyller något av Centorkriterierna.

Alla vårdprogram rekommenderar pc V som förstahandsbehandling men de rekommenderade doserna för vuxna skiljer sig åt.

Aktuell handläggning av halsinfektioner i svensk primärvård

Det finns få diagnosbaserade studier som illustrerar hur behandlingen av halsinfektioner ser ut i andra länder. I Holland förskrevs cirka 15 recept per 1 000 invånare till halsinfektioner (sore throat) 2001 (6).

Från Sverige finns ett par studier från primärvården. I en studie från Kalmar registrerades en minskad besöksfrekvens för halsinfektioner mellan år 2000 och 2005.

Antalet läkarbesök minskade från 57 till 33 per 1 000 invånare under perioden och andelen som fick antibiotika sjönk från 67 % till 61 % (7). Det skulle motsvara att 20 recept per 1 000 invånare förskrevs för en halsinfektion från primärvården, inklusive jourbesök, i Kalmar 2005. Läkarbesöken för halsinfektioner minskade i alla åldersgrupper, men mest hos de yngsta barnen.

I primärvårdens register över infektioner i Sverige (PRIS) extraherades uppgifter från datajournaler från alla läkarbesök gjorda dagtid på vardagar vid 66 vårdcentraler 2011 (8). Data från jourbesök på kvällar och helger samt besök hos andra vårdgivare är inte inräknade. Ur databasen kan ålder, kön, unikt id-nummer, diagnos, snabbtester och förskrivna antibiotika analyseras. Deltagande vårdcentraler var i huvudsak belägna i Stockholmsområdet och i Västra Götaland. Listad population var 685 000 invånare.

År 2011 gjordes 371 besök för infektioner per 1 000 invånare, vilket motsvarade 22 % av alla läkarbesök under vardagar. Diagnoserna tonsillit och faryngit stod för 28 respektive elva besök per 1 000 invånare, sammanlagt 39 besök per 1 000 invånare (opublicerade data). År 2011 förskrevs 27 antibiotikarecept per 1 000 invånare och år för halsinfektioner. Uppräknat på nationell nivå motsvarar det 370 000 läkarbesök och 256 000 recept för halsinfektioner. Dessutom sker ytterligare en stor andel (uppskattningsvis minst 20 %) av alla besök för halsinfektioner under jourtid/helger i primärvården förutom ett antal besök hos övriga läkare i öppen vård. Sammanlagt skulle det medföra att cirka 440 000 besök görs för halsinfektioner och att cirka 310 000 recept/år skrivs ut för behandling av diagnoserna tonsillit och faryngit.

Tabell I. Aktuella vårdprogram för handläggning av halsinfektioner.

Omedelbar antibiotikabehandling		Snabbtest	Odling	Dos av pcV till vuxna	Kommentar	Webbadress
Europa						
Skottland 2010	Allvarligt sjuk patient, när läkaren är orolig över patientens tillstånd.	Nej	Nej	500 mg x 4	Lindra symptom med ibuprofen inte med antibiotika.	http://www.sign.ac.uk/pdf/sign117.pdf
Storbritannien 2008	Allmänpåverkad patient. Allvarlig komorbiditet > 3 Centorkriterier.	Nej	Nej	250 mg x 4		http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG69FullGuideline.pdf
Nederländerna 2007	Allvarlig halsinfektion Riskpatient: Nedsatt immunförsvar. Tidigare reumatisk feber hos patienten eller i omgivningen.	Nej	Nej	500 mg x 3 7 dagar (riskpatient 10 dagar)	Smärtlindra med paracetamol eller NSAID.	http://www.atb.healthnet.sk/Sore_Throat/NHG-standard%20sore%20throat.doc
Belgien 2001	Mycket sjuk patient. Tidigare reumatisk feber. Nedsatt immunförsvar. Epidemi i slutet samhälle. Recidiv (> 3/år).	Nej	Nej	2-4000 000 IE i 4 doser 7 dagar	Smärtlindra med paracetamol.	http://www.health.belgium.be/eportal/MyHealth/Care/Properuse/Antibiotics/Humanmedicine/Recommendations/7468570
Norge 2008	Patient med tonsillit och GAS.	Ja	Möjligt om snabbtest negativ	330-660 mg x 3-4	CRP > 75-100 talar för bakteriell genes.	http://www.helsebiblioteket.no/microsite/Antibiotikaretningslinjer/7+Sykdommer/7.2+%C3%B8vre+luftveisinfeksjoner
Finland 2007	Patient med allvarliga symptom.	Ja	Om snabbtest negativ (utom barn < 3 år)	1 500 000 units x 2 (1,5 g x 2)	Behandla om positivt test.	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=11045#Section420
Frankrike 2003		Ja	Ja, men enbart om odling negativ och riskfaktorer för ARF.			http://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/2Medical_Guidelines/other_guidelines/French_guidelines.pdf
USA						
American heart association		Ja	Ja			(3)
Infectious diseases societies of America	När klinik och epidemiologi stödjer diagnos.	Ja	Ja barn om snabbtest negativ.	250 mg x 3-4 500 mg x 2		(4)
American College of Physicians-American Society of Internal Medicine	3-4 Centorkriterier alternativt 4 Centorkriterier + RAT vid 3 Centorkriterier	Ja	Ja			(5)
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSII), 2011		Ja	Ja, om snabbtest negativt.			http://www.guideline.gov/content.aspx?id=25646&search=tonsillitis
Nya Zeeland	> 2 riskfaktorer + > 1 Centorkriterier < 2 riskfaktorer + > 3 Centorkriterier	Nej	Ja	10 dagar	Risikfaktorer: Socioekonomiska Tidigare reumatisk feber Ålder: 3-45 år	http://journal.nzma.org.nz/journal/122-1301/3746/

<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=11045> internetsida med internationella guidlines.

Aktuell handläggning av halsinfektioner i svensk primärvård, forts.

Data för år 2010 från PRIS som inkluderar 56 vårdcentraler med 550 000 listade invånare har analyserats närmare (9). År 2010 hamnade halsdiagnoserna på andra plats vad gäller antal antibiotikaförskrivningar i primärvården och stod för 19 % av alla antibiotikarecept. Störst andel av antibiotika förskrevs vid diagnosen cystit (20 %) och på tredje plats återfanns akut mediaotit (15 %). År 2010 hade diagnoserna faryngit eller tonsillit registrerats vid 25 258 läkarbesök och det fanns uppgift om att snabbtest tagits för streptokocker (Strep A) och resultat av provtagningen vid 22 954 av dessa besök. Strep A hade tagits vid 58 % av dessa besök varav 58 % av de tagna testerna var positiva och 42 % var negativa. När Strep A var positivt fick 95 % av patienterna antibiotika och när testet var negativt fick i genomsnitt 33 % av patienterna antibiotika. Vid de 9 636 (42 %) besök där Strep A inte tagits behandlades 67 % med antibiotika. När behandling med antibiotika gavs var diagnosen oftast tonsillit.

Antibiotikavalet vid tonsillit eller faryngit var penicillin V i 82 % av fallen, cefalosporiner i 7 %, makrolider i 4 %, amoxicillin 3 %, linkosamider 3 % och övriga 2 %.

I LäkeMedelsverkets och Stramas rekommendationer för handläggning av faryngotonsillit från 2001 rekommenderades att majoriteten av antibiotikabehandlingarna bör föregås av ett positivt snabbtest för GAS. Det angavs också att det enbart i undantagsfall är motiverat att behandla med antibiotika om snabbtestet var negativt. Svensk Förening för allmänmedicins kvalitetsråd (SFAM-Q) har därför satt som mål för handläggningen av halsinfektioner att > 80 % av recepten vid tonsillit bör ha ett positivt snabbtest som grund och att < 5 % av patienterna med negativt test bör erhålla antibiotika. Inga rekommendationer ska följas till 100 % eftersom dessa gäller för annars friska personer och till exempel inte för patienter med nedsatt immunförsvar eller allvarlig annan sjukdom. Redovisade data från PRIS (9) visade att följsamheten till rekommenderat val av antibiotika var helt enligt riktlinjerna. Däremot förskrevs antibiotika till en stor andel patienter utan att Strep A tagits eller trots att testet var negativt. Dessa data antyder att följsamheten till riktlinjerna kan förbättras vid halsinfektioner.

Referenser

1. Matthys J, et al. Differences among international pharyngitis guidelines: not just academic. *Ann Fam Med* 2007;5(5):436–43.
2. Chiappini E, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther* 2012;33(1):48–58.
3. Gerber MA, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics *Circulation* 2009;119(11):1541–51.
4. Bisno AL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases* 2002;35(2):113–25.
5. Snow V, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 2001;134(6):506–8.
6. Akkerman A, van der Wouden J, Kuyvenhoven M, et al. Antibiotic prescribing for respiratory tract infections in Dutch primary care in relation to patient age and clinical entities. *J Antimicrob Chem* 2004;54:1116–2.
7. Neumark T, Brudi L, Mölstad S. Use of rapid diagnostic tests and choice of antibiotics in primary care – A 6-y follow-up study. *Scand J Infect Dis* 2010;42(2):90–6.
8. Swedres 2011. A report on Swedish antibiotic utilisation and resistance in human medicine. Sid 20–1. www.smittskyddsinstytutet.se/publikationer.
9. Nord M, Engström S, Mölstad S. Mycket antibiotika till tveksam nytta. Förskrivning av antibiotika i svensk primärvård 2010. *Läkartidningen*. Insänd.

Invasiva grupp A-streptokockinfektioner

Björn K Eriksson

Sammanfattning

Invasiva GAS-infektioner har uppmärksammats de senaste dryga 20 åren, ofta i samband med rapporter av fall med svåra kliniska manifestationer såsom nekrotiserande fasciit och STSS. Stammar av typ T1M1 orsakar en stor del av dessa infektioner och anses tillhöra en virulent klon med global utbredning. Genomsnittlig incidens av sporadisk infektion är låg och relativt likartad i olika västländer, cirka 2–3 per 100 000 per år, men lokala eller större utbrott av samhällsförvärvade infektioner med ökad incidens förekommer. En ökad frekvens av allvarliga infektioner rapporterades senast från Skåne-regionen under första delen av 2012 (Smittsydd Skåne nr 2 juni 2012, www.skane.se/smittskydd). I avsaknad av ett vaccin finns små möjligheter till prevention. Hög klinisk misstanke med tidig diagnos och behandling är grunden. Vid nekrotiserande fasciit är tidig kirurgi livräddande. Risken för ytterligare fall av invasiv GAS-infektion är förhöjd hos personer i samma hushåll som ett sporadiskt fall, men risken är fortfarande mycket låg och antibiotikaproylax rekommenderas inte generellt. Information till familjekontakter om symtom på invasiv GAS är viktig för att möjliggöra tidig diagnos och behandling. Vårdrelaterade invasiva infektioner bör uppmärksammas som möjlig del av ett utbrott, ofta mindre omfattande men som kan kräva särskilda åtgärder.

Allvarliga former av scarlatina och andra infektioner orsakade av grupp A-streptokocker (GAS, *Streptococcus pyogenes*) var vanligt förekommande under senare delen av 1800-talet och början av 1900-talet (1). I mitten av 1980-talet rapporterades på nytt allvarliga GAS-infektioner från USA och Europa, ofta med svåra hud- och mjukdelsinfektioner som nekrotiserande fasciit och myosit och ibland utveckling av ett toxic shock-liknande syndrom med hög mortalitet, som ofta orsakades av serotyp T1M1 (2,3). En liknande situation kvarstår i västvärlden drygt 20 år senare.

Definition och klinisk bild

Invasiv infektion definieras med fynd av GAS från en normalt steril lokal som blod, likvor, ledvätska, vävnad osv. *Streptococcal Toxic Shock Syndrome*, STSS, definieras som fynd av GAS från en steril lokal i kombination med septiskt sänkt blodtryck, ≤ 90 mm Hg hos vuxna och mindre än 5:e percentilen för åldern hos barn, i kombination med påverkan på två eller flera organ – njurar, lever, koagulation, lungor (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), ett makulöst exantem ibland följt av fjällning, eller nekrotiserande vävnadsinfektion (nekrotiserande fasciit, myosit, gangrän) (4). Troligt, men inte bekräftat, STSS definieras med samma kliniska kriterier men med GAS isolerat från icke steril lokal.

Kliniska fynd är relativt likartade i olika studier. I två studier från Sverige respektive Kanada hade cirka hälften av patienterna hud- eller mjukdelsinfektion, framför allt erysipelas eller cellulit förenat med positiv blododling (5,6). I samma studier rapporterades nekrotiserande fasciit eller gangrän i 8 % respektive 13 %, sepsis utan identifierat fokus i 26 % respektive 14 %, och pneumoni i 4 % respektive 11 %. Mera ovanligt är bland annat septisk artrit, meningit, puerperalsepsis och primär peritonit. Utveckling av STSS rapporterades i 13 % i båda studierna (5,6).

Hos barn rapporteras oftare fokus i övre luftvägar, liksom association med aktuell varicellae (6).

Mortalitet (case fatality rate) är oftast 10–20 % (inom 28 eller 30 dagar) och var 11 % respektive 13 % i de ovan nämnda

studierna, lägre hos barn och högre hos patienter ≥ 65 år (5,6). Hos patienter med STSS är mortaliteten mycket hög, ofta 30–60 %. Hög mortalitet rapporteras som regel hos patienter med nekrotiserande fasciit, sepsis utan identifierbart fokus och pneumoni (5,6).

I en analys från Storbritannien med över 3 000 patienter fann man en mortalitet på 20 % (7). Mer än hälften av dödsfallen inträffade inom någon dag efter diagnos (positiv odling) och mer än 3/4 inom sju dagar. Mortaliteten ökade med stigande ålder, framför allt ≥ 75 år. Andra faktorer utom ålder associerade med fatal utgång var STSS, underliggande sjukdom som malignitet, och infektion med serotyp T3M3 eller T1M1. Serotyp var dock inte en oberoende riskfaktor. Den kvantitativt största gruppen med dödligt förlopp var patienter med cellulit, innefattande 30 % av alla dödsfall (7).

Epidemiologi

I Sverige anmäls invasiva fynd av GAS av de mikrobiologiska laboratorier till landstingens smittskyddsenheter och Smittskyddsinstitutet via SmiNet. Sedan 2006 har mellan 300 och 470 fall anmälts per år, de flesta under januari till maj (Smittskyddsinstitutets nyhetsbrev 3 maj 2012, <http://www.smittskyddsinstitutet.se/>). En viss underrapportering kan ske om en invasiv episod, t.ex. nekrotiserande fasciit, inte bekräftas med odling från steril lokal, t.ex. vävnad, eller om odlingen anges komma från icke-invasiv lokal, t.ex. ”särsekret”.

De flesta epidemiologiska studierna av invasiv GAS-infektion baseras på retrospektiv eller prospektiv insamling av laboratoriefynd av GAS isolerade från sterila lokaler, framför allt blododling. Isolatentypas med T-, M- eller emm-typning, och ibland molekylärbiologiska metoder för att studera klonalitet och virulensgenskaper. För kliniska data kombineras detta med journalgenomgång eller enkäter till behandlande läkare.

Norge hade 1987–1988 ett utbrott av T1M1-infektioner och Sverige hade ett liknande utbrott 1988–1989 (3,8), med liknande rapport från Danmark (9). Incidensen beräknades under utbrottets höjdpunkt motsvara 11 per 100 000 per år

i det mest drabbade området i Norge, och i Sverige ökade den från 1,8 per 100 000 invånare 1987 till (motsvarande) det dubbla under vintersäsongen 1988–1989 (3,8). Utbrotten i både Sverige och Norge dominerades helt av TIM1-isolat och medförde betydande morbiditet och mortalitet. Ofta drabbades yngre vuxna utan underliggande sjukdom.

Åren 1994–1995 rapporterades på nytt en ökning av TIM1-infektioner och en svensk studie visade en incidens på 2,9 (1994) respektive 3,5 (1995) per 100 000, något högre än föregående och efterföljande år (10). Isolat av serotyp T1 utgjorde 56 %.

Studier från Sverige 1996–1997 och 2002–2004 gjordes utan misstanke om ökning eller utbrott av TIM1-infektioner (11,12). Incidensen 1996–1997 var 2,9 per 100 000 per år, med dominans av serotyp T28/emm28 som också var överrepresenterad vid post partum-infektioner. Incidensen av invasiv infektion post partum var högre än förväntat och beräknades till cirka 22 per 100 000 förlösta kvinnor (11). Åren 2002–2004 fann man en incidens på 3,0 per 100 000 per år med dominans av stammar av T3/13/B3264-komplexet där emm89 var den vanligaste serotypen (12). Incidensen var högre hos små barn än hos äldre barn och ungdomar, men ökade sedan med stigande ålder, framför allt ≥ 65 år, och var ökad även i åldersgruppen 30–39 år (12). I en prospektiv, populationsbaserad studie från Ontario, Kanada 1992–1993 med befolkningsunderlag på 11 miljoner invånare var incidensen 1,5 per 100 000 per år (6).

I en översikt av GAS-infektioner globalt uppskattades den genomsnittliga incidensen av invasiv infektion i utvecklade länder till 2,45 per 100 000 med en genomsnittlig mortalitet på 15 % (13). Epidemiologiska studier från mindre utvecklade länder är få, men incidens och mortalitet är troligen betydligt högre (13).

I en prospektiv studie från Kanada bedömdes 12 % av alla invasiva GAS-infektioner ($n = 2\ 351$) vara vårdrelaterade, i 10 % som del av ett nosokomialt utbrott, dock oftast med få fall. Många patienter vårdades på icke-kirurgiska, icke-obstetriska kliniker (14).

Kluster av invasiva infektioner finns beskrivna i familjer, på sjukhus och vårdhem (15,16) liksom bland intravenösa missbrukare (17).

I en studie från USA med ett lokalt utbrott av invasiv infektion hos sju vuxna orsakade av GAS T3M3, påvisades samma stam (klon) i svalgodling hos 15 % av barnen i en närliggande skola, liksom hos sju av tolv patienter i området med akut streptokocktonsillit, liknande ett isbergsfenomen (18).

Riskfaktorer

Hos många patienter med invasiv GAS noteras hög ålder, underliggande sjukdomar som diabetes, malignitet, hjärtsjukdom eller immunosuppression, liksom infektion med serotyp TIM1. Många patienter är emellertid tidigare friska, 29 % respektive 44 % i två studier (5,6).

I en studie från USA med matchade kontroller boende i samma område noterade man olika riskfaktorer i olika åldersgrupper (19). I åldrarna 18–44 år var hiv-infektion och intravenöst missbruk signifikant vanligare hos patienter med invasiv GAS-infektion. Hos patienter ≥ 45 år var diabetes,

hjärtsjukdom, cancer och medicinering med steroider signifikant vanligare. Externa riskfaktorer i åldrarna 18–44 år var förekomst av hemmavarande barn med halsont, och i åldrarna ≥ 45 år tre eller flera personer boende i hushållet (19).

I en liknande studie hos barn befanns ≥ 1 syskon och nyligen påbörjad användning av NSAID-preparat vara riskfaktorer för invasiv GAS-infektion (20). Varicellae hos barn innebär en ökad risk för invasiv GAS (6).

Klinisk faryngit är ovanlig som ingångsport till invasiv GAS-infektion. I en serie med 151 patienter noterades övre luftvägsinfektion som infektionsfokus hos fem patienter, med tonsillit, purulent rinit, sinusit, epiglottit respektive septisk nackadenit (5). En annan svensk studie 1994–1995 noterade tonsillit hos nio av 468 (2 %) patienter (10). I en studie från Kanada (6) var medianåldern hos patienterna med fokus i de övre luftvägarna åtta år, jämfört med 41 år för alla patienter.

Behandling

Bensylpenicillin är standardbehandling vid invasiv GAS-infektion, och resistens finns inte beskrivet. Klindamycin rekommenderas som tillägg, framför allt vid allvarliga infektioner som STSS och nekrotiserande fasciit. Klindamycin har visats ha bättre effekt än penicillin i djurexperimentella studier av myosit (21), men också i en klinisk studie i kombination med penicillin (22). Resistens mot klindamycin är sällsynt men resistensbestämning av det aktuella isolatet rekommenderas.

Nekrotiserande fasciit är ett sällsynt tillstånd och ofta svårt att diagnostisera, framför allt tidigt i förloppet. Feber och lokala hudsymtom kan saknas, men tillståndet kan också initialt uppfattas som "influensa". Uttalad lokal smärta, till en början ofta utan proportion till sparsamma lokala statusfynd, är vanligt och signifikativt. Snabb diagnos och tidig kirurgi med revidering av nekrotisk vävnad är livräddande (23).

Intravenöst immunglobulin (IVIG) har förespråkats på teoretiska grunder och efter anekdotiska rapporter om god effekt. En retrospektiv, jämförande studie visade ökad överlevnad hos patienter som fått IVIG (22). I en randomiserad, placebokontrollerad studie sågs en ökad överlevnad i IVIG-gruppen, dock inte statistiskt signifikant. Studien avbröts i förtid på grund av långsam rekrytering av patienter (24). I en större retrospektiv studie av IVIG till barn med STSS kunde man inte påvisa någon säker skillnad i överlevnad (25).

Prevention

En sporadisk episod av invasiv GAS-infektion innebär en betydligt ökad risk för ytterligare ett fall i samma hushåll, men risken är fortfarande mycket låg med endast ett fåtal fall dokumenterade i litteraturen (6,26). Antibiotikaprofylax till personer i samma hushåll rekommenderas inte generellt men kan vara motiverat i enskilda fall. Läkare uppmanas att informera anhöriga om kliniska symtom för att möjliggöra tidigt insatt behandling (26).

Referenser

1. Katz AR, 21, Morens DM. Severe streptococcal infections in historical perspective. *Clin Infect Dis* 1992;14:298–307.
2. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989;321:1–7.
3. Martin PR, Hoiby EA. Streptococcal serogroup A epidemic in Norway 1987–1988. *Scand J Infect Dis* 1990;22:421–9.
4. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: rationale and consensus definition. *JAMA* 1993;269:390–1.
5. Eriksson BKG, Andersson J, Holm SE, et al. Epidemiological and clinical aspects of invasive group A streptococcal infections and the streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 1998;27:1428–36.
6. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:547–54.
7. Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, et al. Predictors of death after severe *Streptococcus pyogenes* infection. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1304–7.
8. Stromberg A, Romanus V, Burman LG. Outbreak of group A streptococcal bacteremia in Sweden: an epidemiologic and clinical study. *J Infect Dis* 1991;164 (3):595–8.
9. Andersen MM, Ronne T. Group A streptococcal bacteraemias in Denmark 1987–1989. *J Infect* 1995;31:33–7.
10. Svensson N, Öberg S, Henriques B, et al. Invasive group A streptococcal infections in Sweden in 1994 and 1995: epidemiology and clinical spectrum. *Scand J Infect Dis* 2000;32:609–14.
11. Eriksson BKG, Norgren M, McGregor K, et al. Group A streptococcal infections in Sweden: a comparative study of invasive and noninvasive infections and analysis of dominant T28 emm 28 isolates. *Clin Infect Dis* 2003;37:1189–93.
12. Darenberg J, Luca-Harari B, Jasir A, et al. Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. *Clin Infect Dis* 2007;45:450–8.
13. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5(11):685–94.
14. Daneman N, Green KA, Low DE, et al. Surveillance for hospital outbreaks of invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada, 1992 to 2000. *Ann Intern Med* 2007;147:234–41.
15. Schwartz B, Elliott JA, Butler JC, et al. Clusters of invasive group A streptococcal infections in family, hospital, and nursing home settings. *Clin Infect Dis* 1992;15(2):277–84.
16. Jordan HT, Richards CL, Burton DC, et al. Group A streptococcal disease in long term care facilities: descriptive epidemiology and potential control measures. *Clin Infect Dis* 2007;45:742–52.
17. Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, et al. Epidemic of severe *Streptococcus pyogenes* infections in injecting drug users in the UK, 2003–2004. *Clin Microbiol Infect* 2008;4:1002–9.
18. Cockerill 3rd FR, MacDonald KL, Thompson RL, et al. An outbreak of invasive group A streptococcal disease associated with high carriage rates of the invasive clone among school-aged children. *JAMA* 1997;277:38–43.
19. Factor SH, Levine OS, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal disease: risk factors for adults. *Emerg Infect Dis* 2003;9:970–7.
20. Factor SH, Levine OS, Harrison LH, et al. Risk factors for pediatric invasive group A streptococcal infectious disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1062–6.
21. Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, et al. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 1988;158:23–8.
22. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:800–7.
23. Wong C, Chang H, Pasupathy S, et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(8):1454–60.
24. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:333–40.
25. Shah SS, Hall M, Srivastava R, et al. Intravenous immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2009;49:1369–76.
26. Smith A, Lamagni TL, Oliver I, et al. Invasive group A streptococcal disease: should close contacts routinely receive antibiotic prophylaxis? *Lancet Infect Dis* 2005;5(8):494–500.

Purulenta komplikationer till streptokocktonsillit

Anna Stjernquist-Desatnik

Sammanfattning

Peritonsillit drabbar cirka 2 % av patienterna med obehandlad faryngotonsillit. Peritonsillit kan vara både en cellulit som går tillbaka på antibiotikabehandling och en abscess som kräver kirurgisk dränering. Vanligaste agens vid peritonsillit är grupp A-streptokocker och *Fusobacterium necrophorum*. Det föreligger muntliga rapporter om en ökning av positiva odlingar för *Fusobacterium necrophorum* från laboratorier i Sverige. Komplikationer till peritonsillit såsom para/retrofaryngeal abscess, mediastinit, blödning och övre luftvägshinder är sällsynta, men kan vara fatala och var före antibiotikaeran en inte helt ovanlig dödsorsak. Det har under de senaste tio åren setts en klar ökning av antalet patienter som vårdas i slutenvård under diagnosen retro/parafaryngeal abscess i Sverige. I en systematisk litteraturgenomgång från Cochrane Library avseende effekten av antibiotikabehandling vid faryngotonsillit fann man att risken för att utveckla peritonsillit var reducerad till cirka 1/6 hos patienter som antibiotikabehandlades jämfört med obehandlade. Risken för andra andra purulenta komplikationer till faryngotonsillit, som otit och sinuit, reducerades till 1/4 respektive hälften med antibiotikabehandling.

Peritonsillit

Peritonsillit förekommer vanligast hos ungdomar och yngre vuxna. Den föregås ofta av en faryngotonsillit, därefter följer ett fritt intervall på några dagar följt av ensidiga tilltagande halssmärtor, sväljningssvårigheter, grötigt tal, feber och trismus. Begreppet peritonsillit innefattar både cellulit och abscess, som är olika stadier av en infektion i den peritonsillära vävnaden. Celluliten går ofta tillbaka med enbart antibiotikabehandling medan abscessen kräver någon form av dränering såsom punktion, incision eller akut tonsillektomi. Cirka 1/3 av peritonsilliterna är ej lokaliserade till den övre polen av tonsillen och kan då kräva en tonsillektomi à chaud för dränering (1).

Infektion i den peritonsillära vävnaden kan snabbt sprida sig till det parafaryngeala och retrofaryngeala rummet och vidare längs kärlen till mediastinum eller skullbasen.

Komplikationer till peritonsillit inkluderar

- övre luftvägshinder
- spontan ruptur med aspirationspneumoni
- parafaryngeal och/eller retrofaryngeal abscess
- mediastinit
- blödning
- v. jugularis interna-trombos, sinus cavernosus-trombos
- intrakraniell spridning.

Många av ovanstående komplikationer kan vara fatala men sedan antibiotika introducerades är de idag relativt sällsynta (2).

Bakteriologi

Odling från peritonsillära abscesser visar oftast en blandflora av aeroba och anaeroba bakterier. Betahemolytiska grupp A-streptokocker (GAS), *Staphylococcus aureus* samt *Bacteroides species* är de vanligaste isolaten som odlas fram (3,4,5). I en nyligen publicerad studie fann man att GAS och *Fusobacterium necrophorum* var de bakterier som dominerade vid peritonsillit såväl från abscessidan som icke-abscessidan i

prov tagna i samband med tonsillektomi (6). *Fusobacterium necrophorum* har angetts kunna vara etiologiskt agens vid tonsillofaryngit (7) och det finns muntliga rapporter om att man ser en ökning av antalet positiva odlingar för denna bakterie i laboratorier runtom i Sverige.

Andra purulenta komplikationer

Otit och sinuit kan vara en komplikation till faryngotonsillit men kan naturligtvis också uppstå synkront då GAS kan vara agens vid samtliga dessa infektioner.

Cervikala adeniter med smältning kan också förekomma som komplikation till faryngotonsillit.

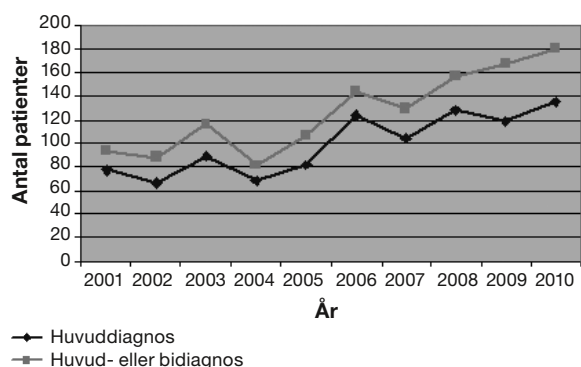
Lemierre Syndrome eller postanginal sepsis beskrevs i början på 1900-talet och karakteriseras av faryngotonsillit följt av hög feber, cervikala adeniter, tromboflebit av v. jugularis interna, metastatiska fjärrabscesser, vanligast till lungor och leder, samt växt av *Fusobacterium necrophorum* i blodet (8). Syndromet drabbar framför allt unga, tidigare friska människor. Utan intensiv antibiotikabehandling samt dränering av abscesser kan det bli fatal utgång. Faryngotonsilliten föregår oftast sepsisinsjuknandet med fyra till åtta dagar och är ofta borta när sepsisen väl bryter ut. Det har spekulerats i om att ändringar i svalgets mukosa till följd av faryngotonsillit skulle bana vägen för *F. necrophorum*, som i vanliga fall är en del av normalfloran i svalget, att bli patogen (9).

Ökning av allvarliga purulenta komplikationer till faryngotonsillit i Sverige

Det har under de senaste tio åren setts en klar ökning av antalet patienter som vårdas i slutenvård under diagnosen retro/parafaryngeal abscess (Figur 1). Källa är Socialstyrelsens slutenvårdsregister, som har en mycket hög validitet och där täckningsgraden varit densamma under dessa år vilket gör att siffrorna får anses mycket tillförlitliga (10). Om detta beror på en minskad förskrivning av penicillin för faryngotonsillit eller har andra orsakssamband återstår att utreda.

Figur 1. Antal patienter vårdade i slutenvård med diagnosen "Retro-/parapharyngeal abscess".

Endast angivet 1 gång per patient och år (alltså inte flera vårdtillfällen).



Källa: Socialstyrelsens slutenvårdsregister

Förebyggande av purulenta komplikationer Peritonsillit

I en systematisk litteraturgenomgång från Cochrane Library avseende effekten av antibiotikabehandling vid faryngotonsillit fann man risken för att utveckla peritonsillit vara reducerad till cirka 1/6 hos patienter som antibiotikabehandlades jämfört med obehandlade (Relativ risk (RR) = 0,15 95 % konfidensintervall (KI) = 0,05–0,47, Tabell I), (11). Det kan också uttryckas som att med antibiotikabehandling undveks 5/6 av peritonsilliterna. Man fann att cirka 2 % av de obehandlade drabbades av peritonsillit. Man skiljer i genomgången från Cochrane Library emellertid ej ut patienterna med streptokockfaryngotonsillit från dem med icke-streptokockgenes till sin faryngotonsillit. Det är välkänt att peritonsillit kan utvecklas även efter en faryngotonsillit med icke-streptokockgenes (12). Peritonsillituppgifterna i Cochrane Library-översikten bygger på åtta studier varav två är äldre än från 1987. Fem av studierna är placebokontrollerade och i sex är penicillin det enda antibiotikum som används (Tabell I) (13–20).

Det finns få väl genomförda aktuella studier avseende antibiotikas eventuella preventiva effekt på peritonsillit. De fyra jag kunnat finna i litteraturen refereras nedan.

I en dubbelblind placebokontrollerad studie från Nederländerna omfattande 239 patienter med faryngotonsillit jämfördes penicillin V-behandling, 500 mg × 3 i 10 dagar, med placebo. I placebogruppen utvecklade 2/118 patienter peritonsillit jämfört med 0/121 i penicillingruppen. Båda

patienterna med peritonsillit var positiva för grupp A-streptokocker vid inkluderingen i studien. I placebogruppen utvecklade en patient med positiv odling för GAS monoartrit (14).

I en dubbelblind placebokontrollerad studie, också från Nederländerna, omfattande 561 patienter med faryngotonsillit, jämfördes sju dagars penicillin V-behandling 250 mg × 3 med tre dagars pc-behandling och enbart placebo. Cirka 50 % i varje grupp hade positiv odling för GAS och 25 % för andra betahemolytiska streptokocker. I placebogruppen utvecklade 3/177 patienter peritonsillit jämfört med 0/384 i penicillingruppen. Av de tre patienterna med peritonsillit hade en grupp A-, en grupp B- och en grupp G-streptokocker i sin odling. En patient i placebogruppen med positiv odling för GAS utvecklade monoartrit. Kodan måste brytas i studien på grund av smärta, incipient peritonsillit eller annan komplikation hos fyra (2 %) av patienterna i sjudagars pc-gruppen (två hade GAS), åtta (4 %) i tredagars pc-gruppen (fyra hade GAS) och 23 (13 %) i placebogruppen (16 hade GAS) (20).

I en belgisk dubbelblind placebokontrollerad studie omfattande 173 patienter med GAS-positiv faryngotonsillit jämfördes penicillin V 250 mg × 3 med placebo. Inga purulenta komplikationer noterades i någondera gruppen (15).

I en dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie där 43 allmänläkarmottagningar i Nederländerna deltog jämfördes sju dagars penicillinbehandling med tre dagars penicillinbehandling och placebo hos barn (4–15 år) med faryngotonsillit. Fyrtiosex patienter exkluderades av medicinska skäl (incipient peritonsillit, scarlatina, interkurrent sjukdom). Etthundrafemtiosex patienter randomiserades och av dessa hade 96 positiv odling för GAS. Elva patienter utvecklade sequela (nio peritonsillit, en impetigo och en scarlatina). I sjudagars-penicillingruppen utvecklade 1/46 (2,1 %) sequela jämfört med 2/54 (3,7 %) i gruppen som behandlades i tre dagar med penicillin och 8/56 (14,2 %) i placebogruppen. Det var dessutom större bortfall i uppföljning i placebogruppen, tolv patienter jämfört med fyra patienter i tredagarsgruppen och åtta patienter i sjudagarsgruppen, vilket kan tala för än högre komplikationstal (21).

Incidensen av akut faryngotonsillit i Sverige har angetts till cirka 300 000 per år (22). En incidens av peritonsillit på cirka 2 % hos obehandlade som anges i flera av ovanstående studier skulle innebära cirka 6 000 fall av peritonsillit per år i Sverige. Enligt den relativa risken uträknad i översikten från Cochrane Library skulle 5 000 av dessa kunna undvikas med antibiotikabehandling.

Tabell I. Incidens av purulenta komplikationer till akut faryngotonsillit hos antibiotikabehandlade jämfört med placebobehandlade patienter. Hämtat från Spinks AB, Glasziou PP, Del Mar CB Antibiotics for sore throat (The Cochrane Review, Issue 9, 2011).

	Antibiotika	Placebo	Relativ risk	95 % KI
Peritonsillit inom två månader	2/1 438	23/995	0,15	0,05–0,47
Otit inom 14 dagar	11/2 325	28/1 435	0,3	0,15–0,58
Sinuit inom 14 dagar	4/1 546	4/842	0,48	0,08–2,76

KI = konfidensintervall.

Otit och sinuit

I översikten från Cochrane Library var risken att drabbas av otit för en patient med faryngotonsillit reducerad till cirka 1/4 bland patienter som antibiotikabehandlades jämfört med obehandlade (OR = 0,22, 95 % KI = 0,11–0,43), och sinuit-risken var reducerad till cirka 50 % för de patienter som antibiotikabehandlades jämfört med obehandlade (OR = 0,46, 95 % KI = 0,10–2,5) (11). Annorlunda uttryckt så undveks 3/4 av otiterna och hälften av sinuiterna med antibiotikabehandling av akut faryngotonsillit enligt denna översikt. Cirka 2 % av de obehandlade faryngotonsillitpatienterna drabbades av otit och cirka 0,5 % av sinuit inom 14 dagar.

Cervikal adenit

I en studie på faryngotonsillit uppvisade 21 % av patienterna kvarstående cervikala adeniter dag 10 efter insatt penicillin-behandling jämfört med 47 % av de obehandlade (12). Man skiljde i studien emellertid ej ut patienter med streptokock-tonsillit från dem med icke-streptokockgenes.

Sammanfattning av uppdateringen jämfört med 2001 workshop

Fusobacterium necrophorum är tillsammans med GAS huvudagens vid peritonsillit enligt danska studier (6) och man har noterat en ökning av positiva odlingar avseende *Fusobacterium necrophorum* i Sverige. Det föreligger under de senaste tio åren en säkerställd ökning av antalet patienter som vårdas i slutenvård under diagnosen retro/parafaryngeal abscess i Sverige (Figur 1), liksom avseende streptokocksepsis och nekrotiserande fasciit. Om detta beror på en minskad förskrivning av penicillin för faryngotonsillit eller har andra orsakssamband återstår att utreda.

I en dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie jämfördes sju dagars penicillinbehandling med tre dagars penicillinbehandling och placebo hos barn med faryngotonsillit. Etthundrafemtiosex patienter randomiserades och av dessa hade 96 positiv odling för GAS. Elva patienter utvecklade sequela (nio peritonsillit, en impetigo och en scarlatina). I sjudagars-penicillingruppen utvecklade 1/46 (2,1 %) sequela jämfört med 2/54 (3,7 %) i gruppen som behandlades i tre dagar med penicillin och 8/56 (14,2 %) i placebo-gruppen (21).

Referenser

1. Brandow ED Jr. Immediate tonsillectomy for peritonsillar abscess. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973;77:412–16.
2. Salinger S, Pearlman SJ. Hemorrhage from pharyngeal and peritonsillar abscesses. *Arch Otolaryngol* 1933;18:464–509.
3. Brook I, Frazier EH, Thompson DH. Aerobic and anaerobic microbiology of peritonsillar abscess. *Laryngoscope* 1991;101:289–92.
4. Haeggström A, Engquist S, Hallander H. Bacteriology in peritonsillitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1987;103:151–5.
5. Ellsbury KE. Therapeutic alternatives and clinical outcome in peritonsillitis. *J of Fam Pract* 1984;18:69–73.
6. Klug TE, Henriksen JJ, Fuursted K, et al. Significant pathogens in peritonsillar abscesses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:619–27.
7. Jensen A, Hagelskjaer Kristensen LH. Detection of *Fusobacterium necrophorum* subsp. *Fundiliforme* in tonsillitis in young adults by real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:695–701.
8. Lamierre A. On certain septicemias due to anaerobic organisms. *Lancet* 1936;1:701–3.
9. Leugers C, Clover R. Lemierre syndrome: postanginal sepsis. *JABFP* 1995;8:384–91.
10. Ludvigsson, et al. *BMC Public Health* 2011;11:450.
11. Spinks AB, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat (The Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 9, 2011.
12. Haverkorn MJ, Valkenburg HA, Goslings WRO. Streptococcal pharyngitis in the general population. I. A controlled study of streptococcal pharyngitis and its complications in Netherlands. *J of Infect Dis* 1971;124:339–47.
13. Bennike TBMK, Kjaer E, Skadhauge K, et al. Penicillin therapy in acute tonsillitis, phlegmonous tonsillitis and ulcerative tonsillitis. *Acta Media Scand* 1951;139:253–74.
14. Dagnelie CF, van der Graaf Y, De Melker RA. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *British J of Gen Pract* 1996;46:598–3.
15. De Meyere M, Mervielde Y, Verschraegen G, et al. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J of Clin Pharmacol* 1992;43:581–5.
16. Howe RW, Millar MR, Coast J, et al. A randomized controlled trial of antibiotics and symptom resolution in patients presenting to their general practitioner with a sore throat. *B J of Gen Pract* 1997;47:280–4.
17. Landsman JB, Grist NR, Black R, et al. Sore throat in general practice. *BMJ* 1951;1:326–29.
18. Little P, Gould C, Williamson I, et al. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ* 1997;315:350–2.
19. Pichichero FA, Talpey WB, Green JL, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of group A beta hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Ped Infect Dis* 1987;6:635–43.
20. Zwart S, Sachs AP, Rujis GJ, et al. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000;320:150–4.
21. Zwart S, Maroeska M, Melker RA, et al. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324–7.
22. Roos K. Acute streptococcal tonsillitis in children over the age of 10 and in adults with special reference to treatment failure. THESIS. Medical Faculty, University of Gothenburg, Sweden, 1985.

Immunologiska komplikationer till streptokockinfektioner

Jessica Darenberg, Birgitta Henriques Normark

Sammanfattning

De immunmedierade följsjukdomarna till GAS-infektioner, dit framför allt akut glomerulonefrit och akut reumatisk feber räknas, är numera ovanliga sjukdomar i västvärlden men orsakar fortfarande stor morbiditet och mortalitet i utvecklingsländerna. Bättre levnadsförhållanden och tillgång till läkarvård och antibiotika, men även en minskad förekomst av de nefritogena och reumatogena varianterna av streptokocker som orsakar följsjukdomarna, har bidragit till minskningen.

I detta bakgrundsdocument redovisas bland annat vilka typer av GAS som associerats till glomerulonefrit respektive reumatisk feber, orsakade av genomgångna övre luftvägsinfektioner eller hudinfektioner. Typningsdata är dock vanligtvis inte tillgängliga för sporadiska fall, eftersom den bakomliggande infektionen oftast inte är provtagen eller odlad.

De dominerande immunmedierade följsjukdomarna efter genomgången grupp A-streptokockinfektion (GAS) är akut post-streptokockglomerulonefrit (APSGN) och akut reumatisk feber (ARF), varav den senare är den vanligaste orsaken till förvärvat hjärtsjukdom hos barn.

Under tidigt 1900-tal, redan före introduktionen av antibiotika, ledde förbättrade levnadsförhållanden med minskad trångboddhet, bättre nutrition och ökad tillgång till läkarvård till en minskning av streptokockorsakade följsjukdomar i stora delar av världen. Antibiotikaintroduktionen accelererade sedan nedgången ytterligare. I vår del av världen är immunologiska följsjukdomar efter GAS-infektioner numera ovanliga (1,2).

Opsoniserande antikroppar mot M-proteinet/antigenet på bakteriens yta är viktiga vid immunitet mot GAS. Immuniteten är typspecifik och det finns över 150 olika M-typer av GAS, vilket är en av förklaringarna till att man kan få upprepade GAS-infektioner. Subtypning av GAS sker antingen med serologi mot M-proteinet eller mot T-antigenet, eller med sekvensbaserad typning av *emm*-genen, vilken kodar för M-proteinet. T-antigenet har nyligen visats vara en pilusstruktur på bakterieytan (3). M/*emm*- och T-typer förekommer i vissa kombinationer hos bakterieisolat (4,5).

Många av de epidemiologiska studier som genomförts gällande GAS-infektioner och sambanden med ARF och APSGN har utförts i den mer utvecklade delen av världen. Man har visat att vissa typer av GAS är vanligare förekommande vid vissa sjukdomstillstånd. Till exempel så associeras vissa typer med allvarlig invasiv sjukdom, barnsängsfeber och hudinfektioner, men också med följsjukdomarna. De typer av GAS som cirkulerar i samhället varierar över tid. Vid utbrott av GAS-sjukdom noteras ofta en ökning av en mer virulent typ, vilket kan exemplifieras med associationen mellan typ M/*emm*1/T1 och allvarlig infektion (5–7).

Akut post-streptokockglomerulonefrit (APSGN)

Trots minskningen av APSGN i mer utvecklade länder drabbas fler än 470 000 individer globalt årligen av sjukdomen, med omkring 5 000 dödsfall. 97 % av dödsfallen inträffar i utvecklingsländer (1). Främst är det yngre barn och barn i

skolåldern som insjuknar, cirka 60 % av fallen är mellan två och 15 år gamla (2). I Sverige vårdades i snitt 78 personer årligen för akut njurinflammation, oavsett etiologi, mellan åren 2001 och 2010 enligt Socialstyrelsens statistikdatabas (8). 57 % av episoderna inträffade hos pojkar/män. Endast en liten del av de rapporterade fallen kan anses härröra från APSGN.

APSGN föregås av en GAS-infektion antingen i halsen eller i huden. Vanligast är asymtomatisk glomerulonefrit som upptäcks på grund av onormalt utseende av urinen, framför allt hematuri (2). Andra vanliga symtom är oliguri, proteinuri, ödem, hypertension, allmän sjukdomskänsla och illamående/värk. APSGN diagnostiseras vanligtvis genom en kombination av klinisk historik och laborativa fynd, vanligtvis i kombination förhöjda antikroppstitrar mot ASO och/eller DNas B-antigen. APSGN läker ofta ut av sig själv, men stödjande behandling som till exempel vätskedrivande/blodtryckssänkande terapi kan behövas vid svårare sjukdom. Det är mycket ovanligt med återkommande APSGN-episoder (2).

I tempererade klimat ses en säsongsvariation av APSGN efter faryngit, vilken är vanligast under vinter och vår. Episoderna uppträder efter en latensperiod på cirka tio dagar efter faryngiten, som vanligast orsakas av M/*emm*-typ 1, 4, 5, 6, 12 eller 25. Följsjukdom efter genomgången hudinfektion är vanligast under sensommar och tidig höst med en latensperiod på två till tre veckor och infektionerna orsakas ofta av M/*emm*-typ 2, 42, 49, 53, 55, 56, 57 eller 60. Samtliga typer beskrivna ovan anses nefritogena (9,10). Endast ett fåtal utbrott/kluster av faryngitorsakad APSGN finns beskrivna, men däremot finns fler och mer välkarakteriserade utbrott efter hudinfektioner (10). Typ 49 är den vanligast rapporterade M/*emm*-typen som orsakar APSGN efter hudinfektion och finns beskriven i samband med flera utbrott i USA (Red Lake) och Trinidad på 1950- och 60-talet (11–13). I tropiskt klimat är hudinfektioner med komplikationer vanligast som orsak till APSGN, ofta i samband med utbrott. Fluktuationer i incidensen av APSGN återspeglas av variationer av GAS-typer orsakande hud- och halsinfektioner i befolkningen (10).

APSGN är en immunkomplexmedierad sjukdom med antikroppskomplementdeposition i glomeruli. Flera poten-

tiella streptokockantigen har föreslagits medverka vid sjukdomsbilden, bland dem endostreptosin, pyogenic exotoxin B, nefritassocierat protein (NASAP), streptokinas och vimentin, som är ett humant glomerulusprotein som korsreagerar med nefritogena M/emm-typer (9).

Akut reumatisk feber (ARF)

ARF kan påverka såväl leder som hjärta, och reumatisk hjärtsjukdom ger upphov till stora folkhälsoproblem, framför allt i utvecklingsländer och i vissa fattiga ursprungsbe-folkningar som lever i annars rika länder (14). Artrit eller polyartrit är vanliga symtom vid ARF, men även korea, erythema marginatum och subkutana noder är symtom som kan förekomma (14,17). Upprepade GAS-infektioner kan leda till ARF hos den mottagliga individen och hos uppskattningsvis 50–60 % av patienterna med ARF leder ytterligare upprepade infektioner till reumatisk hjärtsjukdom. Två till fyra procent av skolbarnen i en del utvecklingsområden antas vara drabbade (2,14,15). Minst 15,6 miljoner människor uppskattas leva med reumatisk hjärtsjukdom. Av den knappt halva miljonen som får ARF årligen utvecklar omkring 282 000 reumatisk hjärtsjukdom och ungefär 233 000 individer avlider till följd av denna varje år, 95 % av dem i utvecklingsländer (1).

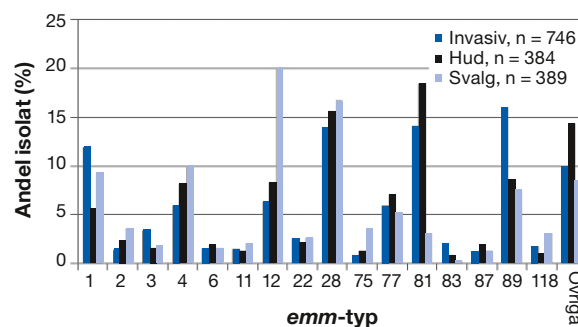
Patogenesen bakom ARF är ännu inte helt klarlagd. Korsreaktivitet mellan epitoper på bakterieytan och mänsklig vävnad anses ligga till grund för de autoimmuna reaktioner som uppstår hos den mottagliga individen, och initierar de inflammatoriska processer som kan skada hjärtklaffar. Även genetisk predisposition hos drabbade individer har påvisats (9,14,16).

De typer som orsakar ARF, så kallade reumatogena typer, inkluderar M/emm 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 och 29 (17,18). Bakterierna har dessutom ökad virulens om isolatet har en variant av kapseln med mycket M-protein, vilket kännetecknas av mukoid kolonimorfologi (18). Under 1980-talet var typ 18 frekvent förekommande vid flera lokala utbrott av ARF i USA, vilka drabbade individer ur medelklassen med god tillgång till läkarvård (18,19). Den troligaste förklaringen till den dramatiska minskningen av antalet ARF, som framför allt studerats i USA sedan 1960-talet, är att andelen reumatogena typer som orsakar faryngit hos barn har minskat kraftigt, och då särskilt de mukoida varianterna inom dessa typer (18).

Några av de numera ofta förekommande M/emm-typerna, 2, 4, 12, 22 och 28, beskrivs som ovanliga eller aldrig förekommande i samband med ARF (18). De typerna finns också representerade i ett nationellt svenskt material bestående av isolat från patienter med invasiv respektive icke-invasiv GAS-sjukdom som samlades in 2002–2004 (7). Bortsett från emm 1 återfanns inte någon större andel av de reumatogena typerna i detta svenska material (Figur 1). I Sverige vårdades i snitt tolv patienter årligen med reumatisk feber under åren 2001 till 2010 enligt Socialstyrelsens statistik över diagnoskoder (8). Frekvensen varierade mellan åtta och 18 patienter årligen och något fler var flickor/kvinnor än pojkar/män (55 %). ARF-patienter behöver antiinflammatorisk behandling, och förnyad GAS-infektion eller bärarskap bör förhindras eftersom det kan ge förvärrad sjukdom.

I tempererade klimat ses en säsongsvariation av antalet fall med ARF, med ökad förekomst under de kalla månaderna. Sådana fluktuationer ses inte i tropiska områden. ARF ansågs länge kunna orsakas endast av obehandlade halsinfektioner, men flera studier från områden med tropiskt klimat och endemisk förekomst av ARF beskriver nu sambanden med föregående hudinfektioner. Typfördelningen följer inte heller den som beskrivits ovan för ARF, utan antalet typer är betydligt mer varierat med hög andel ”nyare” typer vilket möjligen kan förklaras av högre frekvens av genetiskt utbyte mellan bakterierna under dessa förhållanden (14,16). Att typfördelningen bland GAS skiljer sig så pass mycket mellan höginkomstländer och olika utvecklingsområden innebär stora problem för det pågående arbetet med att utveckla vaccin baserat på M-proteinstrukturer. Det nu föreslagna vaccinet har god täckning i vår del av världen, men täcker bara en liten del av de typer som cirkulerar i utvecklingsländerna, där de stora problemen med GAS-infektioner och deras följsjukdomar finns (20).

Figur 1. Typfördelning för de vanligast förekommande GAS-typerna i Sverige 2002–2004 som orsakar invasiv sjukdom (7). I denna studie undersöktes även icke-invasiva stammar insamlade vid sex av landets mikrobiologiska laboratorier.



Antibiotikabehandling

Återfall av APSGN är mycket ovanligt eftersom patienterna utvecklar antikroppar mot de ”nefritogena faktorerna” hos streptokocken. I de fall då GAS kan påvisas i omgivningen kring det enskilda fallet, eller vid utbrottsituationer, kan antibiotikabehandling vara aktuell för att förhindra vidare spridning (2).

Återfall av ARF bör förebyggas genom profylaktisk antibiotikabehandling som bör övervägas under åtminstone fem års tid eller för resten av livet om allvarliga komplikationer, som till exempel hjärtsjukdom, uppstått tidigare. Förnyade episoder kan förvärra sjukdomen (14).

Referenser

1. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685–94.
2. Shulman ST, Tanz RR. Group A streptococcal pharyngitis and immune-mediated complications: from diagnosis to management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:137–50.

3. Mora M, Bensi G, Capo S, et al. Group A Streptococcus produce pilus-like structures containing protective antigens and Lancefield T antigens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:15641–6.
4. Johnson DR, Kaplan EL, VanGheem A, et al. Characterization of group A streptococci (*Streptococcus pyogenes*): correlation of M-protein and emm-gene type with T-protein agglutination pattern and serum opacity factor. *J Med Microbiol* 2006;55(Pt 2):157–64.
5. Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, et al. Clinical and microbiological characteristics of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol* 2009;47:1155–65.
6. Efstratiou A. Group A streptococci in the 1990s. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:3–12.
7. Darenberg J, Luca-Harari B, Jasir A, et al. Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. *Clin Infect Dis* 2007;45:450–8.
8. Socialstyrelsens statistikdatabas över diagnoser i slutna vård. <http://192.137.163.49/sdb/par/val.aspx>. [accessed 2012-08-29].
9. Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis* 2003;3:191–200.
10. Eison TM, Ault BH, Jones DP, et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:165–80.
11. Anthony BF, Kaplan EL, Wannamaker LW, et al. Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infection of the skin and of the respiratory tract. *J Clin Invest* 1969;48:1697–704.
12. Fish AJ, Herdman RC, Michael AF, et al. Epidemic acute glomerulonephritis associated with type 49 streptococcal pyoderma. II. Correlative study of light, immunofluorescent and electron microscopic findings. *Am J Med* 1970;48:28–39.
13. Poon-King T, Mohammed I, Cox R, et al. Recurrent epidemic nephritis in South Trinidad. *N Engl J Med* 1967;277:728–33.
14. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366(9480):155–68.
15. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med* 2007;357:470–6.
16. Parks T, Smeesters PR, Steer AC. Streptococcal skin infection and rheumatic heart disease. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:145–53.
17. Bisno A. Nonsuppurative poststreptococcal sequelae: rheumatic fever and glomerulonephritis. In: Mandell D, and Bennet editor. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Livingstone Elsevier 2010.p.2611–22.
18. Shulman ST, Stollerman G, Beall B, et al. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. *Clin Infect Dis* 2006;42(4):441–7.
19. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med* 1987;316:421–7.
20. Steer AC, Law I, Matatolu L, et al. Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development. *Lancet Infect Dis* 2009;9:611–6.

Bärarskap och smittspridning av grupp A-streptokocker

Anita Groth

Sammanfattning

Asymtomatiskt bärarskap av betahemolyserande grupp A-streptokocker (GAS) hos barn upp till 18 år ute i samhället är i genomsnitt 12 % och hos barn under fem år 4 % (metaanalys 2010). Hos barn under tre år är bärarskapet endast någon enstaka procent. I slutna grupper såsom familjen och förskolan är bärarskapet högre (20–50 %) när någon insjuknat i GAS-faryngotonsillit och betydligt högre vid utbrott, av vilka mindre än hälften insjuknar. Sjuka individer ger upphov till fler bärare än nya kliniska fall, medan många bärare inte ger upphov till fler sjuka. Kroniskt bärarskap kan uppgå till flera år, ofta byter bärare stammar. GAS-bärare ska vanligtvis inte identifieras eller behandlas.

Det finns vetenskapligt stöd för att risken för smittspridning är störst i barnfamiljer, framför allt bland syskon, och i andra barngrupper, till exempel inom barnomsorgen. Det saknas fortfarande vetenskapligt stöd för att tidig eller liberal antibiotikabehandling eller hygienåtgärder förhindrar eller minskar smittspridning inom familjen eller förskolan, men vid utbrott kan dessa åtgärder ändå vara motiverade och nödvändiga. Rutinmässig penicillinprofylax till syskon till barn med GAS-infektion är inte meningsfull. Livsmedelsburen GAS-smitta får inte glömmas bort även om den är sällsynt.

Bärarskap

Definitioner

Bärarskap av betahemolyserande grupp A-streptokocker (GAS) förekommer i varierande frekvens beroende på hur det definieras och vilken population som testas. I många studier skiljer man inte på bärare av GAS med eller utan symtom. I denna översikt betyder bärarskap samtidig symptomfrihet.

Asymtomatiskt bärarskap definieras som positiv odling/snabbtest utan symtom och kliniska tecken på streptokockinfektion och utan tecken på inflammatoriskt svar mot GAS (1), som i vetenskapliga studier bör konfirmeras serologiskt med akut och konvalescent serum utan stegrade antikropstitrar (2,3). Bärarskap av GAS kan också kallas *kontamination* till skillnad från symptomatisk infektion.

Bärarskap kallas kroniskt när det förekommer under en längre tid (4) och kan förekomma i olika kliniska situationer:

1. individen har upprepade GAS-tonsilliter (tre eller fler) under tolv månader med asymtomatiskt bärarskap dess emellan
2. individer som, vid familjeodling, intervention vid utbrott eller vid halsont och samtidigt virala symtom, testas positiva för GAS, och
3. individer som testas positiva efter en avslutad antibiotikakur för GAS (4).

Bärarskap efter behandling kallas också ofta *bakteriell terapi*, om samma GAS-stam föreligger före och efter behandlingen (1,4,5).

Förekomst av GAS-faryngotonsillit och bärarskap

I en metaanalys av 14 respektive 18 studier beräknades den genomsnittliga punktprevalensen av GAS-faryngotonsillit vid halsont samt asymtomatiskt bärarskap av GAS hos barn upp till 18 år (6). Punktprevalensen av verifierad GAS-faryngotonsillit är 37 % (95 % KI: 32–43 %) och vid bärarskap

är den 12 % (95 % KI: 9–14 %). Hos barn yngre än fem år är punktprevalensen av GAS-infektion 24 % (95 % KI: 21–26 %) och vid bärarskap endast 4 % (95 % KI: 1–7 %) (6). Hos barn yngre än tre år är bärarskapet ännu lägre, 0–3 % (7–9). I metaanalysen ingick inte studier av barn som levde i slutna grupper (t.ex. barnhem), om det fanns samtidigt utbrott av GAS, om barn nyligen fått antibiotika eller longitudinella studier där barn följdes över tid.

Studier av bärarskap publicerade under 2000-talet, som inte är inkluderade i metaanalysen, finns i Tabell I. De nyare studierna bekräftar metaanalysens siffror, och bärarskapsfrekvensen tycks vara ganska lika över hela världen även om det finns vissa geografiska och etniska skillnader (10–20). Bärarskap hos friska barn i samhället är vanligare hos skolbarn än hos barn under fem år (6,16) och är större under vintern och våren (2,16). Skillnader kan också delvis bero på provtagnings- och odlingsteknik. I en studie togs till exempel två odlingar/person, vilket ökar andelen positiva svar (20). Vuxna GAS-bärare är ovanligare (1–10 %) (2,7,20).

I slutna miljöer (familjen, förskolan) eller i longitudinella studier är prevalensen/incidensen av bärarskap högre (20–50 %) (1,2,5). Bärarskap vid GAS-faryngotonsillit inom familjen visades i en tidigare svensk studie i 49 % hos förskolebarn, 35 % hos skolbarn och 16 % hos vuxna personer (21). Bärarskap hos barnhemsbarn fyra till sex år var också betydligt vanligare (50 %) än hos skolbarn i samma åldrar (12 %), som inte levde i slutna miljö (16). Under streptokockutbrott i svenska förskolor under 1980-talet kunde förekomsten av GAS (med eller utan symtom) vara över 60 %, varav 30 % fortsatte att vara bärare efter en månad (22).

Personer med GAS i svalget kan förbli bärare under lång tid (22). Bärarskap, då barn har samma *emm*-typ (M-protein gensekvenstypning) av GAS varar i genomsnitt i elva veckor men kan kvarstå i flera år. Många har flera perioder av bärarskap under åren och skiftar då ofta *emm*-typ (3,5).

Tabell I. Prevalens av asymtomatiskt bärarskap av grupp A-streptokocker i en metaanalys omfattande 18 studier publicerade under åren 1971–2005 (6) och i studier publicerade under 2000-talet, som inte ingår i denna (7–17).

Författare	Publicering årtal	Ålders- grupp	Antal	Land	Upptagnings- område	Prevalens %
Abdissa et al. (10)	2011	6–14	937	Etiopien	Skolor	10
Shaikh et al. (6) metaanalys	2010	0,5–18 < 5	8 668 1 036	18 studier 4 studier	Inga slutna grupper	12 4
Sha et al. (11)	2010	9–12	478	Kina	Skolor	11
Erdem et al. (12)	2010	10–17	1 061	Hawai + Samoa	Skolor	3–13
Tartof et al. (13)	2010	3–15	2 194	Brasilien	Klinik	8
Dumre et al. (14)	2009	5–15	350	Nepal	Skolor	11
Steer et al. (15)	2009	5–14	685	Fidji	Skolor	6
Sevinc et al. (16)	2008	1–6	1 893	Turkiet sommar och höst	Förskolor	1 4
Magnusdottir et al. (17)	2008	6–17 6–12 13–17	270	Island	Skolor	22 28 11
Danchin et al. (2)	2007	1–18 > 18	853	Australien (longitudinell) sommar–vinter		8–16 2–2
Lloyd et al. (18)	2006	5–17	1 102	Indien	Skolor	8
Martin et al. (5)	2004	5–15	125	USA (longitudinell)	Skolor	16
Durmaz et al. (19)	2003	4–13	800	Turkiet	Skolor	13
Zwart et al. (20)	2000	4–14 15–44	184 510	Nederländerna	Klinik	30 7

Orsaker till bärarskap

Redan under den preantibiotiska eran finns asymtomatiskt bärarskap beskrivet hos barn. En hel del barn tycks förvärva GAS i nasofarynx eller orofarynx utan att bli sjuka och utan att få ett antikroppssvar – de blir endast kontaminerade – medan en mindre andel (5 %) kan uppvisa antikroppssvar vid symtomfri GAS-förekomst vilket betyder subklinisk infektion (3,5). Hur och varför vissa barn införlivar GAS som del i normalfloran är fortfarande till stora delar okänt. En orsak till bärarskap är kvarstående GAS-förekomst utan symtom efter antibiotikabehandling, som har rapporterats med stigande frekvens (12–25 %) sedan 1970-talet (1). Penicillinbehandling ger fler bärare (12–14 %) än behandling med cefalosporiner eller klindamycin (4 %) (1).

Hypoteserna om kvarstående GAS-bärarskap, liksom vid kliniska recidiv, efter antibiotikabehandling finns listade i Tabell II. Många av studierna saknar tillräcklig vetenskaplig evidens som stöder dessa hypoteser och fler studier krävs för att bättre förstå mekanismerna bakom bakteriell terapivikt och kroniskt bärarskap (1,4).

Potentiella risker med bärarskap

Det råder fortfarande oenighet om betydelsen av bärarskap. Bärare tycks ha låg risk för att smitta andra med GAS (4,22,26) då flera tidigare studier har visat att bärare sällan orsakar nya fall av GAS-infektioner och att det i så fall är

vanligast i början av bärarskapet, då virulensen av GAS efter hand avtar. Sjuka individer ger upphov till fler bärare än nya kliniska fall (3:2), men många bärare ger inte upphov till fler sjuka (2,21).

Bärare infekterar andra familjemedlemmar endast 9 % av tiden jämfört med 25 % av tiden för dem som har en pågående GAS-infektion (1,4). Bärarskap innebär inte heller någon risk för invasiva GAS-infektioner eller för reumatisk feber (1,26).

Utredning och behandling av asymtomatiska/kroniska streptokockbärare

Asymtomatiska/kroniska streptokockbärare behöver vanligtvis inte identifieras, än mindre behandlas (1,5,25,26). Därför är testning onödig om kliniska symtom tyder på virusinfektion (4,25).

Bärarskap av en GAS-serotyp utesluter inte infektion av en annan, därför ska odling/snabbtest ske vid misstänkt ny GAS-tonsillit (5).

Antibiotikabehandling av GAS-bärare rekommenderas vid recidiverande GAS-infektioner inom familjen (> 1 recidiv) (24,25), eller vid nära kontakt med någon som har akut reumatisk feber eller post-glomerulonefrit eller om man vid utbrott identifierar bärare som arbetar i vissa miljöer, t.ex. på sjukhus eller vårdhem (1,26). Endast bärare under det initiala interventionskedet bör behandlas. Kroniska bärare

Tabell II. Tänkbara orsaker till bärarskap av *Streptococcus pyogenes* (samt recidiv) efter antibiotikabehandling.

Bakteriell terapivikt	Recidiv
Bristande compliance (1)	Avsaknad av alfa-streptokocker (1)
För kort behandlingstid (1)	Pingpong-infektion pga. smitta från omgivningen (1)
Betalaktamasbildning (1)	
Penicillinintolerans (1)	
Intracellulär växt (1)	
Biofilmsbildning (23)	
Dålig antibiotikapenetrations till tonsillvävnad (1)	
Internalisering som ger intracellulärt skydd (23,24)	
Värdfaktorer (bärrarfentyp) (1,5)	

med recidiverande infektioner föreslås få antibiotikabehandling först efter 48 timmar, så att de hinner bygga upp ett immunsvär (1). Vid behandling av bärarskap är cefalosporiner och klindamycin mer effektiva än penicillin peroralt (1,4).

Smittspridning

GAS har hög smittsamhet och sprids huvudsakligen vid nära kontakt mellan människor genom droppsmitta (saliv, snuva) eller direktkontakt med saliv, snuva eller hud från en GAS-inficerad person, men det kan även ske via föremål eller i sällsynta fall livsmedel. Inkubationstiden för att utveckla GAS-faryngotonsillit är kort (två till fem dagar). Man har i tidigare studier visat att smittspridningen av bakterien mellan individer underlättas av vissa faktorer, till exempel låg ålder hos de smittade, avståndet mellan personerna, hur länge man vistas tillsammans och om bakterierna finns i såväl näsa som svalg (22). Risken att bli bärare alternativt att insjukna i GAS-faryngotonsillit är relaterad till bakterieväxten, då individer med höga bakterietal i näsan eller svalget smittar mer och då bärare har visats ha ett klart mindre antal bakterier i saliven eller svalget (20,22) än de med kliniska symtom. Värdfaktorer kan också spela roll (1).

Inom familjen

Äldre studier har visat att familjespridning av GAS är vanligt (33–79 %), varav en fjärdedel också får symtom och att syskon till barn med GAS-faryngotonsillit utvecklar en infektion i 25–50 % medan endast 4–8 % av föräldrarna gör det. Barn smittas dubbelt så ofta som vuxna och är också den största smittkällan i familjen, även om några studier visat att åldern på indexfallet inte har betydelse (21,22).

Dessa resultat har bekräftats i två nyare studier där man fann ett, eller ofta flera, sekundärfall av infektion med samma bakteriestammar i 17–27 % av hushållen (2,27). Av dem som smittades av GAS fick 40 % kliniska symtom med positiv serologi medan 60 % endast blev bärare (2). Smittspridningen med kliniska symtom var större i familjer med barn under 16 år och många (över fyra) medlemmar (27), och var vanligast hos barn fem till tolv år, men även barn under fem år insjuk-

nade i 20 %. Risken att smittas inom familjen var 1,8 gånger högre än ute i samhället. De sekundära fallen diagnostiserades i genomsnitt åtta dagar efter indexfallet (2).

Sekundär spridning av invasiv GAS-infektion inom familjen är mycket sällsynt men har beskrivits (28). Ingen studie har någonsin funnit att GAS-stammar som ger invasiv sjukdom är mer smittsamma än andra stammar.

Vid förskolevistelse

Äldre studier om GAS-förekomst från förskolor i Sverige har visat att vid utbrott kunde GAS påvisas i svalget hos 18–80 % vid odling och 33–50 % av barnen insjuknade (22). Syskon och föräldrar till infekterade barn smittades oftare (36 % respektive 23 %) medan personal endast insjuknade till 8 % (29).

Utbrott av invasiv GAS-infektion (TSS) i förskolemiljö är oerhört sällsynt men har nyligen rapporterats. Ingen personal eller familjekontakt hade samma klon varför smittan skedde i förskolemiljön, troligen via luftburen sekretion eller föremål (30).

Inom äldreomsorgen

De flesta studier från äldreomsorgen angående smittspridning är baserade på invasiva GAS-infektioner. I en review-artikel (31) rapporteras att bland vårdtagarna är bärarfrekvensen 0–34 %, bland vårdpersonal endast 2–9 %. Nära kontakt mellan patienterna ökar risken för smitta. Personalen kan smitta vid nära kontakt under badning och skötsel av hudsår, och de viktigaste strategierna är noggrann handhygien. Kunskap och förståelse för hygienrutiner varierar och värdet av dem diskuteras (31).

Via föremål eller sällskapsdjur

Kontaminerade föremål av GAS kan troligen ge upphov till sjukdom om föremålen är fuktiga. Däremot är smittriskerna från torra föremål försumbar (22). Det är troligt att barn i familje- och förskolemiljö sprider GAS i svalget och näsan genom kontaminerade fuktiga föremål såsom nappar, leksaker, örngott, inte sköljda tandborstar och handdukar då

småbarn är så salivspredande (22). I inget av vårdhemsutbrotten var däremot föremål smittförande (31).

Även om det finns ett stort antal äldre anekdoter om smitta via hundar och katter och enstaka studier har rapporterat om sådana fall är sällskapsdjur mycket sällsynta reservoarer av GAS (1,22,26).

Via livsmedel

Innan man pastöriserade mjölken var mjölkburna streptokockinfektioner från mastiter hos korna vanliga men idag förekommer livsmedelsburna utbrott endast sporadiskt. Födan kan kontamineras av personer med GAS i sår på händerna eller i halsen genom direktkontakt eller genom hosta och nysningar på maten. Under 2000-talet har två stora utbrott skett i Skandinavien via kall pasta och smörgåstårter (32,33). Det är viktigt att sjukvårdspersonal, allmänheten och i synnerhet kökspersonal är medvetna om risken för GAS-smitta via maten. Livsmedelsburna utbrott upptäcks bara om man aktivt letar efter dem. Vid en ökad ansamling fall med faryngotonsillit under kort tid (två till fyra dagar), särskilt under sommaren, bör man tänka på livsmedel som orsak.

Förebyggande åtgärder/ behandling

Det har anförts att antibiotikabehandling bör ske tidigt, inom två dygn för att få bästa smittförebyggande effekt (22). Det är baserat på en studie från 50-talet (34) som visade att om antibiotikabehandling inleddes inom 48 timmar efter symtomdebut smittades 16 % och vid senare behandling insjuknade 34 % av syskonen. En annan studie fann däremot ingen skillnad i smittspridning bland syskonen vid omedelbar eller fördröjd (48 timmar) antibiotikabehandling av GAS-faryngotonsillit (35). En nyare studie (27) kunde visa att barn med kort symtomduration före behandling smittar mer inom familjen än de som har symtom under en längre tid. Trots tidig antibiotikabehandling sker således en betydande smittspridning inom familjen, vilket kan bero på att de sjukaste patienterna söker läkare tidigare och att deras bakterier också är mer virulenta och därför smittar lättare (27). Det kan tolkas som att barn med uttalade symtom på GAS-infektion bör behandlas tidigt för att minska smittspridningen, då den annars kan bli ännu högre.

I en japansk studie (36) kunde man inte påvisa färre GAS-infektioner, det vill säga mindre smitta, när syskonen till barn med GAS-faryngotonsillit fick profylaktisk penicillinbehandling jämfört med placebobehandling. Profylaktisk cefalosporinbehandling minskade dock smittspridningen men endast under de två första veckorna efter diagnosen av indexfallet (36). Därför rekommenderas inte rutinmässig antibiotikaproylax till syskon. Det finns således ingen nyare studie som klart påvisar nyttan av att behandla liberalt ur smittspridningssynpunkt.

Det är däremot viktigt att kartlägga eventuella smittkällor i barnens närmiljö vid GAS-recidiv (> 1). Förutom svalget finns andra beskrivna smittkällor som infekterade hudsår, impetigo, perianal dermatit, vulvovaginit och balanit (25).

Patienter med GAS-faryngotonsillit betraktas som smittande tills de tagit antibiotika under minst två dygn (22).

Individer med obehandlade GAS-faryngotonsilliter kan teoretiskt vara smittsamma ett par veckor (1,35) men vid ringa symtom eller efter symtomfrihet torde risken för smitta vara liten.

Då invasiva streptokockinfektioner är så sällsynta rekommenderas inte rutinmässig screening av bärarskap av GAS eller antibiotikabehandling till hushållskontakter av indexpatienter med invasiva infektioner (25,28).

Utbrott på förskolor

Inga nya studier har publicerats under 2000-talet om handläggning och hygienrutiner eller nyttan av att behandla alla streptokockbärare med antibiotika vid utbrott av GAS på förskolor, varför tidigare konsensus rekommenderas (25,37). Se Faktaruta 1.

Faktaruta 1. Handläggning av streptokockutbrott i förskolan enligt Läkemedelsverkets workshop 2001.

Utbrott av *S.pyogenes*-infektion i förskolan

Vid anhopning av fall i förskolan, det vill säga när cirka 1/3 av barnen på en avdelning har konstaterad eller misstänkt streptokockinfektion, kan en kartläggning och intervention enligt följande punkter vara motiverad:

- Verifiering av utbrottet genom tidig kontakt med ansvarig läkare/sjuksköterska och genom att några kliniska fall dokumenteras med snabbtest eller odling.
- Hygienråd till förskolan.
- Samtidig behandling av alla barn med symtom och kliniska tecken på streptokockinfektion.

För mer ingående råd hänvisas till lokala riktlinjer eller Socialstyrelsens skrift "Smitta i förskolan" som finns på Socialstyrelsens webbplats, www.sos.se.

Referenser

1. Pichichero ME, Casey JR. Systemic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:851–7.
2. Danchin M, Rogers S, Kelpie L, et al. Burden of acute sore throat and group A streptococcal pharyngitis in school-aged children and their families in Australia. *Pediatrics* 2007;120:950–7.
3. Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, et al. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenic implications. *Clin Infect Dis* 2010;50:481–90.
4. Tanz R, Shulman S. Chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:175–6.
5. Martin JM, Green M, Karen A, et al. Group A streptococci among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics* 2004;114:1212–9.
6. Shaikh N, Leonard E, Martin J. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;126:557–64.
7. Gunnarsson RK, Holm SE, Söderström M. The prevalence of beta-hemolytic streptococci in throat specimen from healthy children and adults. Implications for the clinical value of throat cultures. *Scand J Prim Health Care* 1997;15:149–55.
8. Nussinovitch M, Finkelstein Y, Amir J, et al. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in preschool children aged 3 months to 5 years. *Clin Pediatr* 1999;38:357–60.

9. Levin R, Grossman M, Jordan C, et al. Group A streptococcal infection in children younger than three years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:581-7.
10. Abdissa A, Asrat D, Kronvall G, et al. Throat carriage rate and antimicrobial susceptibility pattern of group A streptococci (GAS) in healthy Ethiopian school children. *Ethip Med J* 2011;49:125-30.
11. Sha K, Xu PR, Duo LK, et al. Prevalence of upper respiratory tract group A streptococcus carriage in school-age children from Tulufan City and Buerjin county of Xinjiang province. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010;12:616-8.
12. Erdem G, Sinclair S, Marrone T, et al. Higher rates of streptococcal colonization among children in the Pacific Rim region correlates with higher rates of group A streptococcal disease and sequelae. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:452-5.
13. Tartof S, Reis J, Andrade A, et al. Factors associated with group A Streptococcus emm type diversification in a large urban setting in Brazil: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2010;10:327-34.
14. Dumre SP, Sapkota K, Adhikari N, et al. Asymptomatic throat carriage rate and antimicrobial resistance pattern of Streptococcus pyogenes in Nepalese school children. *Kathmandu Univ Med J* 2009;7:392-6.
15. Steer AC, Jenney AW, Kado J, et al. Prospective surveillance of streptococcal sore throat in a tropical country. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:477-82.
16. Sevinc I, Enoz M. The prevalence of group A beta-hemolytic Streptococcus in healthy Turkish children in day-care centers in Ankara. *Changung Med J* 2008;31:554-8.
17. Magnusdottir BT, Johnsson JS, Kristinsson KG. Prevalence of Streptococcus pyogenes and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the pharynx of healthy children in the town of Gardabaer. *Laeknabladid* 2008;94:447-51.
18. Lloyd CA, Swarna EJ, Menon T. Pharyngeal carriage of group A streptococci in school children in Chennai. *Indian J Med Res* 2006;124:195-8.
19. Durmaz R, Durmaz B, Bayraktar M, et al. Prevalence of group A streptococcal carriers in asymptomatic children and clonal relatedness among isolates in Malatya, Turkey. *J Clin Microbiol* 2003;421:5285-7.
20. Zwart S, Ruijs J, Sachs A, et al. Beta-hemolytic streptococci isolated from acute sore-throat patients: cause or coincidence? A case-control study in general practice. *Scand J Infect Dis* 2000;32:377-84.
21. Falck G, Holm SE, Kjellander, et al. The role of household contacts in the transmission of group A streptococci. *Scand J Infect Dis* 1997;29:239-44.
22. Österlund A. Bärarskap/smittspridning av Streptococcus pyogenes (S.p). Bakgrundsdokumentation i Handläggning av faryngotonsilliter. Information från Läkemedelsverket 2001;12(7/8):61-4.
23. Sela S, Neeman R, Keller N, et al. Relationship between asymptomatic carriage of Streptococcus pyogenes and the ability of the strains to adhere to and be internalised by cultured epithelial cells. *Med Microbiol* 2000;49:499-502.
24. Roberts A, Connolly K, Kirse D, et al. Detection of group A Streptococcus in tonsils from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage. *BMC Pediatrics* 2012;12:3-10.
25. Läkemedelsverket. Handläggning av faryngotonsilliter-rekommendationer. Information från Läkemedelsverket 2001;12(7/8):44-9.
26. Bisno A, Gerber M, Gwaltney J, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.
27. Lindbaek M, Hojby E, Lermark G, et al. Predictors for spread of clinical group A streptococcal tonsillitis within the household. *Scand J Prim Health Care* 2004;22:239-43.
28. Robinson KA, Rothrock G, Phan Q, et al. Risk for severe group A streptococcal disease among patients' household contacts. *Emerg Infect Dis* 2003;9:443-7.
29. Holmström I, Nyman B, Rosengren M, et al. Outbreaks of infections with erythromycin-resistant group A streptococci in child daycare centres. *Scand J Infect Dis* 1990;22:179-85.
30. Agüero J, Ortega M, Cano M, et al. Outbreak of invasive group A streptococcal disease among children attending a day-care center. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:602-4.
31. Jordan HT, Richards CL, Burton DC, et al. Group A streptococcal disease in long-term care facilities: descriptive epidemiology and potential control measures. *Clin Infect Dis* 2007;45:742-52.
32. Asteberg I, Andersson Y, Dotevall L, et al. A food-borne streptococcal sore throat outbreak in a small community. *Scand J Infect Dis* 2006;38:988-94.
33. Falkenhorst G, Bagdonaite J, Lisby M, et al. Outbreak of group A streptococcal throat infection: don't forget to ask about food. *Epidem Infect* 2008;136:1165-71.
34. Breese BB, Disney FA. Factors influencing the spread of beta hemolytic streptococcal infections within the family group. *Pediatrics* 1956;17:834-8.
35. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:635-43.
36. Kikuta H, Shibata M, Nakata S, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for intrafamilial transmission of group A beta-hemolytic streptococci. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:139-41.
37. Socialstyrelsen. Smitta i förskolan 2008. www.socialstyrelsen.se.

Om faryngotonsillit hos barn

Mattias Eknefelt

Sammanfattning

Faryngotonsillit är vanligast i åldersgruppen 4–15 år. Virusorsakade infektioner dominerar och är vanligare ju yngre barnet är. Asymtomatiskt bärarskap av streptokocker ökar gradvis under de första levnadsåren och har en prevalens på upp till 20–25 % vid fyra till fem års ålder och avtar därefter något fram till 15 års ålder. Risken för överdiagnostik och överbehandling med antibiotika är därför påtaglig hos barn i förskoleåldern. Bärarskap medför låg smittsamhet och utgör inte någon stor risk för klinisk sjukdom, vare sig för barnet självt eller för omgivningen. Symtomatisk behandling med paracetamol eller ibuprofen är säker och bör utgöra förstahandsvalet. Tillgängliga diagnostiska algoritmer för streptokockorsakad faryngotonsillit är validerade från tre års ålder. Det existerar dock få randomiserade placebokontrollerade studier beträffande antibiotikabehandling av faryngotonsillit hos barn, men möjligen finns en viss positiv effekt beträffande symtomlindring hos barn med verifierad GAS-infektion, där symtomen är uttalade (Centor/McIsaac 3–4) och behandling sätts in tidigt i förloppet. Misstanke om streptokockorsakad infektion bör alltid verifieras med svalgprov, eftersom även Centor/McIsaac 4 i en tredjedel är odlingsnegativ. Det finns inte någon anledning att ta svalgprov vid lindrig infektion (Centor/McIsaac 0–2). Analys av LPK eller akuta fasreaktanter tillför ingenting till diagnostiken och ska inte förekomma som screeningmetod. Risken för komplikationer är mycket liten och motiverar i sig ej antibiotikabehandling. Bärarskap bör ej antibiotikabehandlas. Risken för biverkningar och dålig följsamhet bör alltid värderas mot den eventuella nyttan av behandlingen. Förstahandsval i de fall antibiotika bedöms motiverat är fenoximetylpenicillin (PcV) 12,5 mg/kg × 3 i tio dagar.

Inledning

Inflammerade tonsiller och svalg förekommer i alla åldrar, men barn yngre än tre år har många gånger en atypisk klinisk bild och anamnes på subjektiva symtom, framför allt halsont, saknas ofta (1). Centorkriterierna, som länge utgjort den grundläggande algoritmen för diagnostik och behandling, utgår ifrån just halsont och är därmed svåra att tillämpa på små barn (2). Matningssvårigheter, vilket också är vanligt hos småbarn med luftvägsinfektioner, beror erfarenhetsmässigt sällan på halsont, utan är mer ett uttryck för nedsatt aptit på grund av feber och allmänpåverkan. Samtidigt är barn i stor utsträckning bärare av streptokocker i halsen, vilket innebär att svalgprov taget utan strikt indikation medför en betydande risk för överdiagnostik och onödig antibiotikabehandling. En särskild omständighet hos barn är också att undersökning, provtagning och behandling i sig sällan upplevs som något positivt, varför de samlade sjukvårdsinsatserna inte sällan riskerar att bli en större påfrestning för barnet än själva infektionen. Av den anledningen finns det i än högre grad hos barn skäl att reflektera över handläggning och behandling, då infektionen är lindrig och indikationen för antibiotika är relativ.

Epidemiologi

Symtomgivande faryngotonsillit är vanligast i åldersgruppen 5–14 år och förekommer främst under vinterhalvåret. Smittspridningen sker via direktkontakt (1). Asymtomatiskt bärarskap av β -hemolytiska streptokocker hos barn är också vanligt. Detta definieras vanligtvis som en förekomst av streptokocker i svalget utan tecken på samtidigt immunologiskt svar. Bärarskap medför därmed ingen ökad risk för immunologiska komplikationer, och dessutom en låg risk för smittspridning (3,4). Ett flertal studier från olika delar av världen visar en tämligen samstämmig bild med en bärar-

frekvens på 5–25 %, där förekomsten ökar successivt de första levnadsåren för att nå en topp kring fyra till fem års ålder (5,6). Hos barn i barnomsorg och under vinterhalvåret tenderar bärarfrekvensen att vara något högre (5). Hos symptomfria barn i nära omgivning till ett indexfall med streptokockinfektion kan bärarfrekvensen vara ända upp till 50 % (7). En slutsats av detta är att streptokockepidemier oftare ger upphov till symptomfria bärare i omgivningen, snarare än tvärtom. Konsekvensen blir därmed att det lönar sig dåligt med en frikostig användning av antibiotika vid utbrott av streptokockorsakade infektioner på förskolor och vid så kallade ping-pong-infektioner i familjer.

Etiologi

Det finns få studier där man brett och förutsättningslöst analyserat förekomsten av olika patogener vid halsinfektioner hos barn. I majoriteten av studierna analyseras förekomsten av bakterier, framför allt streptokocker, utan att man letar efter virus. Luftvägsvirus, såsom adenovirus, coxsackie A-virus, influensavirus och parainfluensavirus dominerar dock som orsak till faryngotonsillit, i synnerhet hos yngre barn (1,8,9). I flera studier anges andelen infektioner orsakade av β -hemolyserande *Streptococcus pyogenes* grupp A (GAS) till cirka en tredjedel (4,8). I likhet med andra typer av luftvägsinfektioner hos barn förekommer även blandinfektioner med mer än en bakterie eller kombinationer av olika virus och bakterier (4,10). Då bärarfrekvensen av GAS samtidigt är betydande finns därför en risk att andelen sant GAS-orsakade infektioner överskattas. I en nyligen publicerad prospektiv barnstudie utgjorde GAS 1 % av alla fynd (10). Även andra β -hemolyserande streptokocker, såsom grupp C och G, kan orsaka faryngotonsillit, men är ovanligare, och medför mindre risk för komplikationer (4,8). Andra mer sällsynta patogener är *Mycoplasma pneumoniae*,

Chlamydia pneumoniae, *Arcanobacterium haemolyticum* och *Fusobacterium necrophorum*, som grovt räknat vardera utgör några enstaka procent (8,9).

Symtom

Faryngotonsillit innebär en inflammation i svalgregionen med rodnad och/eller svullnad i farynx och/eller tonsiller, med eller utan beläggningar. Dessutom föreligger vanligtvis halsont eller sväljningssmärter, samt feber. Detta kan förekomma med eller utan andra samtidiga symtom på luftvägsinfektion. Då syftet med läkarundersökningen under lång tid varit att hitta streptokockorsakad faryngotonsillit är följaktligen en stor del av litteraturen inriktad på att ringa in de symtom som är förknippade just med denna etiologi. Det finns inga symtom som är klart utslagsgivande för streptokockorsakad faryngotonsillit, men samtidig förekomst av scarlatiniformt utslag, gompetekier, beläggningar och ömmande lymfkörtlar på halsen visar bäst överensstämmelse med streptokockorsakad sjukdom i en barnpopulation. Samtidig förekomst av ögoninflammation, snuva och hosta talar å andra sida starkt för virusorsakad sjukdom (11).

Diagnostik

Diagnosen faryngotonsillit är rent klinisk och baseras på anamnes och undersökningsfynd enligt ovan. I praktiken har dock diagnostiken under lång tid varit inriktad på att identifiera bakteriellt orsakad faryngotonsillit, framför allt GAS-orsakad, i syfte att antibiotikabehandla denna och samtidigt undvika antibiotika när den är virusorsakad.

Centorkriterierna från 1981 har länge utgjort grunden för att i en klinisk situation försöka identifiera de patienter som har störst nytta av antibiotika (2). Dessa baseras dock huvudsakligen på ett vuxet patientmaterial. 1998–2004 publicerades dock flera studier där Centorkriterierna validerades även i en barnpopulation, från tre års ålder, och brukar då benämnas McIsaac-kriterierna, efter upphovsmannen (12,13). Den grundläggande skillnaden jämfört med tidigare är att man lagt till ett ålderskriterium. Maxpoäng är dock fortfarande fyra (Tabell I). En helt nypublicerad amerikansk studie på ett mycket stort antal barn har ytterligare validerat dessa kriterier (14). I den sammanställningen, liksom i de tidigare studierna finns ett klart samband mellan antal uppfyllda kriterier och förekomst av GAS (Tabell II). De åldersjusterade McIsaac-kriterierna tar dock ej hänsyn till bärarfrekvensen i motsvarande åldersgrupper och en studie har visat att endast 54 % av patienterna med aktuella infektionstecken och GAS-positiv svalgodling har tecken på immunologisk reaktion, varför andelen sant GAS-orsakade infektioner sannolikt överskattas (15).

Flera konsensusdokument baserar beslutsfattandet på Centor/McIsaac-kriterierna, men drar olika slutsatser beträffande vilken sjukdomsgrad som bör föranleda vidare provtagning beträffande etiologin (4,9,16). Det senaste publicerade konsensusdokumentet från The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) föreslår att man överväger provtagning med snabbtest då patienten uppfyller tre till fyra kriterier (4).

De flesta författare är numera eniga om att snabbtest för

diagnostik av GAS har tillräckliga prestanda för att ersätta svalgodling som primärt diagnostiskt instrument (4). Man ska dock vara medveten om att snabbtestets känslighet ökar ju mer uttalade symtomen är, så kallad spectrum bias (1). Fortfarande råder en viss oenighet om huruvida man bör komplettera utredningen med en svalgodling i de fall misstanken om bakteriellt orsakad sjukdom är hög, trots negativt snabbtest (4,9,16). Det är dock framför allt väsentligt för tillförlitligheten att provtagning sker på rätt sätt och av van personal. En svensk registerstudie visade att patienter med positivt snabbtest i mycket hög utsträckning (> 90 %) förskrivs antibiotika och därför är det också väsentligt att indikationen för eventuell antibiotikabehandling klarläggs redan innan provet tas (17). Det är också viktigt att snabbtestet inte används som ett screeningprov.

Blodprover, LPK, SR eller CRP, tillför ingenting i diagnostiken av faryngotonsillit, varken för att ställa själva diagnosen eller för att avgöra etiologin (4,18).

Tabell I. McIsaac-kriterierna.

Kriterium	Poäng
Temperatur > 38 °C	1
Ingen hosta	1
Ömmande lymfkörtlar i käkvinklarna	1
Svullnad eller beläggning av tonsillerna	1
Ålder 3–14 år	1
Ålder 14–44 år	0
Ålder ≥ 45 år	-1

Tabell II. Korrelation mellan kliniska kriterier och förekomst av GAS hos barn 3–14 år.

Centor/McIsaackriterier	Sannolikhet för GAS (%)
0	17
1	23
2	34
3	50
4	68

Behandling

I likhet med de flesta andra luftvägsinfektioner utgörs den grundläggande behandlingen av symtomlindring. Beträffande faryngotonsillit är det framför allt smärta och feber som orsakar sjukligheten. Sekundärt till detta är det hos barn vanligt med nedsatt aptit och dåligt vätskeintag. Behandling med analgetika/antiflogistika är väl dokumenterad hos barn och både paracetamol och ibuprofen är inom rekommenderade dosintervall väl tolererade och säkra läkemedel (19,20). För adekvat effekt bör man eftersträva en dos på 12–15 mg/kg fyra gånger per dygn för paracetamol och 5–10 mg/kg tre gånger per dygn för ibuprofen (19,20).

På många håll i världen är fortfarande risken för streptokockrelaterade immunologiska komplikationer, reumatisk feber och glomerulonefrit, det huvudsakliga skälet till att behandla faryngotonsillit hos barn med antibiotika. Medan det är väl dokumenterat att reumatisk feber kan förebyggas med antibiotikabehandling, är detta ej visat för glomerulonefrit (21). Reumatisk feber har under många år dock successivt blivit alltmer sällsynt i de industrialiserade delarna av världen (16). Denna indikation har därför fått minskande betydelse och redan då de hittillsvarande svenska riktlinjerna skrevs 2001 slogs det fast att risken för komplikationer i sig inte motiverar behandling med antibiotika. Liknande slutsatser har man dragit i flera andra europeiska konsensusdokument, senast i ESCMID:s guidelines (4). Trots att risken för allvarliga komplikationer är liten även i Nordamerika har man där hittills ändå valt att stå fast vid rekommendationerna att behandla alla diagnostiserade fall av GAS-orsakad faryngotonsillit med antibiotika (9).

Beträffande andra, mindre allvarliga, men kliniskt betydelsefulla komplikationer, såsom otit, sinuit och peritonsillit är data motsägelsefulla angående den eventuella nyttan av antibiotika för att förebygga dessa (21–23). Då både peritonsillit och sinuit är relativt ovanligt hos barn före tonåren blir patientmaterialet ofta för litet för att säkra slutsatser ska kunna dras. Av samma anledning står antalet barn som skulle behöva behandlas för att förebygga en peritonsillit därför inte heller i relation till den eventuella vinsten (4).

Det andra skälet att antibiotikabehandla faryngotonsillit är att lindra symtomen och förkorta sjukdomsdurationen. Om indikationen att förebygga komplikationer är inaktuell blir denna aspekt istället helt avgörande för användningen av Centor/McIsaac-kriterierna. I en Cochranerapport fann man mindre symptom dag tre i den antibiotikabehandlade gruppen, jämfört med placebo (21). Få randomiserade placebokontrollerade studier är dock utförda på barnpopulationer, och i Cochranerapporten var bara 0,5 % av alla patienterna barn under 13 år. En amerikansk studie från 1985, utförd på en privat barnläkarmottagning, med patienter i åldersspannet 2–20 år, visade en avsevärt mycket bättre effekt på objektiva och subjektiva symptom med antibiotika (PcV eller cefadroxil) än med placebo. I denna studie var 75 % av patienterna odlingspositiva för GAS och inklusionskriterierna motsvarade tre till fyra Centorkriterier. Uppföljningen skedde efter 18–24 timmar och hos 80 % av patienterna inleddes dessutom antibiotikabehandlingen inom 24 timmar från insjuknandet (24). Denna studie har dock kritiserats för undermålig placebo (druvjuice). Två andra amerikanska studier omfattade patienter i åldrarna 4–29 år, respektive 4–18 år (25,26). I dessa studier fick patienterna symptomlindrande behandling med paracetamol eller acetylsalicylsyra. Ena hälften randomiserades dessutom till omedelbar behandling med PcV och andra hälften fick placebo de två första dygnen. Efter 48 timmar visade den ena studien

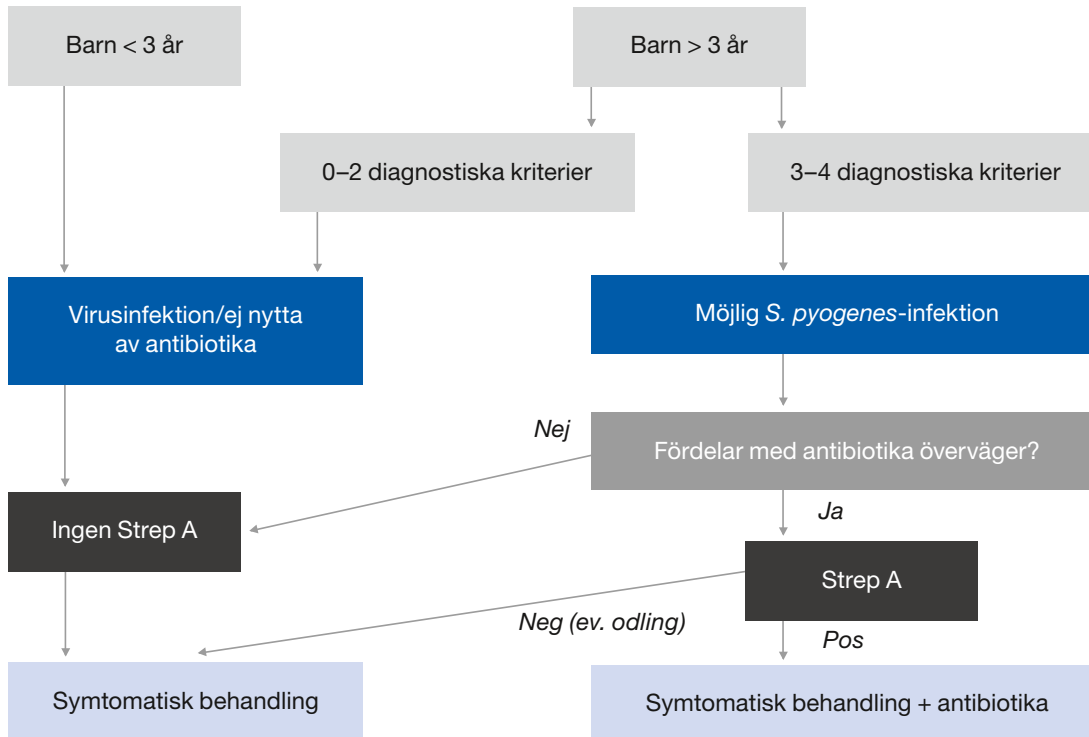
20 % mindre halsont, medan den andra visade förbättring av både feber och subjektivt upplevda symptom i behandlingsgruppen. Å andra sidan fann man i den senare studien en ökad risk för recidiv hos dem som fick omedelbar behandling (26). Slutsatsen av dessa tre studier är således att GAS-positiva patienter med uttalad sjukdomsbild kan få viss symptomlindring inom ett par dygn, under förutsättning att antibiotikabehandling påbörjas tidigt i förloppet, men priset är ökad risk för biverkningar och recidiv. En holländsk studie är den enda publicerade med ett renodlat barnmaterial och jämförelse med placebo under hela behandlingsperioden. Denna hade tre grupper – den första med placebo i sju dagar, den andra med penicillin i sju dagar och den tredje med penicillin i tre dagar följt av placebo i fyra dagar. Inklusionskriterierna var ålder 4–15 år och symptom på minst två av Centorkriterierna under högst en veckas tid. Resultaten visade ingen signifikant skillnad beträffande någon av mätvariablerna symptomduration, förbrukning av analgetika och tid till återgång i skola/förskola. Inte heller fann man någon skillnad mellan grupperna i förekomsten av luftvägsinfektioner eller halsont under uppföljningsperioden på sex månader efter behandling (23). En av de nyss refererade amerikanska studierna visade att det inte resulterar i fler sekundärfall i barnets familj om man avvaktar med antibiotika (26). Detta indikerar att man inte heller ur smittskyddsperspektiv har mycket att vinna på antibiotikabehandling, vilket annars ibland har anförts som ett argument.

Flera kostnadseffektivitetsstudier för behandling av faryngotonsillit hos barn har utförts. En amerikansk studie visar att ingen antibiotikabehandling medför minst hälsoförlust för barnet och minst kostnader för sjukvården, men är förknippad med större samhällskostnader, då föräldrar antas behöva vara hemma längre tid från jobbet (27). En spansk studie slår fast att strategin i form av klinisk bedömning i kombination med användning av snabbtest är mest kostnadseffektiv, men här har man inte analyserat något alternativ helt utan antibiotika (28).

Beträffande val av antibiotika finns flera studier som tyder på en bättre effekt av cefalosporiner än av penicillin, men de flesta författare är överens om att denna vinst inte står i proportion till de ökade kostnaderna och den större ekologiska påverkan en cefalosporin medför (29). En Cochranerapport visade att korttidsbehandling under tre till sex dagar var lika effektiv och gav bättre följsamhet, men medförde fler biverkningar jämfört med standardbehandlingen med penicillin i tio dagar (30). Denna studie omfattade dock olika typer av antibiotika, varför det är svårt att dra några säkra slutsatser. Tidigare rekommendationer om tio dagars behandling kvarstår därför tills vidare (4,9).

Halsont hos barn.
Diagnostiska kriterier (för barn > 3 år enligt Centor/McIsaac)

1. Feber > 38,0 °C
2. Svullna ömmande lymfkörtlar i käkvinklarna
3. Ingen hosta
4. Förstoring eller beläggning av tonsillerna
5. Ålder 3–14 år


Referenser

1. Shulman ST, Tanz RR, Group A streptococcal pharyngitis and immune-mediated complications: from diagnosis to management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:137–50.
2. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1:239–46.
3. Tanz RR, Shulman ST. Chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:175–6.
4. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 1):1–28.
5. Gunnarsson RK, Holm SE, Söderström M. The prevalence of beta-haemolytic streptococci in throat specimens from healthy children and adults. Implications for the clinical value of throat cultures. *Scand J Prim Health Care* 1997;15:149–55.
6. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: A meta-analysis. *Pediatrics* 2010;126:557–64.
7. Morita JY, Kahn E, Thompson T, et al. Impact of azithromycin on oropharyngeal carriage of group A Streptococcus and nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:41–6.
8. Putto A. Febrile exudative tonsillitis: Viral or streptococcal? *Pediatrics* 1987;80:6–12.
9. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2002;35:113–25.
10. Hsieh TH, Chen PY, Huang FL, et al. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:328–32.
11. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of Streptococcal pharyngitis in children: A systematic review. *J Pediatr* 2012;160:487–93.
12. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, et al. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Can Med Assoc J* 1998;158:75–83.
13. McIsaac RM, Kellner JD, Aufricht P, et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004;291:1587–95.
14. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med* 2012 May 7 [Epub ahead of print].

15. Nussinovitch M, Finkelstein Y, Amir J, et al. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in preschool children aged 3 months to 5 years. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38:357–60.
16. Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, et al. Update on the management of acute pharyngitis in children. *Ital J Pediatr* 2011;37:10–6.
17. Neumark T, Brudin L, Mölstad S. Use of rapid diagnostic tests and choice of antibiotics in respiratory tract infections in primary health-care – A 6-y follow-up study. *Scand J Infect Dis* 2010;42:90–6.
18. Putto A, Meurman O, Ruuskanen O. C-reactive protein in the differentiation of adenoviral, Epstein-Barr viral and streptococcal tonsillitis in children. *Eur J Pediatr* 1986;145:204–6.
19. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:521–6.
20. Ruperto N, Carozzino L, Jamone R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paracetamol and ketoprofen lysine salt for pain control in children with pharyngotonsillitis cared by family pediatricians. *Ital J Pediatr* 2011;37:48–54.
21. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4: CD000023.
22. Dunn N, Lane D, Everitt H, et al. Use of antibiotics for sore throat and incidence of quinsy. *Br J Gen Pract* 2007;57:45–9.
23. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, et al. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *Br Med J* 2003;327:1324.
24. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, et al. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;106:870–5.
25. Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1988;113:1089–94.
26. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:635–43.
27. Van Howe RS, Kusnier LP 2nd. Diagnosis and management of pharyngitis in a pediatric population based on cost-effectiveness and projected health outcomes. *Pediatrics* 2006;117:609–19.
28. Giraldez-Garcia C, Beltran R, Gallegos-Braun JF, et al. Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Pediatr* 2011;170:1059–67.
29. Bisno AL. Are cephalosporins superior to penicillin for treatment of acute streptococcal pharyngitis? *Clin Infect Dis* 2004;38:1535–7.
30. Altamimi S, Khalil A, Khalawi KA, et al. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD004872.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2012 finns på
www.lakemedelsverket.se



Mikrobiologisk och klinisk diagnostik

Martin Sundqvist, Christian G Giske, Kristian Roos

Sammanfattning

Grupp A-streptokocker är fortfarande det klart vanligaste bakteriella agens som orsakar faryngotonsillit. Övriga fall brukar förklaras av andra betahemolytiska streptokocker och luftvägsvirus. Vid Halsböld och/eller lårdragna symtom bör man överväga andra orsaker till patientens symtom och vid mikrobiologisk diagnostik tydligt ange vilken frågeställning man har för att optimal diagnostik ska kunna utföras. Normal svalgödling påvisar betahemolytiska streptokocker, men för att påvisa *F. necrophorum* krävs förlängd odling, alternativt PCR-baserad metodik. Arbetet med att etablera ett nedre gränsvärde för att kunna skilja mellan infektion och asymtomatiskt bärarskap för såväl grupp A-streptokocker som andra bakterier har inte lett till någon konsensus, men ett samband mellan antalet kolonier (alternativt DNA-mängd) och sannolikheten för infektion finns sannolikt, under förutsättning att provet är representativt och att transporten till laboratoriet har gått korrekt till. Provtagning med flockad pinne är sannolikt bättre än traditionell odlingspinne. Transport i både flytande och fast transportmedium fungerar bra. Då de bakterier som kan orsaka tonsillit i perioder kan förekomma i den normala floran i svalget så baseras vår kunskap om etiologi mycket på relationen mellan symtomkomplex och bakteriologiska fynd. Molekylärbio-logisk teknik kommer sannolikt att kunna påvisa nya sådana samband under de kommande åren. Flera immunkromatografiska test finns att tillgå för patientnära diagnostik och prestanda för dessa metoder är hög, förutom i de fall där det finns låga bakteriental. Det har hittills inte utvecklats kommersiella PCR-assays för streptokockdiagnostik, men in house-assays har visat god prestanda.

Etiologi

Traditionellt har man i olika studier avseende tonsillit fokuserat på förekomst av en eller några patogener. Under senare år har det dock dykt upp allt fler studier som uppmärksammar polymikrobiella orsaker till olika typer av infektioner och man kan sannolikt förvänta sig att det under kommande år kommer att dyka upp fler studier som visar på betydelsen av specifika kombinationer av olika virus och bakterier som kan associeras till tonsillit/ont i halsen. Nedanstående genomgång försöker ge en bild av vad som idag diskuteras som orsak till tonsillit och några av de komplikationer som finns beskrivna i litteraturen.

Munhålan och svalget är normalt koloniserade med bakterier. De senaste årens utveckling av molekylärbio-logiska tekniker har kunnat påvisa mer än 500 bakteriearter/fylo-typer i munhålan varav cirka hälften inte tidigare kunnat odlas fram (1). Tonsillerna hos friska individer har en bakterieflora (undersökt med molekylär teknik) som varierar stort mellan olika individer. Hos de flesta individer dominerar *Streptococcus mitis* och *Gemella* spp., medan *Neisseria* spp. och olika anaeroba bakterier som *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp. med flera finns i mindre mängd hos vissa individer (1). Beroende på epidemiologisk situation ingår även *Streptococcus pyogenes* (2), *Neisseria meningitidis* (3) och andra potentiellt patogena bakterier i svalgfloran.

Bakterier som orsak till tonsillit

I litteraturen är det betahemolytiska streptokocker (grupp A, C och G) som helt dominerar som bakteriell orsak till tonsillit. Under senare år har även *F. necrophorum* nämnts som en möjlig tonsillitpatogen. Andra bakterier som mer sällan orsakar tonsillit innefattar *Arcanobacterium haemolyticum* (4), kombinationen av spiroketer och fusiforma bakterier som 1894 av Plaut och Vincent beskrevs associerad med ensidig nekrotiserande tonsillit (Vincents angina),

Neisseria gonorrhoeae (5) och *Corynebacterium diphtheriae* (6). Även atypiska bakterier som *Mycoplasma pneumoniae* och *Chlamydia pneumoniae* (7) har på senare år lyfts fram som orsak till faryngotonsillit. Totalt sett bidrar dock dessa till en mindre del av tonsilliterna/faryngiterna även om man kan anta att deras roll möjligen kan vara större i en epidemisk situation.

Virus som orsak till tonsillit

Epstein Barr-virus (EBV) och adenovirus är de virus som oftast associeras med tonsillit. Diagnosen ställs vanligen utifrån typisk klinik och EBV-diagnosen kan verifieras med snabbtest, serologiska tester och även PCR-metoder för påvisning av EBV-DNA (8). Den virala etiologin vid tonsillit är annars bristfälligt studerad, särskilt hos äldre barn och vuxna. Under senare år har påvisning av ett stort antal virus med molekylärbio-logiska metoder blivit standard på större mikrobiologiska laboratorier (9). I genomgången inför detta arbete har vi trots detta inte hittat någon studie som med multiplex luftvägsvirus-PCR tittat på etiologin vid tonsillit. Äldre studier har dock kunnat påvisa att även enterovirus kan vara associerade med tonsillit och att cytomegalovirus kan ge en mild tonsillitbild även om andra symtom ofta överskuggar halsbesvären.

Streptococcus pyogenes (GAS)

Streptococcus pyogenes är en betahemolytisk streptokock som förutom tonsillit också orsakar rosfeber och tillstånd som nekrotiserande fasciit och sepsis med hög mortalitet och risk för sequelae (10). Hos skolbarn och unga vuxna rapporteras upp till 50 % av tonsilliterna bero på GAS men det är viktigt att vid diagnossättning ha med sig att 10–20 % av svenska skolbarn under vinterhalvåret har rapporterats bära GAS i svalget (11). Hos unga vuxna har dock betydligt lägre bärarskap rapporterats (2,3 %) och hos vuxna över 45 år är

asymtomatiskt bärarskap ovanligt (0,6 %) (12). I denna grupp kommer därför ett fynd av GAS vid svalgodling tillsammans med typiska kliniska symtom ge fyndet ett högre prediktivt värde än i yngre åldrar. Resistens mot penicilliner finns än så länge inte beskriven hos GAS. Baserat på cirka 130 isolat från svalgodlingar (2011–2012) från Avdelningen för Klinisk mikrobiologi Växjö/Karlskrona var resistensen mot erytromycin 0,4 %, klindamycin 0,4 % och tetracyklin/doxycyklin 6 %. Motsvarande nationella siffror från den senaste ResNet-sammanställningen för GAS 2007 var 2,4 %, 0,8 % och 10,3 %.

Grupp C-streptokocker

Grupp C-streptokocker är en heterogen grupp av streptokocker där den art som anses mest humanpatogen är *Streptococcus dysgalactiae* subsp. equisimilis. Övriga streptokocker som riskerar att klassificeras som grupp C-streptokocker är bakterier som framför allt hittas hos djur som *S. equii*, *S. dysgalactiae* subsp. dysgalactiae, men också *Streptococcus anginosus* (tillhörande millerigruppens streptokocker). Kolonistorleken skiljer sig dock åt mellan dessa och med moderna diagnostiska metoder som MALDI-TOF kan dessa species sannolikt framöver komma att kunna delas upp (13). *S. dysgalactiae* subsp. equisimilis isoleras från cirka 5–10 % av primära tonsilliter (14). Resistens mot penicilliner finns än så länge inte beskriven hos GAS. Baserat på cirka 130 isolat från svalgodlingar (2011–2012) från Avdelningen för Klinisk mikrobiologi Växjö/Karlskrona var resistensen mot erytromycin 2 %, klindamycin 2 % och tetracyklin/doxycyklin 9 %. Nationella resistensdata finns inte tillgängliga.

Grupp G-streptokocker

Grupp G-streptokocker har beskrivits som orsak till tonsillit och isoleras ungefär lika ofta som grupp C-streptokocker från svalgprover. I en indisk studie uppmärksammades risken för lokala utbrott av grupp G-streptokocker (15). I en nyligen genomförd svensk studie (Hedin et al. preliminära data) kunde man dock inte påvisa att grupp G-streptokocker var vanligare hos unga vuxna (15–45 år) som sökte vårdcentral för tonsillit (3 %) än hos halsfriska kontroller i samma åldersgrupp (8 %). Resistens mot penicilliner finns än så länge inte beskriven hos GAS. Baserat på cirka 120 isolat från svalgodlingar (2011–2012) från Avdelningen för Klinisk mikrobiologi Växjö/Karlskrona var resistensen mot erytromycin 3 %, klindamycin 3 % och tetracyklin/doxycyklin 39 %. Nationella resistensdata finns inte tillgängliga.

Fusobacterium necrophorum

Fusobacterium necrophorum (c.g. *Fusobacterium necrophorum* subsp. funduliforme) är en strikt anaerob gramnegativ stav som sedan lång tid tillbaka är känd för att den orsakar Lemierres syndrom, ett livshotande tillstånd som utvecklas genom en septisk trombosbildning i v. jugularis externa. Infektionen sprider sig sedan med septiska embolier till lungorna och andra organ och patienten får en sepsis. Syndromet föregås ofta av en halsinfektion (16).

I en stor dansk studie om halsböld inkluderande odlingar från 792 halsbölder, identifierade man *F. necrophorum* i 23 %

av odlingarna (81 % i renkultur), att jämföras med 17 % av grupp A-streptokocker och 5 % som bedömdes orsakade av grupp C- och grupp G-streptokocker (17). Flera studier (med olika metodik) har också påvisat en högre förekomst av *F. necrophorum* hos patienter med tonsillit än hos friska kontroller (18,19). I en brittisk studie fann man emellertid en bärarfrekvens hos unga vuxna på cirka 10 % med PCR-baserad testning. Man noterade emellertid att det var betydligt lägre nivåer av fusobakterie-DNA hos dessa personer jämfört med hos patienter med tonsillit (20). I en dansk studie påvisades också lägre förekomst (22 %) av *F. necrophorum* i tonsillvävnad hos patienter med återkommande tonsillit som odlades i samband med tonsillektomi än hos dem som tonsillektomerades av icke infektiös orsak (30 %) (21). Baserat på 94 isolat från svalgodlingar (2011–2012) från Avdelningen för klinisk mikrobiologi Växjö sågs ingen resistens mot bensylpenicillin eller metronidazol och bara ett isolat var resistent mot klindamycin. Nationella resistensdata finns inte tillgängliga.

Sammantaget associeras *F. necrophorum* med halsböld och tonsillit, men huruvida bakterien primärt orsakar tonsillit eller om ett fynd vid tonsillit ger en signal om mer komplicerat förlopp eller återkommande besvär återstår att visa.

Det direkta sambandet mellan primär tonsillit och återkommande halsont och halsböld har under senare år blivit allt mer ifrågasatt (22). En svensk studie (23) visade också nyligen att förekomst av GAS i sjukdomsperioden före peritonsilliten inte var en riskfaktor för uppkomst av peritonsillit. Från peritonsillära abscesser isoleras oftast en blandflora med förekomst av bland annat GAS, *F. necrophorum* och *Streptococcus milleri*-gruppen i tillägg till mer vanligt förekommande munflorebakterier (24).

Klinik i relation till mikrobiologiska fynd

Etiologin vid faryngotonsillit är oftast en sannolikhetsdiagnos där anamnes, sjukhistoria samt klinisk bild kan ge vägledning. Anamnestiskt kan kunskap om det epidemiologiska läget i en population ge information vad avser sannolik etiologi. Förekomst av mononukleos i en population av tonåringar eller förekomst av streptokockinfektioner på ett dagis kan stärka misstanken om ett speciellt agens som orsak till en faryngotonsillit. Kunskap om samtidig förekomst i ssyskonskaran eller på dagis av andra streptokockmanifestationer som impetigo och skarlatina kan också vara av värde. Klåda analt (perianal streptokockdermatit), flytningar hos små flickor, balanit eller små infekterade sår, på patienten själv eller hos någon i dennes omgivning, bör föranleda odlingar från dessa områden. Detta gäller framför allt vid misstanke om, eller vid påvisande av, recidiverande streptokockorsakade svalginfektioner.

Vid rinofaryngit, det vill säga rinitsymtom som snuva och nästäppa och samtidig faryngit, är orsaken virus. Vid faryngotonsillit och samtidig hosta är den etiologiska diagnosen med största sannolikhet också viros. ”Virusblåsor” och aftösa sår i munhålan eller på gombågar-tonsiller innebär också att svalgsmärta inte är streptokockorsakad.

Mononukleos, körtelfeber, har ibland en anginos bild med belagda, förstörade tonsiller och ofta stora körtlar på halsen. Laboratoriediagnostik ger diagnosen och de ibland påtagligt stora lymfkörtlarna på halsen bör föranleda miss-

tanke om etiologin. Samtidig förekomst av snabbt insjuknande av angina och körtlar på halsen, men även svullna lymfkörtlar axillärt, talar starkt för mononukleos och bör föranleda laboratorietest.

PFAPA, (Periodisk Feber, Adenopati, Faryngit, Aftösa sår) är en, oftast hos mindre barn, återkommande sjukdom med feber med svalgsymtom (25). De aftösa såren kan ibland saknas. Etiologin är okänd. Laboratoriediagnostik ger begränsad eller ingen vägledning. Symtomen återkommer ibland med viss regelbundenhet. PFAPA ”växer bort” men kan, mer sällsynt, förekomma upp i tonåren (26). PFAPA är viktigt att misstänka vid återkommande faryngotonsillit då tonsillektomi anses bota (27).

Flera studier har gjorts för att utreda om någon klinisk bild eller något symtomkomplex förekommer oftare vid streptokockorsakad faryngotonsillit än vid faryngotonsillit av annan genes. Ett antal studier har visat att kliniska symtom ger en begränsad vägledning. Andra har kunnat visa att rödare halsmandlar, mer beläggningar eller större körtlar på halsen är korrelerade till en positiv streptokockodling och då en sannolik streptokocketiologi. Här har dessa fynd korrelerats till positiv eller negativ svalgodling avseende grupp A-streptokocker. Etiologin till faryngotonsilliten hos de patienter man jämfört, det vill säga de med negativ streptokockodling, har i dessa studier inte kartlagts och varierar säkert. I en översiktsartikel har ett stort antal av dessa jämförande studier gått igenom för tonsillit-faryngotonsillit hos barn (28). Författarna diskuterar svårigheterna att med hjälp av symtom och klinisk bild sätta en etiologisk diagnos och konkluderar att symtom eller symtomkomplex inte kan användas för att ställa en definitiv diagnos: streptokocktonsillit eller ej. Genom att sammanställa olika symtom har man försökt öka sannolikheten för en etiologiskt riktig diagnos. De mest använda i detta avseende är de så kallade Centorkriterierna (29) och dessa har fått stor spridning och används i såväl studier som i den kliniska/akuta undersökningssituationen. Diagnostik i enlighet med Centors kriterier har rekommenderats i en del guidelines, men ifrågasatts av andra (30).

I arbetet publicerat 1981 (29) korrelerade Centor fyra symtom (exsudat på tonsillerna, svullna ömma adeniter på halsen, avsaknad av hosta och feber) till positiv/negativ svalgodling avseende grupp A-streptokocker. Han noterade att med alla fyra variablerna var sannolikheten för en positiv svalgodling 56 %, tre variabler 32 %, två variabler 15 % och en variabel 6,5 %. Hans slutsats av denna studie var att om man bara hade ett av dessa fyra skulle inget göras, två till tre skulle man odla (och vid positiv streptokockodling behandla med antibiotika) och vid fyra kriterier behandla utan odling. Centors kriterier gäller enbart vuxna. Senare har ”modifierade” Centorkriterier tillkommit där till exempel även ålder vägts in (31). Man bör alltså notera att Centor inte kopplade sina kriterier till streptokockorsakad faryngotonsillit utan till positiv eller negativ svalgodling. I Centors studie har heller ingen samtidig odling gjorts på friska matchande kontroller för att uppskatta antalet bärare i populationen.

Svagheten i dessa studier ligger alltså i definitionen av streptokocktonsillit. De korrelerar en klinisk bild, ett symtom eller ett symtomkomplex till en svalgodling avseende

betastreptokocker grupp A. En bättre definition av en patient med streptokockfaryngit skulle kunna erhållas med en kvantitativ/semikvantitativ odlingsteknik kombinerat med ett snabbtest i en van undersökares hand. Kunskap om frekvensen friska positiva svalgbärare av streptokocker i den undersökta populationen samt etiologin hos dem med icke-streptokockfaryngit, som man jämför med, skulle ytterligare kunna öka reliabiliteten.

Mikrobiologisk diagnostik

Odlingsbaserad diagnostik

Påvisande av betahemolytiska streptokocker, huvudsakligen *Streptococcus pyogenes* (grupp A-streptokocker), i svalgodling används i de flesta studier och i kliniken oftast som liktydigt med att en streptokockinfektion föreligger. *S. pyogenes* kan dock finnas normalt i svalget hos friska bärare och påvisande av denna bakterie i en svalgodling är inte entydigt med att patienten har en infektion orsakad av grupp A-streptokocker. Antalet bärare av streptokocker varierar i olika populationer, i olika åldrar, med olika årstid och med odlingstekniken. Som regel anges antalet friska streptokockbärare i en population vuxna patienter vid en vanlig svalgodling under vinterhalvåret vara cirka 10 % och i en barnpopulation cirka 25 % (32). En nyligen genomförd metaanalys med 29 inkluderade studier visade en poolad prevalens av *S. pyogenes* på 37 % hos barn med halssymtom och en prevalens på 12 % hos friska barn (33). Trots att det finns ett samband mellan mängden bakterier som påvisas i odling och sannolikheten för infektion finns det inget säkert nedre gränsvärde som skiljer mellan infektion och kolonisation (34). Om provtagning och transport har gått till på korrekt sätt finns dock sannolikt ett samband och detta skulle man sannolikt i ökande grad kunna använda sig av på laboratorierna för att skilja mellan kolonisation och infektion, precis som man gör till exempel för nedre luftvägsprover (35).

Påvisande av andra betahemolytiska streptokocker som grupp C- eller G-streptokocker kan göras på samma odlingsmedier som används för detektion av grupp A-streptokocker. För dessa arter är det inte i samma utsträckning kartlagt hur vanligt asymtomatiskt bärarskap är och det finns som för *S. pyogenes* ingen definition av en säker nedre gräns för klinisk signifikans. *Fusobacterium necrophorum* rapporteras allt oftare som patogen vid peritonsillär abscess och även vid tonsillit, se ovan. Även för *F. necrophorum* finns odlingsbaserad diagnostik att tillgå. Bakterien kan dock inte påvisas med den vanliga odlingsteknik som används i laboratorierna, utan en anaerobodling under fyra dygn krävs. Selektiva odlingsmetoder kan både snabba på detektionen (till 2–3 dygn) och innebära att bakterierna som annars kan verka ganska oansenliga i en munflora lättare identifieras (36). Tonsilliter orsakade av *N. gonorrhoeae* är ökande och även för denna art krävs ett annat odlingsförfarande, varför klinisk misstanke måste uppges på remissen som skickas till laboratoriet. *C. diphtheriae*, enstaka andra corynebakterier samt *Arcanobacterium haemolyticum* är andra möjliga svalgpatorgener som kräver en annan odlingsmetodik.

Provtagnings- och odlingsteknik

Nyare data indikerar att provtagning med flockad pinne kan öka känsligheten (37). En direkt jämförelse visade att klassisk provtagningspinne ger 96 % känslighet jämfört med flockad pinne. Det är känt sedan tidigare att prov för odling bör tas med provtagningspinne pressad mot tonsillytan upp och ner för bägge tonsillerna, men utan att pinnen vidrör tunga eller uvula, vilket utlöser kräkreflex. Hos barn eller vuxna med stark kräkreflex kan det vara svårt att få ett representativt prov, varför resultaten måste tolkas med försiktighet och man måste beakta även förekomst av enstaka bakteriekolonier.

För transport till laboratoriet gäller det att tiden måste minimeras. Flytande transportmedier har blivit allt vanligare och ofta odlar man nu från själva transportmediet. Åtminstone en studie stödjer att detta är en relevant praxis och just nu finns det inga hållpunkter för att odling från pinnen ger systematiskt högre känslighet jämfört med odling från transportmediet (37). Fusobakterier är känsliga för långa transporttider och det är därför viktigt att dessa transporteras och odlas utan fördröjning.

På laboratoriet är det vanligaste odlingsförfarandet att man använder blodplattor med 5 % färblood samt tillsats av substans (t.ex. gentianaviolett) som selekterar bort irrelevant flora (38). Dessa inkuberas antingen anaerobt eller i CO₂ och man kan dagen efter söka efter kolonier med typisk betahemolys. Betahemolytiska streptokocker grupp G och C växer på samma medium, men detsamma gäller även viridansstreptokocker tillhörande *Streptococcus anginosus*-gruppen, vilka tillhör den normala svalgfloran (38). Eftersom dessa kan uttrycka Lancefieldantigener är det viktigt att laboratoriet har kompletterande tester för att skilja mellan betahemolytiska streptokocker och viridansstreptokocker.

Patientnära diagnostik

Immunologiska snabbtester baserade på immunkromatografi används i dag i omfattande grad i öppenvården. Det finns flera nyare undersökningar som visar att känslighet och specificitet är mycket god (> 95 %), förutom i de fall där det växer sparsamt med betahemolytiska streptokocker i odlingen (39). Dessa tester påvisar dock endast grupp A-streptokocker. Det finns inga kommersiella tester som riktar sig mot övriga betahemolytiska streptokocker eller för den delen mot andra svalgpatogener, som *F. necrophorum*. Liksom vid odling är dessa tester helt beroende av att utbytet vid provtagningen är representativt.

Påvisande av nukleinsyra

Intresset för att göra kommersiella metoder baserade på detektion av nukleinsyra tillhörande betahemolytiska streptokocker har hittills varit begränsat. Med diagnostik av denna typ skulle man kunna få laboratoriesvar samma dag som odlingen lämnas till laboratoriet, under förutsättning att transport- och provhanteringsflödet fungerar optimalt. Oftare skulle man sannolikt få svar dagen efter det att provet har lämnats in till laboratoriet, vilket innebär att man inte uppnår en tidsvinst jämfört med dagens praxis med odling. Det finns inga särskilda tekniska problem med att få denna

typ av diagnostik att fungera och en nyligen genomförd undersökning visade att det endast var flockade transportpinnar odlade på två agarplattor som gav bättre känslighet (37). Odling med klassisk transportpinne på en platta gav jämförbar känslighet med PCR. Sannolikt skulle PCR först få genomslag i diagnostiken om kommersiella lätthanterliga system blir tillgängliga för patientnära diagnostik, vilket även skulle kunna ge bättre känslighet än immunkromatografiska metoder.

Ett viktigt undantag där man skulle ha stor nytta av PCR är *F. necrophorum*. Odlingsmetodiken är långsam och avläsning kräver erfarenhet av fenotypisk detektion av fusobakterier i en blandflora, som svalgfloran alltid är. För *F. necrophorum* saknas både immunkromatografiska test och kommersiella PCR-metoder, men *in house*-protokoll för PCR-diagnostik har beskrivits, dock utan systematiska jämförelser med odling (19). För att verkligen veta vilken mängd av DNA som är kliniskt relevant krävs ytterligare studier.

Övrig diagnostik

Andra metoder som har använts är t.ex. CRP och serologi för grupp A-streptokocker. Det råder idag i huvudsak enighet om att dessa undersökningar har begränsat värde. Däremot kan virusdiagnostik vara värdefullt, framför allt för den viktiga differentialdiagnosen mononukleos. För mononukleos finns också snabbtest för detektion av heterofila antikroppar som lämpar sig för patientnära diagnostik (40), samt kompletterande laboratoriediagnostik i form av bestämning av EBV-antikroppar.

Referenser

1. Aas AJ, Paster BJ, Stokes LN, et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005;5721–32.
2. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;126(3):557–64.
3. Glitza IC, Ehrhard I, Müller-Pebody B, et al. Longitudinal study of meningococcal carriage rates in teenagers. *Int J Hyg Environ Health* 2008;211:263–72.
4. Arıkan S, Ergüven S, Günalp A. Isolation, in vitro susceptibility and penicillin tolerance of *Arcicranobacterium haemolyticum* in a Turkish university hospital. *Zentralbl. Bakteriol* 1997;286:487–93.
5. Balmelli C, Günthard HF. Gonococcal tonsillar infection – a case report and literature review. *Infection* 2003;31:362–5.
6. Fredlund H, Norén T, Lepp T, et al. A case of diphtheria in Sweden, October 2011. *Euro Surveill* 2011;16:20038.
7. Esposito S, Bosis S, Begliatti E, et al. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis* 2006;43:206–9.
8. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Hematol* 2012;19:14–20.
9. Brittain-Long R, Andersson LM, Olofsson S, et al. Seasonal variations of 15 respiratory agents illustrated by the application of a multiplex polymerase chain reaction assay. *Scand J Infect Dis* 2012;44:9–17.
10. Hemmingham A, Barnett TC, Maamary PG, et al. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Discov Med* 2012;13:329–42.
11. Hoffman S. The throat carriage rate of group A and other -hemolytic streptococci among patients in general practice. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B* 1985;93:347–51.
12. Stromberg A, Schwan A, Cirkars O. Throat carriage rates of -hemolytic streptococci among healthy adults and children. *Scand J Infect Dis* 1988;20:411–7.
13. Cherkaoui A, Emonet S, Fernandez J, et al. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for rapid identification of Beta-hemolytic streptococci. *J Clin Microbiol* 2011;49:3004–5.

14. Lindback M, Høiby EA, Lermark G, et al. Clinicirka symtom och signs i sörö throat patients with large colony variant beta-haemolytic streptococci groups C or G versus group A. *Br J Gen Pract* 2005; 55:615–9.
15. Bramchari PV, Santosh YK, McMillan DJ, et al. Disease burden due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *Equisimilis* (group G and C streptococcus) is higher than that due to *Streptococcus pyogenes* among Mumbai school children. *J Med Microbiol* 2010;59:220–3.
16. Kisser U, Gurkov R, Flatz W, et al. Lemierre syndrome: a cirkase report. *Am J Otolaryngol* 2012;33:159–62.
17. Klug TE, Rusan M, Fursted K, et al. *Fusobacterium necrophorum*: Most prevalent pathogen in peritonsillar abscess in Denmark. *Clin Infect Dis* 2009;49:1467–72.
18. Jensen A, Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Detection of *Fusobacterium necrophorum* subsp. *funduliforme* in tonsillitis in young adults by real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:695–701.
19. Aliyu SH, Marriott RK, Curran MD, et al. Real-time PCR investigation into the importance of *Fusobacterium necrophorum* as a cirkase of acute pharyngitis in general practice. *J Med Microbiol* 2004;53:1029–37.
20. Ludlam H, Howard J, Kingston B, et al. Epidemiology of pharyngeal cirkarriage of *Fusobacterium necrophorum*. *J Med Microbiol* 2009;58:1264–5.
21. Klug TE, Henriksen JJ, Fursted K, et al. Similar recovery rates of *Fusobacterium necrophorum* from recurrently infected and non-infected tonsils. *Dan Med Bull* 2011;58:A4295.
22. Kordeluk S, Novack L, Puterman M, et al. Relation between peritonsillar infection and acute tonsillitis: myth or reality? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:940–5.
23. Risberg S, Engfeldt P, Hugosson S. Peritonsillar abscess and cellulitis and their relation to positive antigen detection test for streptococcal infection. *Scirkand J Infect Dis* 2010;42:747–51.
24. Schollin J, Wessström G. *Acta Paediatr* Scirkand 1985;74:749–54.
25. Wurster V, Cirkarlucchi J, Feder H, et al. Long-term follow-up of children with Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervicirka adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011;159:958–64.
26. Cirkantarini L, Vitale A, Bartolomei B, et al. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(2):269–71.
27. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervicirka adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane database Syst Rev* 2010;8(9):CD008669.
28. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper E. accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: A systematic review. *J Pediatr* 2012;160:487–93.
29. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1(3):239–46.
30. Ciappini e, Regioli M, Bonsignori F, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther* 2011;33(1):48–58.
31. McIssac WJ, Kellner Jd, Aufricht P, et al. Empiricirka validation of Guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004;29(13):1587–95.
32. Roos K. The diagnostic value of symptoms and signs in acute tonsillitis in children over the age of 10 and in adults. *Scirkand J Infect Dis* 1985;17:259–67.
33. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal cirkarriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;126(3):e557–64.
34. Kellogg JA. Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits. *J Clin Microbiol* 1990;28:165–9.
35. Petersson J, Kalin M, Giske CG. Kvantitativa odlingar från nedre luftvägarna och hur de ska tolkas. *Lakartidningen* 2009;106(34):2052–6.
36. Brazier JS, Citron DM, Goldstein EJ. A selective medium for *Fusobacterium* spp. *J Appl Bacteriol* 1991;71(4):343–6.
37. Slinger R, Goldfarb D, Rajakumar D, et al. Rapid PCR detection of group A *Streptococcus* from flocced throat swabs: a retrospective clinicirka study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2011;10:33.
38. Referensmetodik för laboratoriediagnostik vid kliniskt mikrobiologiska laboratorier. I Övre luftvägsinfektioner (ÖLI). Smittskyddsinstitutet, Solna, 1994.
39. Rogo T, Schwartz RH, Ascher DP. Comparison of the Inverness Medicirka Accueva Strep A test with the Genzyme OSOM and Quidel QuickVue Strep A tests. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50(4):294–6.
40. Llor C, Hernández M, Hernández S, et al. Validity of a point-of-cirkare based on heterophile antibody detection for the diagnosis of infectious mononucleosis in primary cirkare. *Eur J Gen Pract* 2012;18(1):15–21. Epub 2012 Jan 17.

Du vet väl att samtliga bakgrundsdocumentationer finns på
www.lakemedelsverket.se



Effekt av behandling med antibiotika på symtom, sjukdomsförlopp och komplikationer vid faryngotonsillit

Sigvard Mölstad

Sammanfattning

Allvarliga komplikationer i form av reumatisk feber eller akut glomerulonefrit är idag mycket sällsynta i västvärlden och risken för dessa komplikationer motiverar inte behandling. Antibiotika har en begränsad skyddande effekt mot halsböld.

Effekten av antibiotika är liten vid lätta till måttliga symtom men ökar vid mer uttalade symtom och klinisk bild i studier där diagnosen är baserad på enbart kliniska kriterier eller symtom. Sannolikt beror detta på en högre andel bakteriella infektioner i gruppen med mer uttalade symtom. Vid behandling av patienter med halsont och med negativ odling erhålls ingen effekt av antibiotika.

Antibiotika förkortar symtomtiden (feber, halsont) vid halsinfektion orsakad av *S. pyogenes*. Om antibiotika insätts på symtomet halsont, och påvisad *S. pyogenes*, förkortas tiden med smärta med mindre än ett dygn. Om antibiotika sätts in på symtomet halsont, påvisad *S. pyogenes* och minst tre av fyra Centorkriterier (feber > 38, ömmande lymfkörtlar, beläggningar på tonsiller och avsaknad av hosta) reduceras perioden med smärta med 1–2,5 dagar i olika studier. Oberoende av om antibiotika givits eller inte är 85 % av patienterna (odlingspositiva för *S. pyogenes* liksom odlingsnegativa) symtomfria efter en vecka. I placebokontrollerade studier finns mycket få barn under fyra år, och enbart en begränsad grupp i åldern fyra till sju år.

Det finns svagheter i de randomiserade studierna. En svaghet är att symtomens svårighetsgrad sällan har registrerats och följts. Om antibiotika förutom att förkorta tiden med symtom också snabbare minskar symtomens svårighetsgrad kan effekten av antibiotika ha underskattats i studierna. Ett annat problem är svårigheten att med odling skilja patienter som har en virusorsakad halsinfektion och är bärare av *S. pyogenes* från dem med infektion orsakad av *S. pyogenes*. Det kan innebära att effekten av antibiotika är något större än vad studierna visar. Dessutom innehåller enbart några studier en bortfallsanalys, och få studier har registrerat vilka patienter som inte inkluderats och varför. Sammantaget finns ett behov av ytterligare studier som till exempel inkluderar symtomens svårighetsgrad och modern virusdiagnostik för att ännu tydligare kunna definiera vilka patienter som har nytta av antibiotika.

I en Cochrane-review (1) sammanfattas att det finns en liten vinst med att behandla halsinfektioner med antibiotika. Speciellt i höginkomstländer blir Numbers Needed to Treat to Benefit (NNTB) mycket högt för att förebygga komplikationer. Exempelvis är NNTB för akut mediaotit cirka 200. För halsböld bedömdes antibiotika ha en skyddande effekt (1). I ESCMIDs guidelines konkluderas att antibiotika har en begränsad effekt på symtom och suppurativa komplikationer och att hos patienter med högre sannolikhet för *S. pyogenes*-infektion (3–4 Centorkriterier), kan snabbtest för diagnostik av *S. pyogenes* övervägas. I dessa guidelines rekommenderas läkaren att informera patienten om den begränsade effekten av antibiotika på symtom och suppurativa komplikationer (4).

Nedanstående sammanställning redovisar i första hand randomiserade, placebokontrollerade studier publicerade efter 1980 och går igenom vilka inklusionskriterier och effektmått som använts och vilka frågeställningar som studierna försökt besvara.

Inklusionskriterier

För att en patient ska inkluderas krävs i en del studier enbart symtomet halsont. Detta kombineras i ett antal studier med krav på kliniska fynd (kriterier enligt Centor [5], det vill säga feber > 38, bilateral submandibulär ömhet, beläggningar på tonsiller och avsaknad av hosta och där minst tre kriterier av fyra ska vara uppfyllda). I de flesta studier har efter inklusion en svalgodling utförts och en uppdelning gjorts beroende på resultatet av svalgodlingen, det vill säga om patienten hade *Streptococcus pyogenes* eller inte. Om tre eller fyra av fyra kriterier är uppfyllda beräknas sensitivitet och specificitet för *S. pyogenes* till cirka 50 % (6). Centorkriterier är främst utvärderade för ungdom och vuxna, men det finns studier där barn från fyra år inkluderats (2).

Effektmått

Tre relevanta kliniska frågeställningar kan besvaras utifrån den publicerade effekten av antibiotikabehandling mätt på halsont, feber och eventuell återgång till daglig aktivitet alternativt arbete/skola. Dessutom redovisas effekten på icke-suppurativa komplikationer (glomerulonefrit, reumatisk feber, artrit), suppurativa komplikationer (akut otit, halsböld) samt på återfallsrisken av symtom.

Påskyndar antibiotika tillfrisknandet om diagnosen är baserad på kliniska kriterier eller symtom?

1. Halsont

Patienter inkluderades i en studie baserad på kliniska fynd enligt Centorkriterierna. Behandling med antibiotika minskade smärtsymtom hos patienterna (4–60 år) med i genomsnitt en till två dagar (2). Skillnad i smärta noterades först efter dag 2, då 31 % i behandlingsgruppen och 49 % i placebogruppen hade kvarstående smärta.

I en studie av vuxna patienter gjordes randomisering till tre grupper – penicillin i tre dagar, penicillin i sju dagar eller

placebo (3). Skillnaden i duration av halsont mellan sju dagars penicillin och placebo var i genomsnitt 1,7 dagar. För att en patient skulle ha mindre halsont dag 2–7, behövde sex patienter behandlas med penicillin.

I ytterligare en studie inkluderades patienter på grund av halsont, medan andra kliniska fynd inte var specificerade. Här erhöles ingen skillnad mellan antibiotika och placebo (1,8 respektive 1,95 dagar) (7).

I en studie av patienter med halsont, utan tonsilleksudat, erhöles ingen skillnad mellan amoxicillin och placebo. Symtomet halsont kvarstod i tre dagar i båda grupperna (8).

En signifikant skillnad mellan placebo och penicillin erhöles i smärtduration, och riskreduktionen med penicillin var 3 % dag två; 9 % dag tre; 8 % dag fyra och 1 % dag sex (9).

I en metaanalys (Cochrane-review) påvisades en vinst med penicillinbehandling på i genomsnitt 16 timmar i en oselektad population (1).

2. Feber

Behandling med penicillin hade ingen signifikant effekt på feber efter dag två om selektion var gjord enligt Centorkriterier (2). I studier där patienter inkluderats på grund av halsont enbart fanns ingen signifikant skillnad (7,8).

3. Allmäntillstånd

Dubbelblinda studier saknas med allmäntillstånd som utfallsmått.

4. Frånvaro från arbete/skola eller återgång till daglig aktivitet

Behandling med penicillin hade ingen effekt på frånvaro från skola/arbete i en population selektad med Centorkriterier (2). I en oselektad population var återgång till skola/arbete lika i båda grupperna (10). Det finns divergerande resultat om effekt av behandling på återgång till daglig aktivitet.

Påskyndar antibiotika tillfrisknandet om odling visat att patienten har *S. pyogenes*?

1. Halsont

Enligt en studie med behandling med penicillin förkortades durationen av halsont hos patienter med *S. pyogenes* med en till två dagar (2). I en annan studie försvann symtomet halsont helt 2,5 dagar tidigare med penicillinbehandling i sju dagar (3). I dessa två studier användes Centorkriterier vid inklusionen och reduktionen blev signifikant dag två till tre och resultatvärderingen baserades på patientens dagboksan-teckningar. Symtom lindringen blev mindre om patienten inte inkluderats med hjälp av Centorkriterier. I en studie kvarstod halssmärta i genomsnitt 2,8 dagar i penicillingruppen och 3,7 dagar i placebogrupperna, således en vinst med ett dygn (11). I ytterligare en annan studie visades att skillnaden erhöles mellan dag två och fem. Ingen skillnad i halsont fanns efter 24 timmar, men riskreduktionen var 20 % efter 48 timmar till fördel för penicillin vid jämförelse med placebo (10). Andra studier har påvisat en signifikant effekt efter 24 tim-

mar till fördel för penicillingruppen utan att redovisa exakta data (12,13). I en studie på barn, 4–15 år, förkortade penicillin inte tid med symtom. En förklaring är sannolikt att många bärare av *S. pyogenes* blir inkluderade när barn studeras (14).

2. Feber

Behandling med penicillin förkortar tiden med feber hos patienter med verifierad *S. pyogenes*-infektion. Skillnaden erhöles efter två dagars behandling, OR 5,0 (KI 1,3–18,8) (6). I en annan studie visades att behandling med penicillin inte hade någon effekt på febern inom 24–48 timmar hos patienter med *S. pyogenes* som fick tillägg med salicylika eller paracetamol (10). I två studier redovisades feber enbart i form av figurer, men gav inga konkreta siffror. Signifikant skillnad på feber redovisades efter cirka ett dygn till fördel för penicillin (15), och till fördel för penicillin eller cefadroxil (12).

3. Allmäntillstånd

Behandling med penicillin har en signifikant effekt på allmäntillståndet efter två dagars behandling av patienter med *S. pyogenes*. I en studie kunde tiden med illabefinnande beräknas minska med i genomsnitt åtta timmar (11). I en annan studie behövde sex patienter behandlas med penicillin för att en patient skulle få förbättrat allmäntillstånd efter två dagars behandling (12). Penicillin hade i en studie ingen effekt på allmäntillståndet de första 24 timmarna, men efter 48 timmar hade 85 % av de penicillinbehandlade patienterna förbättrats mot 67 % i placebogrupperna, det vill säga en absolut riskreduktion med 18 % (10).

4. Frånvaro från arbete, skola, återgång till daglig aktivitet

Antibiotika påverkade inte tidpunkten för återgång till arbete/skola, men en skillnad på två dagar noterades för återgång till daglig aktivitet till fördel för penicillin (3).

Behandling med penicillin hade ingen effekt på återgång till daglig aktivitet efter två dagars behandling med penicillin i en annan studie (2). I en studie på barn, 4–15 år, fanns ingen effekt av penicillin på tiden till återgång till skola (14).

Påskyndar antibiotika tillfrisknandet om odling visar att patienten inte hade *S. pyogenes*?

1. Halsont

Behandling med penicillin hade i en studie ingen effekt på halsont efter två dagars behandling (2). I en studie med erytromycin fann man att symtomet halsont förkortades med en dag, medeltiden var i behandlingsgruppen fyra dagar och fem dagar i placebogrupperna. Absolut riskreduktion var 14 %, det vill säga för att en patient skulle förbättras behövde sju behandlas (16). I en annan studie fann man ingen signifikant effekt av erytromycin på *S. pyogenes*-negativa patienter (17).

2. Feber

Behandling med penicillin hade ingen effekt på feber hos *S. pyogenes*-negativa patienter (2).

3. Allmäntillstånd

Behandling med penicillin har ingen effekt på allmäntillståndet hos *S. pyogenes*-negativa patienter efter en eller två dagars behandling, men specifika data presenteras inte (11). Ingen skillnad noterades när penicillin, cefadroxil och placebo jämfördes (12).

4. Frånvaro från arbete/skola/återgång till daglig aktivitet

Behandling med penicillin har ingen effekt på *S. pyogenes*-negativa patienter efter två dagars behandling (OR 1,3, 0,6–2,7) (2). Vad gäller skola/arbete saknas information.

Kan antibiotika förhindra komplikationer?

Endast få randomiserade placebokontrollerade studier redovisar komplikationer som effektmått. Det sammanlagda antalet patienter som ingår i dessa studier är begränsat, vilket måste vägas in vid riskbedömning för allvarliga komplikationer.

Reumatisk feber, akut glomerulonefrit och artrit

Flera studier rapporterar en skyddande effekt av antibiotika mot reumatisk feber. Dessa studier är från 50-talet och man fann att penicillin reducerade risken till ungefär en tredjedel (1). Endast två fall av glomerulonefrit finns rapporterade i randomiserade kontrollerade studier, båda i en kontrollgrupp, vilket gör att slutsatsen att penicillinbehandling skyddar mot akut glomerulonefrit är tveksam (1). Enligt Del Mars Cochrane-review (1) behövde under 50-talet 100 patienter behandlas med penicillin för att minska antalet reumatisk feber med en, akuta otiter med två och Halsböld med tre. Efter 50-talet och speciellt i västvärlden har komplikationsriskerna minskat och dessa risktal måste reduceras, det vill säga ett betydligt större antal patienter måste behandlas för att skydda en patient mot dessa komplikationer. I studier gjorda efter 1961 har inget fall av akut reumatisk feber hittats och incidensen reumatisk feber i det västerländska samhället har fortsatt att minska sedan dess (1). I en studie hittades ett fall av monoartrit i placebogruppen (118 patienter) och i en annan studie hittades ett fall av övergående polyartrit i placebogruppen (177 patienter) (2,3).

Purulenta komplikationer

I en studie noterades begynnande Halsböld hos två av 118 patienter i placebogruppen (en *S. pyogenes*, en grupp *G-streptokock*) (2). I denna studie behövde 59 patienter, inkluderade enligt Centorkriterierna, behandlas med antibiotika för att förhindra ett fall med abscess (3). För att förhindra en abscess behövde 75 patienter med *S. pyogenes* behandlas (3). I en annan studie upptäcktes ingen Halsböld hos 45 patienter i placebogruppen (11). I en tredje studie,

där patienterna inkluderats på grund av Halsont, upptäcktes Halsböld hos en patient av 40 behandlade med penicillin (18). I en äldre studie från 1951 rapporterades Halsböld hos två av 43 patienter i placebogruppen (7). Ingen purulent komplikation rapporterades vid behandling insatt först efter 48 timmar (13). I en studie inkluderande 156 barn, 4–15 år, erhöll totalt elva patienter en komplikation (nio begynnande peritonsillit, en impetigo, en scarlatina) (14). I gruppen som fick sju dagars penicillin fick en av 46 en komplikation och i placebogruppen åtta av 56. I studien redovisas inte komplikationer i relation till växt av *S. pyogenes*. Alla med en komplikation fick ny behandling och läkte utan problem. Sammantaget talar studierna för att antibiotika reducerar risken för att utveckla en Halsböld (1).

Före 1975 var akut otit en vanlig komplikation till Halsinfektion (utan etiologisk specifikation) och cirka 50 patienter med Halsont behövde behandlas för att förebygga en akut otit. I studier gjorda efter 1975 uppskattas motsvarande siffra vara cirka 200 (1).

Övrigt

Andra komplikationer som noterats var en erysipelas på en hand och en impetigo (3).

Påverkar antibiotika risken för återfall?

I en studie var antalet spontana återbesök för Hals-symtom under en sex månaders uppföljningsperiod lika i placebogruppen och sjudagars-penicillingruppen (2). I en studie av 229 barn med *S. pyogenes* gavs behandling med penicillin som insattes först dag tre, jämfört med dag ett, varvid ett signifikant mindre antal återfall av klinisk streptokockfaryngit noterades i dag tre-gruppen (18). I en studie av 478 patienter (ålder 2–21 år) erhölls något förbättrat behandlingsresultat, räknat som klinisk och bakteriologisk utläkning, om patienten haft mer än två dagars symtom före behandling (19). Antal kliniska återfall eller någon uppföljning rapporterades dock inte, varför resultatet är svårbedömt. I en välkontrollerad studie noterades ingen skillnad mellan tidig och sen behandling (20). Man har i några studier noterat att bakteriologisk utläkning vid antibiotikabehandling hos äldre patienter var bättre än hos yngre (3,19). I en öppen studie redovisas att patienter som behandlats med antibiotika hade större tendens att söka läkare vid nya symtom (21). I de blindade studierna framkommer ingen tydlig bild avseende när och om antibiotika givits påverkar risk för återfall.

Referenser

1. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar C. Antibiotics for sore throat (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 9, 2011.
2. Dagnelie CF, van der Graaf Y, de Melker RA, et al. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled trial with penicillinV in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589–93.
3. Zwart S, Sachs APE, Ruys GJHM, et al. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000;320:150–4.
4. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect Dis* 2012;18 (suppl 1):1–27.

5. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1:239–46.
6. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper R, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 2001;134:506–8.
7. Landsman JB, Grist NR, Black R, et al. Sore throat in general practice. *BMJ* 1951;1:326–9.
8. Leelarasamee A, Leowattana W, Tobunluepop P, et al. Amoxicillin for fever and sore throat due to non-exudative pharyngotonsillitis: beneficial or harmful? *Int J Infect Dis* 2000;4:70–4.
9. Whitfield MJ, Hughes AO. Penicillin in sore throat. *Practitioner* 1981;225:234–9.
10. Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1988;113:1089–94.
11. De Meyere M, Mervielde Y, Verschraegen G, et al. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:580–5.
12. Randolph MF, Gerber MA, De Meo KK, et al. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;106:870–5.
13. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of group A beta-hemolytic pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:635–43.
14. Zwart S, Rovers M, de Melker R, et al. Penicillin for acute sore throat in children: randomized double blind trial. *BMJ* 2003;327:1–5.
15. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis; placebo controlled double blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985;253:1271–4.
16. Petersen K, Philips RS, Soukup J, et al. The effect of erythromycin on resolution of symptoms among adults with pharyngitis not caused by group A streptococcus. *J Gen Intern Med* 1997;12:95–101.
17. Howe RW, Millar MR, Coast J, et al. A randomized controlled trial of antibiotics on symptom resolution in patients presenting to their general practitioner with a sore throat. *Br J Gen Pract* 1997;47:280–4.
18. El-Daheer NT, Sulaiman S, Rawwashdeh MN, et al. Immediate vs. delayed treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:126–30.
19. Pichichero ME, Hoeger W, Marsocci S, et al. Variables influencing penicillin treatment outcome in streptococcal tonsillopharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:565–70.
20. Gerber M, Randolph M, DeMeo K, et al. Lack of impact of early antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis on recurrence rates. *J Pediatr* 1990;117:853–8.
21. Little P, Gould C, Williamsson I, et al. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ* 1997;315:350–2.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2012 finns på
www.lakemedelsverket.se



Behandlingsaspekter på faryngotonsillit orsakad av grupp A-streptokocker – antibiotikaval, återfall, kirurgi samt kommunikationen mellan patient och läkare

Malin André, Kristian Roos

Sammanfattning av uppdatering

Rekommendationer för val av behandling och behandlingstidens längd är oförändrade jämfört med tidigare dokument även om några nya studier tillkommit i underlaget. Antibiotikaval och utredning vid recidiv betonas. Vikten av att ta reda på och möta patientens förväntningar och farhågor i ett patientcentrerat samtal understryks. Vid upprepade tonsilliter (3–4 gånger per år) bör tonsillektomi övervägas.

En etiologisk diagnostik är en förutsättning för rätt behandling vid faryngotonsillit.

Detta avsnitt kommer att ta upp synpunkter på effekter av behandling av patienter med streptokockbetingad faryngotonsillit.

Varför behandla?

De flesta streptokockorsakade faryngotonsilliter självläker på cirka en vecka om inte några komplikationer tillstöter.

Varför då behandla? Målet med antibiotikabehandlingen är att påskynda det subjektiva tillfrisknandet, minska smittsamheten och minska risken för komplikationer.

Det som ska avhandlas i detta avsnitt om streptokockorsakad faryngotonsillit är effekten av antibiotikabehandling och behandlingstidens längd vid det akuta sjukdomsförloppet samt terapivikt och reinfektion. Dessutom kommer betydelsen av en patientcentrerad konsultation att belysas liksom indikation och resultat av tonsillektomi.

Behandling vid streptokockorsakad faryngotonsillit

Samtliga patienter med mer uttalade symtom bör rekommenderas symtomlindrande behandling vid behov i form av paracetamol, ibuprofen eller ASA (1–3).

Streptokocker är, trots mer än 60 års behandling med penicillin, *in vitro* fortfarande mycket känsliga mot detta medel. Penicillinresistenta streptokocker grupp A har aldrig beskrivits.

Däremot är, i Sverige, cirka 1–2 % av grupp A-streptokockstammarna makrolidresistenta. Makrolider rekommenderas därför bara vid påvisad penicillinallergi vid streptokockorsakad faryngotonsillit.

I dag rekommenderas fenoximetylpenicillin (pcV) 12,5 mg/kg kroppsvikt 2–3 gånger dagligen i 10 dagar. På 1980-talet infördes, delvis av praktiska orsaker, 2-dos vid behandling av streptokockorsakad faryngotonsillit. I *in vitro*-studier har en bättre avdödning av streptokocker vid 3-dos än vid 2-dos visats, varför 3-dos allt oftare rekommenderas. Några

kliniska studier för att visa denna bättre effekt finns dock inte. I FASS rekommenderas två till tre doser/dag. Att öka den enskilda dosen ger förmodligen ingen bättre effekt, men ger en större negativ effekt på normalfloran.

Vid penicillinallergi rekommenderas klindamycin. Barn 5 mg/kg × 3 i 10 dagar. Vuxna 200 mg × 3 i 10 dagar.

Cefalosporiner anses ha en något bättre effekt än penicillin vid streptokockorsakad faryngotonsillit. Dessa skillnader anses, i de flesta länder, dock inte kliniskt relevanta och rekommendationen om penicillin som förstahandsmedel kvarstår. Detta är väl genomgånget och dokumenterat från bland annat Cochrane Acute Respiratory Infections Group (4–6).

Klindamycin rekommenderas vid upprepade streptokockorsakade faryngotonsilliter då detta medel visat en klart bättre effekt än penicillin vid recidiv (7,8).

Cefalosporiner anses också ha en bättre effekt vid recidiv och rekommenderas vid återkommande streptokockorsakad faryngotonsillit (9,10). Emellertid är cefalosporiner inte studerade i separata studier vad avser recidivtonsillit. Beträffande utredning och behandling av asymtomiska/kroniska streptokockbärare hänvisas till avsnittet om ”Bärarskap och smittspridning av grupp A-streptokocker”.

Behandlingstidens längd

Det finns blindade placebokontrollerade studier där olika längd av behandling jämförts.

Zwart och medarbetare jämförde penicillinbehandling av vuxna i 7, 3 och 0 dagar för ”ont i halsen” i en placebokontrollerad studie (11). Patienterna inkluderades utifrån Centorkriterierna (12). De kunde se att patienterna som hade positiv odling blev återställda 2,5 dagar snabbare hos dem som fick penicillin i sju dagar jämfört med tre eller placebo. Fler än en av tre hade haft symtom på ont i halsen i mer än tre dygn. Sex av 177 i placebogruppen fick halsböld eller annan streptokockkomplikation. Studien fick avbrytas på grund av persisterande smärta, begynnande halsböld eller annan komplikation hos 2 % av dem som fick penicillin i sju dagar, 4 % hos dem som behandlats i tre dagar och 13 % i placebogruppen. Skillnaderna i komplikationsfrekvens var

dock inte statistiskt signifikanta. Zwart och medarbetare har också redovisat en studie på barn 4–15 år gamla med liknande upplägg (13). Det sågs ingen skillnad i symtomlindring mellan grupperna, men en icke-signifikant trend till ökade komplikationer i placebogruppen. Författarna diskuterar att en hög andel bärare av streptokocker hos barn i det undersökta området (30 %), och alltså i studien, kan förklara den bristande symtomlindringen av antibiotika.

I en Cochranerapport slås fast att antibiotikabehandling av streptokockorsakad faryngotonsillit endast ger en begränsad effekt på det subjektiva tillfrisknandet (14). Reliabiliteten hos dessa studier minskar då patienter med virusbetingad faryngotonsillit, opåverkbara av antibiotikabehandling, i olika utsträckning är inkluderade.

I ett arbete av Strömberg och medarbetare konstaterades signifikant fler recidiv hos patienter som behandlats i fem dygn jämfört med tio dygn (15). I detta arbete kunde man också se att de flesta patienterna kände sig bättre redan 24 timmar efter insatt behandling. Patienterna i detta arbete inkluderades efter klinisk bild, positiv odling samt positivt snabbtest avseende grupp A-streptokocker.

Effekten av tidigt insatt behandling kan beskrivas från studier som jämfört omedelbar med fördröjd förskrivning (48 timmar). Tre studier har utvärderat de kliniska effekterna av fördröjd förskrivning för patienter med streptokockorsakad halsinfektion jämfört med omedelbar förskrivning (16–18). Det fanns små skillnader i kliniska resultat till fördel för omedelbar förskrivning. När gruppen som fått omedelbar antibiotika jämfördes med de som fått fördröjd förskrivning visade en studie från Jordanien att smärtan och sjukdomskänslan dag 3 inte var lika uttalad i gruppen som fått omedelbar antibiotika (18). I den jordanska och i en amerikansk studie fann man lägre febernivå dag tre (16,18). I den tredje amerikanska studien följdes inga kliniska parametrar under behandlingstiden, men den visade inga kliniska skillnader mellan grupperna i det fortsatta förloppet (17). Inga komplikationer finns rapporterade.

Det finns inga redovisade studier på om patienter med olika grad av subjektiva symtom påverkas olika av antibiotikabehandling.

Återfall (recidiv) – terapivikt och reinfektion

Cirka 10 % av dem som behandlas med pcV får en ny streptokockbetingad faryngotonsillit inom en månad (16).

Det är viktigt att klarlägga etiologisk diagnos för patienten som söker kort tid efter en antibiotikabehandlad tonsillit för att kunna ge rätt behandling. Ett återfall kan antingen bero på att bakterierna finns kvar efter behandlingen eller på en ny smitta – en reinfektion. Kvarvarande bakterier som ånyo tillväxer efter avslutad behandling (terapivikt) går inte att skilja från en reinfektion om återinsjuknandet sker med samma bakteriestamtyp, vilket är det mest sannolika. Har kort tid förlöpt efter den avslutade antibiotikabehandlingen tills nya symtom uppträder föreligger sannolikt en terapivikt.

Tänkbara orsaker som föreslagits vid terapivikt är: för kort behandlingstid, dålig compliance, förekomst av betalaktamasproducerande bakterier på tonsillen, intracellulära

streptokocker, förekomst av skyddande biofilm och bakteriell tolerans.

Vid reinfektion, det vill säga en ny påvisad streptokockorsakad faryngotonsillit inom en månad, ska man beakta möjligheten av andra streptokockinfektioner som impetigo, perianal streptokockdermatit (stjärtfluss), vaginit (hos små flickor) eller paronykier som möjliga smittkällor hos patienten själv eller i dennas omgivning. Dessa möjliga källor till ny infektion ska man framför allt tänka på vid upprepade infektioner inom familjen eller på daghem. Vid påvisad smittkälla ska dessa elimineras. Vid fortsatta tonsilliter kan tonsilloperation övervägas (se nedan).

En reinfektion kan underlättas av en störd normalflora. Således har avsaknad av alfa-streptokocker visats ge en högre risk för reinfektion (19–21). Omvänt kan förekomst av interfererande alfastreptokocker förhindra smitta/infektion av streptokockorsakad faryngotonsillit (22).

Antibiotika påverkar normalfloran. Betalaktamantibiotika selekterar fram betalaktamasproducerande bakterier och påverkar normalfloran (alfa-streptokockerna) negativt, vilket är en viktig orsak till att skärpa diagnostiken och vara restriktiv med antibiotika.

Kommunikationen mellan patient och läkare

Hälso- och sjukvårdslagens krav på god kvalitet, samråd med patienten och individuellt anpassad information har särskild betydelse i kontakten med patienter med luftvägsinfektioner som faryngotonsillit. Alla patienter behöver få en bedömning av sjukdomstillståndet, information om förväntat förlopp, vad man kan göra för att lindra symtomen och vad som bör föranleda ny kontakt med sjukvården (23–25). I ett patientcentrerat arbete är det centralt att ta reda på patientens förväntningar och farhågor innan beslut om behandling tas (26). Detta är särskilt viktigt för patienter med luftvägsinfektioner, där många patienter söker i första hand för att få råd medan andra kan ha en tydlig förväntan om antibiotika.

Välgjorda studier har analyserat kommunikationen under konsultationen med patienter med luftvägsinfektion och visat att den har en avgörande betydelse för om antibiotika förskrivs eller inte (27–29). Patienter som söker för sin halsinfektion uppfattar den ofta som allvarligare än läkarna och har större tilltro till nyttan av antibiotika (1,30). Föräldrars oro för sina barns infektionssjukdom är en bidragande faktor till att barn förskrivs antibiotika (31). Det läkaren tror att patienten förväntar sig av besöket har avgörande påverkan på om antibiotika förskrivs och har visats att tiofaldigt öka sannolikheten för förskrivning (32–34). Däremot diskuteras sällan patientens förväntningar explicit, vilket ofta leder till att det läkaren tror att patienten förväntar sig inte överensstämmer med patientens förväntan (29,35,36). Läkaren måste därför aktivt fråga om patientens föreställningar och förväntningar för att utifrån dem diskutera den fortsatta handläggningen (24). Föräldrar behöver känna att deras oro över barnens infektionssymtom tas på allvar (25). Patienter som blir delaktiga i beslut om behandling följer i större utsträckning rekommendationer och är nöjdare med besöket (35,37).

Indikationsrapporten avseende tonsilloperation

Expertgruppen för tonsilloperation inom Svensk förening för otorhinolaryngologi, Huvud- och Halskirurgi har på uppdrag av SKL inom ramen för att utveckla nationella medicinska indikationer samlat kunskap om indikationerna för tonsilloperationer i en rapport (38). Denna rapport beskriver indikationerna för tonsilloperation på grund av obstruktion och infektion. Tre till fyra tonsilliter per år utgör indikation för tonsillektomi. I rapporten betonas att symtomet från tonsilliten ska vara så besvärade att det påverkar patientens förmåga till dagliga aktiviteter samt att rekommendationerna avseende val av antibiotika följts och att försök till smittspårning (se ovan) utförts för att förhindra ytterligare återfall. Där betonas således att patienterna ska ha genomgått behandlingsförsök, vid återkommande tonsillit, med klindamycin och cefalosporin innan operation är aktuell.

Tonsilloperation

Ungefär 12 500 tonsilloperationer utförs årligen i Sverige, varav cirka hälften på grund av infektionstillstånd i halsmandlarna, framför allt upprepade tonsilliter. Övriga tonsillingrepp sker på indikationen obstruktivitet, det vill säga förstörade halsmandlar, och kommer inte att beröras här.

Sedan 1997 finns ett kvalitetsregister (39) för tonsilloperationer i Sverige. Detta register uppdaterades 2008 då ett nytt register, för att erhålla ytterligare information, infördes. I det första registret (1997–2008) finns cirka 55 000 registreringar. Detta register var prospektivt. Den ansvariga doktorn fyllde i registret pre- och postoperativt. Efter sex månader skickades en patientenkät till dem som accepterade att ingå i registret. Successivt har allt fler enheter som gör dessa operationer medverkat i registret. Båda registren visar en mycket hög grad av patientnöjdhet. Således svarade mer än 96 % av patienterna (eller föräldrarna till de opererade patienterna) att deras symtom var borta eller nästan borta (40).

Nyttan av tonsillektomi

Det är uppenbart svårt att göra jämförande, statistiskt och metodologiskt, användningsfria studier på effekten av tonsilloperationer. I en Cochranerapport slås fast att tonsillektomi minskar antalet episoder med ont i halsen hos barn, framför allt hos dem med mycket besvär (41). Dessa svenska register ger ett intressant tillskott till diskussionen om effekterna av, och de subjektiva upplevelserna efter, en tonsilloperation.

I det nya registret har blödningskomplikationer kunnat registreras. Man kan då se att blödningsrisken, det vill säga en så kraftig blödning att intervention i form av att man söker sjukvården och då läggs in eller reopereras, är cirka 5 % (42,43).

Operation av halsmandlarna är således ett ingrepp som ger en mycket hög patientnöjdhet, förhindrar ytterligare infektioner men som ska ske på strikta indikationer då ingreppet är förenat med viss blödningsrisk.

Referenser

1. van Driel ML, De Sutter A, Deveugele M, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Ann Fam Med* 2006;4:494–9.
2. Gehanno P, Dreiser R, Ionescu E, et al. Lowest effective single dose of diclofenac for antipyretic and analgesic effects in acute febrile sore throat. *Clin Drug Investig* 2003;23:263–71.
3. Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, et al. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-ranging study. *Clin Ther* 2005;27:993–1003.
4. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Emerg Med* 2001;37:711–9.
5. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl 1):1–28.
6. van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev* (10):CD004406.
7. Orrling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalen C, et al. Clindamycin in persisting streptococcal pharyngotonsillitis after penicillin treatment. *Scirand J Infect Dis* 1994;26:535–41.
8. Orrling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalen C. Clindamycin in recurrent group A streptococcal pharyngotonsillitis - an alternative to tonsillectomy? *Acta Otolaryngol* 1997;117:618–22.
9. Holm S, Roos K, Strömberg A. A randomized study of treatment of streptococcal pharyngotonsillitis with cefadroxil or phenoxymethylpenicillin (penicillin V). *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:68–71.
10. Holm S, Henning C, Grahn E, et al. Is penicillin the appropriate treatment for recurrent tonsillopharyngitis? Results from a comparative randomized blind study of cefuroxime axetil and phenoxymethylpenicillin in children. The Swedish Study Group. *Scirand J Infect Dis* 1995;27:221–8.
11. Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, et al. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000;320:150–4.
12. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Dec Making* 1981;1:239–46.
13. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, et al. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324.
14. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD000023.
15. Stromberg A, Schwan A, Cirkars O. Five versus ten days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinician trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil. *Scirand J Infect Dis* 1988;20:37–46.
16. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:635–43.
17. Gerber MA, Randolph MF, DeMeo KK, et al. Lack of impact of early antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis on recurrence rates. *J Pediatr* 1990;117:853–8.
18. el-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM, et al. Immediate vs. delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:126–30.
19. Grahn E, Holm SE. Bacterial interference in the throat flora during a streptococcal tonsillitis outbreak in an apartment house area. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1983;256:72–9.
20. Roos K, Grahn E, Holm SE. Evaluation of beta-lactamase activity and microbial interference in treatment failures of acute streptococcal tonsillitis. *Scirand J Infect Dis* 1986;18:313–9.
21. Roos K, Hakansson EG, Holm S. Effect of recolonisation with "interfering" alpha streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2001;322:210–2.
22. Roos K, Grahn E, Lind L, et al. Treatment of recurrent streptococcal tonsillitis by recolonization with alpha-streptococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:318–9.
23. Kai J. What worries parents when their preschool children are acutely ill, and why: a qualitative study. *BMJ* 1996;313:983–6.
24. Kai J. Parents' difficulties and information needs in coping with acute illness in preschool children: a qualitative study. *BMJ* 1996;313:987–90.

25. Ertmann RK, Reventlow S, Soderstrom M. Is my child sick? Parents' management of signs of illness and experiences of the medicirikal encounter: parents of recurrently sick children urge for more cooperation. *Scirkand J Prim Health Cirkare* 2011;29:23-7.
26. Lewin SA, Skea ZC, Entwistle V, et al. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinicirikal consultations. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4):CD003267.
27. Mangione-Smith R, McGlynn EA, Elliott MN, et al. The relationship between perceived parental expectations and pediatrician antimicrobial prescribing behavior. *Pediatrics* 1999;103:711-8.
28. Mangione-Smith R, McGlynn EA, Elliott MN, et al. Parent expectations for antibiotics, physician-parent communication, and satisfaction. *Arch Ped Adol Med* 2001;155:800-6.
29. Scott JG, Cohen D, DiCicco-Bloom B, et al. Antibiotic use in acute respiratory infections and the ways patients pressure physicians for a prescription. *J Fam Pract* 2001;50:853-8.
30. van Duijn HJ, Kuyvenhoven MM, Schellevis FG, et al. Views on respiratory tract symptoms and antibiotics of Dutch general practitioners, practice staff and patients. *Patient Educ Couns* 2006;61:342-7.
31. Andre M, Hedin K, Hakansson A, et al. More physician consultations and antibiotic prescriptions in families with high concern about infectious illness - adequate response to infection-prone child or self-fulfilling prophecy? *Fam Pract* 2007;24:302-7.
32. Macfarlane J, Holmes W, Macfarlane R, et al. Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. *BMJ* 1997;315:1211-4.
33. Cockburn J, Pit S. Prescribing behaviour in clinicirikal practice: patients' expectations and doctors' perceptions of patients' expectations-a questionnaire study. *BMJ* 1997;315:520-3.
34. Britten N, Ukoumunne O. The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire survey. *BMJ* 1997;315:1506-10.
35. Barry CIRKA. Patients' unvoiced agendas in general practice consultations: qualitative study. *BMJ* 2000;320:1246-50.
36. Butler CC, Rollnick S, Pill R, et al. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 1998;317:637-42.
37. Britten N, Stevenson FA, Barry CIRKA, et al. Misunderstandings in prescribing decisions in general practice: qualitative study. *BMJ* 2000;320:484-8.
38. Månsson I, Hemlin C, Hultcrantz E, et al. Tonsilloperationer. www.soci-alstyrelsen.se/riktlinjer/nationellamedicinskaindikationer 2009 [cited 2012 06 June].
39. www.orlforum.se. Svensk Föreningen för Otorhinolaryngologi, huvud- och halskirurgi. Registercentrum ÖNH - kvalitetsregistret ÖNH. [cited 2012-08-10].
40. Stalfors J, Ericsson E, Hemlin C, et al. Tonsil surgery efficiently relieves symptoms: analysis of 54 696 patients in the National Tonsil Surgery Register in Sweden. *Acta Otolaryngol* 2012;132:533-9.
41. Burton MJ, Glasziou PP. Tonsillectomy or adeno-tonsillectomy versus non-surgicirikal treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD001802.
42. Hessen Soderman AC, Ericsson E, Hemlin C, et al. Reduced risk of primary postoperative hemorrhage after tonsil surgery in Sweden: results from the National Tonsil Surgery Register in Sweden covering more than 10 years and 54,696 operations. *Laryngoscope* 2011;121:2322-6.
43. Hultcrantz E, Ericsson E, Hemlin C, et al. Paradigm shift in Sweden from tonsillectomy to tonsillotomiy for children with upper airway obstructive symptoms due to tonsillar hypertrophy. (submitted).

Läkemedel för behandling av faryngotonsillit – användning/försäljning, biverkningar samt ekologiska effekter

Charlotta Edlund, Ulf Törnebladh

Sammanfattning

Under den senaste tioårsperioden (2002–2011) har den totala försäljningen i Sverige av penicillin V (pcV), orala cefalosporiner godkända för terapi av faryngotonsillit och hela gruppen av orala makrolider sjunkit i varierande utsträckning, medan klindamycin ökat i försäljning under samma tidsperiod.

Penicillin V dominerar stort bland ovanstående läkemedel. Försäljningen av perorala makrolider uppgick sålunda till cirka 10,1 % av pcV-försäljningen och motsvarande siffra för cefadroxil, vilket är det mest använda perorala cefalosporinet för terapi av faryngotonsillit, var 4,2 %. Klindamycinförsäljningen uppgick till 7,6 % av pcV-försäljningen.

Penicillin V, förstahandsmedlet vid faryngotonsillit, har en gynnsam biverkningsprofil, jämförelsevis låg ekologisk påverkan och låg tendens att inducera antibiotikaresistens. Dock bidrar varje behandling, speciellt i upprepade kurer, till störningar i den ekologiska balansen genom påverkan på den skyddande normalfloran och induktion av betalaktamasproduktion hos normalflorbakterier, vilket kan få negativa konsekvenser för den enskilda patienten.

Makrolider, cefadroxil och klindamycin är alternativa preparat vid penicillinallergi och vid recidivtonsillit, men samtliga dessa medel har jämfört med pcV större ekologisk påverkan och behandling med dem innebär en högre risk för resistensutveckling.

För pcV, de orala makroliderna och klindamycin är biverkningar från huden samt mag-tarmkanalen de reaktioner som oftast rapporteras till Läkemedelsverkets register. För cefadroxil är rapporter om hud- och lever/gallvägsbiverkningar vanligast.

Makrolidernas benägenhet att förlänga QT-intervallet och den åtföljande risken för mycket allvarlig hjärtarytmi måste beaktas och risken för läkemedelsinteraktioner med påverkan på hjärtat minimeras.

Användning/försäljning under den senaste tioårsperioden

Under tioårsperioden januari 2002–december 2011 har den totala försäljningen av fenoximetylpenicillin (penicillin V, pcV), de orala cefalosporiner som godkänts för terapi av faryngotonsillit (cefadroxil, cefalexin, cefuroxim-axetil, loracarbef) samt hela gruppen av orala makrolider (azitromycin, erytromycin, klaritromycin, roxitromycin, telitromycin), sjunkit i Sverige. Oralt klindamycin har dock ökat i försäljning under samma tidsperiod. Den totala försäljningen avspeglar förskrivning för alla olika typer av indikationer för respektive läkemedel (1).

För pcV är nedgången i försäljning relaterad till folkmängd cirka 8,8 %. Antalet definierade dygnsdoser (DDD) per tusen invånare och dag sjönk nämligen från 4,54 under 2002 till 4,14 under den senaste tolv månadersperioden januari–december 2011.

Försäljningen av de aktuella orala cefalosporinerna har sjunkit betydligt mer under perioden 2002–2011. För cefadroxil minskade den 44,1 % mätt i antalet DDD per tusen invånare och dag om man jämför tolv månadersperioderna 2002 och 2011. Försäljningen av cefadroxil under 2011 motsvarade cirka 4,2 % av pcV-försäljningen. Cefalexin, cefuroxim-axetil och loracarbef minskade alla tre med över 90 % i försäljning uttryckt med ovanstående mått under perioden 2002–2011. Under våren 2012 avregistrerades loracarbef i Sverige.

Vid jämförelse mellan åren 2002 och 2011 (mätt på samma sätt som ovan) har försäljningen för hela gruppen av orala makrolider (azitromycin, erytromycin, klaritromycin,

roxitromycin, telitromycin) minskat med 37,6 %. Under 2011 uppgick försäljningen av dessa perorala antibiotika till cirka 10,1 % av pcV-försäljningen samma år.

Försäljningen av klindamycin har ökat under perioden 2002–2011. Uttryckt i antalet DDD per tusen invånare och dag under en tolv månadersperiod är ökningen av försålt klindamycin cirka 18,1 % och motsvarade under 2011 cirka 7,6 % av försäljningen av pcV. Dessa siffror avspeglar den totala förskrivningen i landet av klindamycin och innefattar således inte bara indikationen faryngotonsillit utan även exempelvis hud- och mjukdelsinfektioner.

Biverkningar – allmänna kommentarer

Biverkningsrapporter för de läkemedel som används för behandling av faryngotonsillit sammanfattas i Tabell I–IV. Statistiken utgörs av inkomna spontanrapporter i Sverige och är hämtad ur Läkemedelsverkets biverkningsregister SWEDIS för tidsperioden från och med 1 januari 2002 till och med 31 december 2011 (2). För flera av substanserna rapporteras reaktioner som inte är upptagna i biverkningsavsnittet i aktuella FASS-texter för respektive läkemedel. Biverkningsinformationen för de antibiotika som här redovisas gäller inte bara vid behandling av faryngotonsillit. Det är också angeläget att påpeka att det vid spontanrapportering av biverkningar föreligger en kraftig underrapportering. Detta torde accentueras av att det i detta fall gäller preparat som funnits på marknaden under minst tio år och där biverkningarna, inklusive allvarliga allergiska reaktioner, bedöms som välkända och därför inte rapporteras.

I tabellerna används den från SWEDIS hämtade sam-

manfattande termen ”möjligt samband”, vilken innebär det totala antalet rapporter av säkert, troligt eller möjligt samband. Den rapporterade reaktionen kan således vara orsakad av läkemedlet i fråga men även av andra läkemedel eller patientens underliggande sjukdom. För pcV, de orala makroliderna och klindamycin rapporteras biverkningar från huden samt mag-tarmkanalen i högst frekvens. För cefadroxil är rapporter om hud- och lever/gallvägsbiverkningar vanligast i Läkemedelsverkets register.

Penicillin V

Att pcV kan ge upphov till allergiska reaktioner från huden liksom ett flertal olika gastrointestinala symtom torde vara välkänt för forskrivarerna i Sverige. I SWEDIS finns även rapporter om möjliga samband mellan pcV-terapi och påverkan på blodbildning och levern, men antalet rapporter om dessa biverkningar är få (Tabell I).

I SWEDIS finns ett dödsfall inrapporterat under den senaste tioårsperioden där ett samband med pcV-behandling bedöms som möjligt. Det rörde sig om en MS-sjuk man som utvecklade pancytopeni och multiorgansvikt i efterförloppet till levertransplantation med åtföljande multipel läkemedelsbehandling.

I förhållande till den omfattande förskrivningen i landet av pcV (0,4 % av befolkningen behandlas med medlet varje dag) bedöms biverkningsprofilen för medlet vara mycket gynnsam.

Makrolider

I relation till omfånget av förskrivningen av de orala makroliderna rapporteras betydligt fler biverkningar för dessa medel jämfört med pcV. Lever- och gallvägspåverkan (dödsfall rapporterade) liksom olika former av neurologiska och psykiska biverkningar är jämförelsevis sett vanligare för

makroliderna. Biverkningarna har också en annan karaktär och inbegriper hallucinationer, hörselpåverkan samt interaktioner (Tabell II). Risk för förlängning av QT-intervallet och utveckling av letal torsade de pointes-arytmi föreligger vid bruk av makrolider (3). Det är därför nödvändigt att forskrivaren informerar sig om de försiktighetsmått som bör iaktas vid bruk av makrolider. Det gäller framför allt uppgifter om hjärtsjuklighet i anamnesen samt annan samtidig medicinering, på grund av risk för interaktioner med allvarlig hjärtpåverkan som följd.

De tre dödsfall som inrapporterats till SWEDIS under perioden 2002–2011, där ett samband med makrolidbehandling bedöms som möjligt, gällde tre män med atypisk mykobakterieinfektion som erhöll bland annat klaritromycin, varav en avled i leversvikt och två i agranulocytos.

Cefalosporiner

I Tabell III framgår biverkningsrapporterna för cefadroxil som är det helt dominerande orala cefalosporinet i Sverige. För cefalexin och cefuroxim-axetil har två rapporter för vardera medlet inkommit om kända, icke allvarliga reaktioner under den senaste tioårsperioden. För loracarbef föreligger 14 rapporter om framför allt hudsymtom och lever- samt gallvägspåverkan – inget dödsfall har rapporterats för detta medel.

Cefadroxil tillhör, liksom pcV, gruppen betalaktamantibiotika och biverkningspektrum för medlen liknar mycket varandra. Leverbiverkningar rapporteras dock i högre utsträckning för cefadroxil. Det totala antalet biverkningsrapporter i förhållande till förskrivningen är betydligt större för cefadroxil än för pcV. Det enda dödsfallet registrerat i SWEDIS där cefadroxilbehandling bedöms ha ett möjligt samband, avsåg en äldre, tidigare frisk, kvinna som behandlades med flera olika antibiotika inklusive cefadroxil, för multipla bukabscesser och som avled i en troligen antibiotikainducerad leverskada.

Tabell I. Biverkningsrapporter för penicillin V under tioårsperioden 2002–2011 (topp 10, organsystem).

Antal rapporter	192
Antal biverkningar med möjligt samband	278
Dödsfall med möjligt samband	1
1. Hud (urtikaria, exantem, klåda, angioödem m.fl.)	140
2. Mag-tarmkanalen (diarré, kräkningar, buksmärter, svullnad av munhåla)	43
3. Allmänna symtom (anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock, feber, ödem m.fl.)	32
4. Muskuloskeletala (artralgi, artrit, ledsvullnad, myalgi)	13
5. Blod (INR ökat, agranulocytos, trombocytopeni, pancytopeni, eosinofili, epistaxis m.fl.)	9
5. Lever- och gallvägar (transaminasstegring, hepatit, pankreatit, kolestas, levernekros)	9
7. Luftvägar (dyspné, takypné, andningsbesvär)	8
7. Neurologiska (yrsel, parestesi, förändring av smak och sensibilitet, ageusi, huvudvärk)	8
9. Psykiska (konfusion, ångest, aggressivitet)	3
9. Cirkulation (hypotension, takykardi)	3

Tabell II. Biverkningsrapporter för orala makrolider under tioårsperioden 2002–2011 (topp 10, organsystem).

Antal rapporter	108
Antal biverkningar med möjligt samband	146
Dödsfall med möjligt samband	3
1. Mag-tarmkanalen (buksmärtor, diarré, stomatit/gingivit, kräkningar, illamående m.fl.)	26
2. Hud (exantem, klåda, urtikaria, angioödem, erythema multiforme m.fl.)	25
3. Lever- och gallvägar (transaminas/ALP/GT/bilirubin , pankreatit, leverinsufficiens m.fl.)	22
4. Allmänna symtom (ödem, frossa, somnolens, synkope, frånvaroattack, trötthet m.fl.)	12
4. Öron (hörselnedsättning, dövhet, tinnitus)	12
6. Blod (trombocytopeni, agranulocytos, leukopeni, pancytopeni, anemi, INR ökat, blödning m.fl.)	11
7. Neurologiska (smakförändring, yrsel, parosmi, epileptiskt anfall)	9
8. Psykiska (oro, konfusion, hallucinationer, ångest, nedstämdhet, aggressivitet, mardrömmar)	8
9. Cirkulation (hjärtklappning, förlängning av QT-tiden, torsade de pointes, förmaksflimmer)	5
10. Farmakokinetiska effekter (serumkoncentration förhöjd)	3

Tabell III. Biverkningsrapporter för cefadroxil under tioårsperioden 2002–2011 (topp 10, organsystem).

Antal rapporter	45
Antal biverkningar med möjligt samband	52
Dödsfall med möjligt samband	1
1. Hud (exantem, urtikaria, klåda, angioödem, erythema multiforme, mukokutant syndrom m.fl.)	21
2. Lever- och gallvägar ("mixed liver reaction", kolestas, transaminas/ALP/GT förhöjda)	9
3. Blod (INR ökat, agranulocytos, pancytopeni, neutropeni)	7
4. Mag-tarmkanalen (illamående, diarré, kräkningar, blödande ulcus i ventrikeln)	4
5. Allmänna symtom (anafylaktisk chock, feber, serumsjuka)	3
5. Psykiska (oro, irritation, personlighetsförändring)	3
7. Neurologiska (smakförändring, huvudvärk)	2
8. Odontologiska (tandmissfärgning)	1
8. Muskuloskeletalta (myalgi)	1
8. Luftvägar (dyspné)	1

Klindamycin

Även för klindamycin är antalet biverkningsrapporter i förhållande till förskrivningen betydligt mindre än för pcV. Risken för *Clostridium difficile*-associerad diarré och pseudomembranös kolit är sannolikt högre för detta medel än för de övriga orala antibiotika som diskuteras i detta sammanhang. Allvarliga hud-, lever- och blodbiverkningar förekommer också, se Tabell IV.

Två dödsfall har inrapporterats till SWEDIS under perioden 2002–2011, där man bedömt att ett samband med klindamycinbehandling är möjligt. Båda patienterna avled till följd av pseudomembranös kolit.

Tabell IV. Biverkningsrapporter för oralt klindamycin under tioårsperioden 2002–2011 (topp 10, organsystem).

Antal rapporter	127
Antal biverkningar med möjligt samband	167
Dödsfall med möjligt samband	2
1. Hud (exantem, urtikaria, klåda, angioödem, epidermal nekrolys m.fl.)	89
2. Mag-tarmkanalen (Clostridium difficile-associerad diarré, diarré, pseudomembranös kolit m.fl.)	36
3. Lever- och gallvägar ("mixed liver reaction", transaminas/ALP/GT-förhöjda, ikterus m.fl.)	16
4. Neurologiska (sensibilitetsrubning, förvärrad epilepsi, polyradikulit, smakförändring, yrsel)	6
5. Allmänna symtom (feber, ödem, smärta)	5
6. Blod (pancytopeni, agranulocytos, neutropeni)	4
7. Luftvägar (dyspné, larynxödem, laryngit)	3
8. Psykiska (sömnrubning, hallucinationer)	2
8. Urinvägar (kreatininstegring)	2
10. Metabola (hyperglykemi)	1

Ekologiska effekter i samband med antibiotikabehandling av faryngotonsillit

All antibiotikabehandling ger förutom den avsedda effekten på den orsakande patogenen också i varierande grad ekologiska störningar av den normala mikrofloran. Det finns ett klart samband mellan förbrukning och mängden resistenta bakterier, både på individnivå och i samhället (4,5). Graden av ekologisk störning och resistensutveckling beror även på val av preparat, dos och behandlingstid. Genom att endast förskriva antibiotika vid klar indikation och att då välja preparat och dosering som i möjligaste mån tar hänsyn till risken för ekologiska störningar, bidrar förskrivaren till att bromsa takten på resistensutvecklingen. I Sverige har vi hittills haft en relativt gynnsam situation vad gäller antibiotikaresistens, mycket beroende på en traditionellt sett återhållsam antibiotikainvändning och den utbredda användningen av smal-spektrumpreparat, främst fenoximetylpenicillin (penicillin V, pcV) mot vanliga luftvägsinfektioner (6).

Av de preparat som är aktuella för behandling av faryngotonsillit, medför penicillin den lägsta risken för påverkan på normalflora och resistensutveckling, medan klindamycin, makrolider samt cefalosporiner har visats ge större negativ påverkan på normalfloran och risk för resistensutveckling (7,8).

Penicillin V

Penicillin V absorberas till cirka 50 % och det penicillin som når mag-tarmkanalen bryts snabbt ner i tarmen av befintliga betalaktamaser. Den normala tarmfloran påverkas därför i mycket begränsad omfattning, medan viss påverkan kan ses i den orofaryngeala mikrofloran såsom reduktion av antalet alfastreptokocker och anaerober (9,10). Trots utbredd användning av pcV under decennier har ingen kliniskt dokumenterad penicillinresistens hos grupp A-streptokocker dokumenterats, troligen på grund av bakteriens avsaknad av förändrade penicillinbindande proteiner och/eller ineffek-

tiva mekanismer för lateral genöverföring av resistensgener (11). Dock har penicillintoleranta streptokocker isolerats *in vitro*, och MIC-värde > 32 mg/L har beskrivits (12). Ett samband mellan penicillintolerans och kliniskt misslyckande efter penicillinbehandlad tonsillit har visats i enstaka studier, men den kliniska relevansen får fortfarande betraktas som osäker (13). Trots detta förekommer ofta återkommande streptokockinfektioner i svalget efter genomgången penicillinbehandling, något som kan vara en följd av att penicillinet förutom att avdöda grupp A-streptokockerna även stör den skyddande normalfloran i svalget (10,14,15). Det har i ett flertal studier påvisats att genom att tillföra utvalda "normalflorebakterier" (alfastreptokocker) direkt efter genomgången penicillinbehandling så minskades antalet reinfektioner signifikant jämfört med placebogruppen (16,17). En alternativ förklaring till återkommande streptokocktonsilliter trots "korrekt" penicillinbehandling är en ökad betalaktamasproduktion hos normala svalgbakterier såsom Moraxella- och Prevotellaarter, vilket har visats i samband med återkommande penicillinkurer. Dessa enzymer har kapacitet att bryta ner penicillinet och därmed förorsaka behandlingssvikt (18). Man kan således konstatera att trots att penicillin är ett relativt sett fördelaktigt val av antibiotikum, så bidrar ändå varje behandling, speciellt i upprepade kurer, till störningar i den ekologiska balansen som kan få negativa konsekvenser för den enskilda patienten.

Amoxicillin

Det finns inget skäl till att använda amoxicillin, då det inte är effektivare mot grupp A-streptokocker än pcV. Amoxicillin med eller utan betalaktamashämmare har ett bredare spektrum, vilket ger större ekologisk påverkan och ökad resistensutveckling hos potentiella patogener (19). Även en mycket kort behandling med amoxicillin (tre dagar) har visats inducera en påtaglig ökning av resistenta mikroorganismer i munhålan (20).

Makrolider

Makrolider (azitromycin, erytromycin, klaritromycin, roxitromycin, telitromycin) hämmar proteinsyntesen genom att binda sig till bakteriens ribosomer och är huvudsakligen bakteriostatiska. Dessa preparat kan vara ett alternativ vid penicillinallergi på grund av liknande antibakteriellt spektrum, men är förknippade med snabb resistensutveckling genom förändringar i de ribosomala proteinerna. Ökad prevalens av erytromycinresistenta grupp A-streptokocker ses på grund av spridning av resistenta kloner. Antibiotikakonsumtionsmönstret synes starkt påverka spridningen av dessa kloner, varför användning av makrolider bör begränsas.

Cefalosporiner

Cefalosporiner har ett antibakteriellt spektrum som omfattar grupp A-streptokocker men rekommenderas ej som förstahandspreparat på grund av deras bredare spektrum, vilket leder till ekologiska störningar både i tarmfloran och i munhållans bakterieflora med snabb resistensutveckling som följd (7,21).

Klindamycin

Klindamycin hämmar proteinsyntesen och är aktivt mot anaerober och många grampositiva bakterier, och kan därför vara ett alternativ mot streptokockinfektioner vid penicillinallergi. Dock är klindamycin förknippat med kraftiga ekologiska biverkningar på grund av att den anaeroba tarmfloran slås ut, vilket medför hög risk för antibiotikaassocierad diarré, inklusive pseudomembranös kolit. Snabb och bestående resistensutveckling i normalfloran har rapporterats efter endast sju dagars klindamycinbehandling (5). Prevalensen av klindamycinresistenta pneumokocker har ökat stadigt i Sverige under den senaste tioårsperioden och ligger nu på drygt 4 %, vilket speglar den ökade användningen (22).

Slutsats avseende ekologiska effekter

Graden och hastigheten av resistensutveckling varierar kraftigt för olika kombinationer mellan antibiotika och bakterier, dock bidrar all antibiotikaanvändning till störningar i mikrofloras ekosystem. Man kan konstatera att pcV på grund av sitt smala antibakteriella spektrum påverkar normalfloran i begränsad utsträckning, vilket gör att det är mindre resistensdrivande än antibiotika med bredare spektrum. Grupp A-streptokocker har ännu efter mer än 60 års användning inte utvecklat någon typ av kliniskt relevant nedsatt känslighet för penicillin. Den svenska modellen med pcV som förstahandsval vid vanliga luftvägsinfektioner bör därför vidmakthållas.

Sammanfattning av uppdateringen

Försäljningen i Sverige av perorala antibiotika godkända för terapi av faryngotonsillit har sjunkit något under den senaste tioårsperioden, undantaget klindamycin där försäljningen ökat med cirka 18 % under samma tid. Penicillin V har en gynnsam biverkningsprofil, jämförelsevis låg ekologisk påverkan och låg tendens att inducera antibiotikaresistens, vilket sammantaget utgör basen till att medlet behåller

sin dominerande ställning som det mest använda perorala antibiotikumet för terapi av faryngotonsillit.

Makrolider, cefadroxil och klindamycin är alternativa preparat vid penicillinallergi och vid recidivtonsillit, men samtliga dessa medel har jämfört med pcV större ekologisk påverkan och behandling med dem innebär en högre risk för resistensutveckling.

Makrolidernas benägenhet att förlänga QT-intervallet och den åtföljande risken för mycket allvarlig hjärtarytmi måste beaktas och risken för läkemedelsinteraktioner med påverkan på hjärtat mimimeras.

Behandling med klindamycin innebär sannolikt en förhöjd risk för *Clostridium difficile*-associerad diarré jämfört med terapi med övriga aktuella antibiotika.

Referenser

1. SWEDIS försäljningsstatistik, Läkemedelsverket, 2012.
2. SWEDIS biverkningsstatistik, Läkemedelsverket, 2012.
3. Owens RC, Nolin TD. Antimicrobial – associated QT interval prolongation: points of interest. Clin Infect Dis 2006;43:1603–11.
4. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. Emerging Infectious Diseases 2008;14 (11):1722–30.
5. Löfmark, Jernberg C, Jansson J, et al. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant Bacteroides spp. and resistance genes. J. Antimicrob Chemother 2006;58(6):1160–7.
6. Odenholt I. Antibiotika och resistens. Läkemedelsboken 2011–2012, Läkemedelsverket.
7. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecologic balance of human microflora. Lancet Infect Dis 2001;1(2):101–14.
8. Raffi F, Sutherland JB, Cerniglia CE. Effects of treatment with antimicrobial agents on the human colonic microflora. Therapeutics and Clin Circ Risk Management 2008;4(6):1343–57.
9. Heimdahl A, Nord CE. Effect of phenoxymethylpenicillin and clindamycin on the oral, throat and faecal microflora of man. Scirand J Infect Dis 1979;11(3):233–42.
10. Adamsson I, Edlund C, Sjöstedt, et al. Comparative effects of cefadroxil and phenoximethylpenicillin on the normal oropharyngeal and intestinal microflora. Infection 1997;25(3):154–8.
11. Horn DL, Zabriskie JB, Austrian R, et al. Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Report on a symposium. Clin Infect Dis 1998;26:1341–5.
12. Kaplan EL, Johnson DR. Unexplained reduced microbiologic efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. Pediatrics 2001;108(5):1180–6.
13. Grahn E, Holm SE, Roos K. Penicillin tolerance in beta-streptococci isolated from patients with tonsillitis. Scirand J Infect Dis 1987;19(4):421–6.
14. Grahn E, Holm SE. Penicillin concentration in saliva and its influence on bacterial interference. Scirand J Infect Dis 1987;19(2):235–41.
15. Tunér K, Nord CE. Impact of phenoxymethylpenicillin and clindamycin on microflora in recurrent tonsillitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985;94(3):278–80.
16. Falck G, et al. Tolerance and efficacy of interfering alpha-streptococci in recurrence of streptococcal pharyngotonsillitis: a placebo-controlled study. Acta Otolaryngol 1999;119(8):944–8.
17. Roos K, et al. Recolonization with selected alpha-streptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis – a randomized placebo-controlled multicentre study. Scirand J Infect Dis 1996;28(5):459–62.
18. Brook I. Role of beta-lactamase-producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. Rev Infect Dis 1984;6:601–7.
19. Christensson B, Nilsson-Ehle I, Ljungberg B, et al. A randomized multicenter trial to compare the influence of cefaclor and amoxicillin on the colonization resistance of the digestive tract in patients with lower respiratory tract infection. Infection 1991;19:208–15.
20. Chardin H, Yasukawa K, Nouacer N, et al. Reduced susceptibility to amoxicillin of oral streptococci following amoxicillin exposure. J Med Microbiol 2009;58:1092–7.
21. Hanberger H, Odenholt I, Giske Ch, et al. Dags att slopa »husets vin« Stopp för okritisk empirisk användning av cefuroxim. Läkartidningen nr 5, 2009, volym 106, 291–2.
22. SwedRes 2010, Smittskyddsinstitutet, 2011.