

BEHANDLING AV ALVORLIGE STAFYLOKOKKINFEKSJONER

Av CLAUDS OLA SOLBERG

(Fra: Med. avd. B, Haukeland sykehus.
Sjef: Professor dr. med. Johs. Bøe.)

T. norske Lægeforen. 1967, 87, 6-10.

De antibakterielle midler som er tatt i bruk i de siste 20-30 årene, har redusert sykkeligheten og dødeligheten av de fleste bakterielle infeksjoner i uttalt grad, men infeksjoner forårsaket av gule, koagulase-positive stafylokokker — de såkalte *Staphylococcus aureus* — representerer fremdeles et stort terapeutisk problem. Dette skyldes delvis spesielle forhold ved dem som får stafylokokkinfeksjoner og delvis spesielle biologiske egenskaper ved stafylokokkene selv. Skal man forstå prinsippene for behandlingen av stafylokokkinfeksjonene, bør man derfor kjenne litt til disse forhold.

I en rekke undersøkelser er vist at stafylokokkene er svært utbredt. 60-80 % av pasientene og personalet på våre sykehus har disse mikrobenes ett eller flere steder på sin kropp og sprer dem til miljøet (17). De mindre alvorlige stafylokokkinfeksjonene som furunkler, blefaritter, små infiserte sår osv. forekommer ofte hos for øvrig friske individer. Men de alvorlige eller livstruende stafylokokkinfeksjonene — og med alvorlige stafylokokkinfeksjoner menes her tilstander som f. eks. store abscesser, pneumonier, endokarditter, enterocolitter, osteomyelitter og sepsis — de ser man ofte hos individer med på forhånd nedsatt motstandskraft. De som er mest utsatt, er spedbarn og eldre, diabetikere, uremikere, steroidbehandlede pasienter, pasienter som har maligne lidelser eller utbredte eksfoliative dermatitter og endelig pasienter som får bredspektrede antibiotica. De siste får lett superinfeksjon med resistente mikrober slik at livstruende enterocolitter og pneumonier oppstår. I mange tilfelle er det den underliggende sykdom som avgjør forløpet av stafylokokkinfeksjonen.

Men det som sannsynligvis mest bidrar til å vanskeliggjøre behandlingen av disse infeksjonene, er spesielle biologiske egenskaper ved selve mikroben. For det første forårsaker stafylokokkene hurtig nekrose av vevene med abscessdannelse. Ikke så sjelden ser man at det som én dag ble oppfattet som en stafylokokkpneumoni, neste dag er blitt en lungeabscess. Selv om pasienten får antibiotica i store doser, blir konsentrasjonen i slike pussfylte hulrom for liten til å drepe mikrobenes, og dette er da en av de vanligste årsakene til at terapieresistente tilfelle oppstår.

En annen fremtredende egenskap ved stafylokokkene er at de så lett blir resistente mot de antibakterielle midler som står til rådighet. Helt siden penicillin ble tatt i bruk, har det vært et kappløp mellom utviklingen av resistente stammer på den ene siden og fremstil-

lingen av stadig nye antibiotica på den andre. Det er et velkjent faktum at frekvensen av resistente stammer på sykehus stiger proporsjonalt med forbruket av antibakterielle midler (4). Ved langvarig og intens bruk av antibiotica på en avdeling risikerer man derfor å få stammer som få eller ingen midler biter på.

Enkelte sider ved stafylokokkinfeksjonene synes mer å ligne infeksjoner forårsaket av tuberkelbasiller enn av andre gram-positive kokker. Det er nemlig vist at stafylokokkene kan holde seg i live i den menneskelige organisme i lengre tid uten å forårsake nevneverdige tegn på sykdom (12). Dette er kan hende ofte forklaringen på at pasienter som tilsynelatende er helbredet for sin sykdom, så lett får residiv. Stafylokokkene kan også holde seg i live inne i fagocytterne både på dyr og mennesker (13). Slike opphold inne i leukocytterne kan sannsynligvis bidra til at mikrobenes lett spres til helt andre organer på kort tid, og at mikrobenes beskyttes mot antibakterielle stoffer i de omgivende vev (12).

Når det gjelder vår evne til å opparbeide en naturlig immunitet mot stafylokokkene, så er forholdene lite kjent. Men vi ser ofte at alvorlige stafylokokkinfeksjoner kan oppstå selv om det på forhånd er betydelige mengder antistoffer mot mikrobenes til stede i blodet. Det ser ikke ut til at det oppstår noen beskyttende immunitet slik man ser det ved enkelte andre bakterielle infeksjoner.

På grunnlag av det som er nevnt, kan man sette opp en del generelle retningslinjer for behandlingen av disse infeksjonene.

1. Den antibakterielle behandling bør påbegynnes snarest mulig fordi stafylokokkene hurtig forårsaker vevsnekrose og abscessdannelse. Hvis behandlingen påbegynnes tidlig, før sykdommen har grepet for mye om seg, er sjansene store for å slå ned infeksjonen med en gang. Hvis man derimot venter til det er dannet en abscess med svære mengder mikrober, er sjansene mindre for å nå til målet bare med antibioticabehandling, og infeksjonen kan lett få et kronisk eller fatalt forløp. En utsettelse på 1 døgn, kan hende mindre, med å behandle en stafylokokksepsis eller pneumoni kan være nok til at pasienten ikke overlever sykdommen. Man må derfor ikke kaste bort dyrebar tid med å vente på resultatet av dyrkning og resistensbestemmelse av mikrobenes, men støtte seg til direkte mikroskopisk undersøkelse av ekspektorat, spinalvæske, puss

fra sår osv., og ved mistanke om sepsis må man støtte seg til en mikroskopisk undersøkelse av blodkulturene så snart de viser det minste tegn til vekst. I en del tilfelle vil man bli nødt til å starte behandlingen bare på mistanke om stafylokokkinfeksjon, men da skal man også på forhånd ha sikret seg materiale til bakteriologisk undersøkelse.

2. Da behandlingen i de aller fleste tilfellene må startes før resultatet av resistensbestemmelsen foreligger, må man bruke antibakterielle midler som mikrobenes med største sannsynlighet er følsomme for. Vi har i dag en rekke midler å velge mellom, men som initialbehandling er det vanlig å kombinere penicillin G — det langt overlegne middel mot ikke penicillinaseproduserende stafylokokker — og et av de nye penicillinase-resistente penicillinene — methicillin eller isoxazolylpenicillin. Fra dansk hold er det hevdet at Fucidin kombinert med penicillinene skulle være utmerket initialbehandling (8). Selv om mange fulminante stafylokokkinfeksjoner har vært behandlet med godt resultat med bakteriostatisk virkende antibiotica, er det en alminnelig oppfatning av midler med baktericid virkning er å foretrekke (7,26).

I beste fall tar det 2 døgn fra man tar blodkultur og til man har resultatet av resistensundersøkelsen. Ved f. eks. postoperative stafylokokkinfeksjoner med sepsis kan man spare en dag ved å ta prøve fra pusset i såret og resistensbestemme direkte, for som regel finner man samme stamme i puss og blod (21). Pasienter med stafylokokkpneumonier har også som regel samme stamme i lungene som i nese og hals.

3. Foreligger det lukkede pussansamlinger — abscesser eller empyemer — må disse snarest mulig dreneres. Drenasje av puss er i mange tilfelle den viktigste behandling av en alvorlig stafylokokkinfeksjon. I en meddelelse fra Harvard Medical School (15) døde bare 1 av 6 pasienter som hadde stafylokokksepsis og abscesser som ble drenert. Men av 13 pasienter med sepsis som hadde abscesser som ikke ble drenert, døde hele 10 til tross for massiv methicillinbehandling.

4. Ved de mest alvorlige stafylokokkinfeksjoner kan det ta opp til flere døgn med intens antibakteriell behandling før bedring i sykdomsbildet inntreffer, og det hender at det kan ta både 2 og 3 uker før pasienten blir feberfri. Hvis tilstanden imidlertid ikke bedrer seg etter 2—3 dagers behandling, kan årsaken være feil antibioticum eller for lave doser. Persisterende feber og leukocytose ved adekvat antibioticabehandling tyder på superinfeksjon med resistente stammer eller abscessdannelse. De vanligste steder man finner slike abscesser, er i lungene, pleurahulen, bensystemet, milten eller i nyreregionene.

5. Ved alvorlige stafylokokkinfeksjoner skal behandlingen være langvarig da tendensen til residiv er stor. Pasienter med osteomyelitt, pneumonier og sepsis bør behandles i 4—6 uker. Ved endokarditt behandles i 6—8 uker og ved mistanke om persisterende infeksjon enda lengre behandling, opp til 2—3 måneder.

6. Ved enkelte stafylokokkinfeksjoner som sepsis og enterocolitt opptrer ofte sjokk og svære elektrolyttforstyrrelser. Slike tilstander må selvfølgelig korrigeres med intravenøs tilførsel av elektrolyttoppløsninger, blod og blodtrykkshevende midler. Det kan også komme på tale å bruke binyrebarksteroider. Ved fulminante stafylokokkpneumonier er tracheotomi og respiratorbehandling ofte nødvendig.

De antibakterielle midlene som først og fremst brukes ved behandlingen av stafylokokkinfeksjonene, er penicillinene. Såfremt mikrobenes er påvirkelige av penicillin G — benzylpenicillin — er dette midlet fremfor alle andre. Det har en uttalt baktericid virkning og er nærmest ugiftig. Det er neppe noe medikament som kommer den gamle drøm om det ideelle legemiddel nærmere enn penicillin G. Det kan gis i store mengder så vel intravenøst som intramuskulært, mer ikke peroralt da det ødelegges av syre. Ved å gi probenecid, et stoff som blokerer utskillelsen av penicillin i nyretubuli, kan man oppnå så høye konsentrasjoner i blodet av benzylpenicillin at selv veksten av mange penicillinaseproduserende stafylokokker hemmes. Dette at man kan oppnå svært høye blodkonsentrasjoner uten å skade den menneskelige organisme, er en nesten enestående egenskap ved penicillinene (3).

Dessverre spaltes penicillin G til inaktive substanser av enzymet penicillinase eller betalactamase, og det kan derfor ikke brukes mot mikrober som produserer store mengder av dette enzymet. Det første store fremskritt på penicillinforskningens område etter oppdagelsen av benzylpenicillin kom i 1959 da 6-amino-penicillan-syren som er kjernen i alle penicillinene, ble fremstilt. Ved å koble bestemte sidekjedder til aminosyregruppen i penicillan-syremolekylet fikk man penicilliner som ikke ble spaltet av penicillinase, og som hadde en ganske god antibakteriell virkning. Det første av disse penicillinase-resistente penicillinene var 2—6-dimetoksy-fenyl-penicillin, eller methicillin, som er det generiske navn. I Norge er det registrert under fabrikknavnene Lucopenin og Belfacillin. Methicillin er så godt som upåvirkelig av penicillinase, og dets snevre indikasjonsområde er ene og alene alvorlige infeksjoner med penicillin G-resistente stafylokokker. Det er også praktisk talt ugiftig, men dessverre har det sine mangler. Det ødelegges av syre og må derfor injiseres. Som penicillin betraktet er det meget svakt. Det har om lag 50 ganger svakere virkning overfor penicillin G-resistente stafylokokker enn penicillin G har overfor sensitive stammer. Følgelig må det gis i gram-doser.

Sannsynligvis vil methicillin mer og mer bli erstattet av de nyere halv syntetiske penicillinene isoxazolylpenicillinene. Av disse penicillinene har oxacillin og cloxacillin vist seg å være meget verdifulle ved behandlingen av stafylokokkinfeksjoner. Begge preparater er registrert her i landet henholdsvis som Pro-Staphlin og Ekvacillin. De er både penicillinase-resistente og syrestabile slik at de også kan gis per os. De er noe mindre resistente mot penicillinase enn methicillin, men til gjengjeld er deres antibakterielle virkning 5—10 ganger større.

Virkingen av methicillin og isoxazolympenicillinene ved behandlingen av alvorlige stafylokokkinfeksjoner har i alle undersøkelser vært god, i en rekke tilfelle har de vært livreddende der man ikke er kommet til målet med andre midler (14,15). Helbredelsesprosenten varierer vanligvis mellom 60 og 85 %, avhengig blant annet av hvor hurtig behandlingen påbegynnes og hvor alvorlig tilstanden er (14-16). De hyppigste dødsårsakene angis å være for sent påbegynt behandling, abscesser som ikke ble drenert, annen alvorlig underliggende sykdom og superinfeksjon med resistente mikrober (vanligvis gram-negative staver).

For å hindre superinfeksjon med gram-negative staver har enkelte kombinert penicillinene med f. eks. chloramphenicol eller tetracyklin. En annen årsak til å bruke kombinasjonsbehandling er håpet om å hindre utvikling av resistente stammer, men da er sannsynligvis Fucidin å foretrekke (8).

Methicillinresistente stammer kan utvikles in vitro, men de kan også forekomme spontant, om enn sjelden. I England er vist at den relative hyppighet av methicillinresistente stammer er jevnt stigende (9), og fra flere land er kommet meddelelser om spredning av slike stammer på sykehus (2, 5, 18). For å hindre epidemier med disse mikrobenes bør derfor pasienter som behandles for stafylokokkinfeksjoner, isoleres.

Doseringen av penicillinene varierer en del i de forskjellige undersøkelsene. Prinsipielt skal det gis store doser, selv om enkelte mener at det lettere oppstår superinfeksjon med store enn med små doser (10).

Før resultatet av resistensbestemmelsen foreligger, bør det gis store doser av så vel penicillin G som et av de penicillinase-resistente penicillinene for å oppnå maksimal effekt mot så vel penicillin G-sensitiv som resistente stammer. Ved med. avd. B, Haukeland sykehus, pleier vi til voksne å gi 10-20 millioner E benzylpenicillin pr. døgn og til barn $\frac{1}{2}$ million E pr. kg legemsvekt pr. døgn, enten som kontinuerlig intravenøst drypp eller fordelt på 6 intramuskulære injeksjoner. Ved fulminante infeksjoner har vi brukt opp til 20-30 millioner E.

Av methicillin har vi til voksne gitt 1-2 g hver 4. time intramuskulært eller intravenøst. Barn bør ha 25-40 mg pr. kg legemsvekt hver 4. time. Hvis man istedet for methicillin bruker oxacillin eller cloxacillin, er dosene $\frac{1}{2}$ -1 g hver 4. time intramuskulært til voksne og 15-25 mg pr. kg legemsvekt hver 4. time intramuskulært til barn.

Da penicillinene sammen med fucidinsyre skal ha visse fordeler fremfor behandling med bare penicillinene (8), har vi også gitt Fucidin initialt.

Ved livstruende stafylokokkinfeksjoner er det ønskelig å oppnå høye penicillin-konsentrasjoner, og man benytter seg da av probenecidets evne til å blokere utskillelsen av penicillinene i nyretubuli. Vanlig dose er $\frac{1}{2}$ g probenecid hver 12. time. Da dette medikamentet kan gi en rekke allergiske reaksjoner, bør det reserveres for behandlingen av alvorlige infeksjoner.

Hvis man gir methicillin intravenøst, er det best å løse stoffet i fysiologisk saltvann eller 5 % glykose og

sette det i løpet av $\frac{1}{2}$ time. Da methicillin ødelegges av syre, og da fysiologisk saltvann og dextrose i vann er svakt sure oppløsninger, må man ikke gi methicillin som kontinuerlig intravenøst drypp uten at en buffer er tilsatt for å heve pH til 7.2-7.4. Og selv om man bruker bufret oppløsning, bør man lage ny oppløsning hver 8. time, særlig hvis man bruker glykoseoppløsning.

Hvis resistensundersøkelsen viser at den aktuelle stamme er følsom for penicillin G, fortsetter man med dette medikamentet, eventuelt sammen med Fucidin, og seponerer methicillin eller isoxazolympenicillin. Hvis den derimot er resistent mot penicillin G, seponerer man dette medikamentet og fortsetter behandlingen med det penicillinase-resistente penicillin, eventuelt sammen med Fucidin. Når pasienten er blitt bedre, kan man gå over til peroral behandling med oxacillin eller cloxacillin. Man bør da være oppmerksom på at disse medikamentene resorberes best på tom mage.

I de siste 2-3 årene har også en del andre halvsynetiske penicillinase-resistente penicilliner som nafcillin, ancillin og quinacillin vært forsøkt i behandlingen av stafylokokkinfeksjonene. Men de har ikke hatt noen fordeler fremfor de 3 penicillinene som er omtalt. Derimot synes dicloxacillin å ha visse fordeler fremfor de andre penicillinase-resistente penicillinene, men de kliniske forsøk er foreløpig for sparsomme til å trekke sikre slutninger. Preparatet er ennå ikke introdusert på det norske marked.

En rekke bivirkninger har vært tilskrevet penicillinene. De skal kunne forårsake skader av både nyrer, lever, benmarg osv. Men hva som egentlig har skyldtes selve sykdommen, og hva som har skyldtes penicillinene, har ofte vært vanskelig å avgjøre. De fleste heller til den oppfatning at direkte toksiske bivirkninger av penicillinene er meget sjeldne og vanligvis ufarlige. De alvorligste og langt hyppigste bivirkningene er de allergiske reaksjonene som kan variere fra små, flyktige hudutslett til fatale anafylaktiske sjokk. I USA angis frekvensen av allergiske reaksjoner å variere mellom 1 og 10 %-1 % for dem som sjelden eller aldri har fått penicillin før og helt opp til 10 % for dem som til stadighet har brukt medikamentet (22). Fatale anafylaktiske sjokk er heller ikke sjeldne. Fra Haukeland sykehus er beskrevet 6 pasienter med svære anafylaktiske sjokk, og en pasient døde (11). Fra Aarhus er meddelt 12 dødsfall på grunn av anafylaktisk sjokk etter penicillinbehandling (1). Welch og medarbeidere i USA (24) undersøkte alle tilfelle med alvorlige bivirkninger av antibioticabehandling fra 1953 til 1957. Undersøkelsen omfattet 800 hospitaler med tilsammen $\frac{1}{3}$ av alle sykehusplasser i USA. Av 1070 tilfelle med livstruende bivirkninger hadde 809 anafylaktiske reaksjoner. Hele 793 av disse skyldtes penicillin. Av 733 pasienter som har fått intramuskulær penicillininjeksjon, døde 72. Ingen av de 49 tilfellene som hadde fått peroral penicillinbehandling, døde. En pasient hadde fått intravenøs behandling, og han overlevde.

Da de allergene egenskaper er knyttet til penicillansyremolekylet, er det overveiende sannsynlig at pasien-

ter som er allergiske mot ett penicillin, også er allergiske mot de andre. Slike pasienter bør derfor ikke behandles med noe penicillin selv om det er vist at man i enkelte tilfelle kan holde de allergiske symptomer i sjakk med antihistaminer og corticosteroider inntil penicillinbehandlingen er over (20).

I de siste 3-4 årene har vi imidlertid fått en ny gruppe antibakterielle midler som ser ut til å være like lite toksiske som penicillinene, og som virker på stafylokokkene uansett om de produserer penicillinase eller ikke. Disse midlene er derivater av cephalosporin C, et stoff som dannes av soppen *Cephalosporium acremonium*. Cephalosporin C er nært beslektet med penicillinene. Men i stedet for den 5-kantete betalactamringen i penicillansyre-molekylet inneholder cephalosporin C en 6-kantet ring - 7-aminocephalosporansyre. På samme måte som for penicillinene har man fremstilt en rekke cephalosporiner ved å koble forskjellige sidekjeder til cephalosporansyrekjernen. Hittil har 2 stoff pekt seg ut, nemlig cephalothin og cephaloridin. Begge midlene er virksomme overfor infeksjoner med gram-positive kokker, og de har like god og muligens bedre effekt overfor infeksjoner med gram-negative staver enn det bredspektrede penicillin ampicillin. Cephalosporinene må injiseres. De er lite bundet til serumproteinene, og in vitro forsøk tyder på at de har vel så stor virkning mot stafylokokkene som de penicillinase-resistente penicillinene. Men overfor penicillin G-følsomme stafylokokker står de et godt stykke tilbake fra benzyl-penicillin. De kliniske forsøk som er utført (19, 23), tyder på at cephalothin og cephaloridin skulle være like virksomme ved alvorlige stafylokokkinfeksjoner som de penicillinase-resistente penicillinene, og de fleste pasientene som har vært allergiske mot penicillin, har vært behandlet med cephalosporinene uten tegn til bivirkninger. Vanlig dose av cephalothin (Keflin) er 10-30 mg pr. kg legemsvekt 4-6 ganger daglig og av cephaloridin (Ceporan) 10-30 mg pr. kg legemsvekt 3-4 ganger daglig.

I tilfelle pasientene ikke tåler penicillinene og cephalosporinene, eller når stafylokokkene er resistente mot disse medikamentene, finnes en rekke andre medikamenter å velge mellom som fucidinsyre, lincomycin, vancomycin, kanamycin, novobiocin og de mer «konvensjonelle» midlene chloramphenicol, tetracyclin og erytromycin.

Fucidinsyren ble fremstilt av danske forskere for 4-5 år siden av soppen *Fucidium coccineum* og bragt i handelen i 1962. Det er et smalspektret antibioticum som vesentlig virker på stafylokokkene. Spesielt skal det ha en usedvanlig kraftig virkning ved fokale stafylokokkinfeksjoner. Det har en lett lokalirriterende virkning, men ellers er det nærmest ugiftig ved peroral tilførsel. På grunn av den lokalirriterende virkning kan det ikke gis intramuskulært, og det kan heller ikke gis intravenøst da det har tendens til å fremkalle hemolyse. In vitro forsøk har vist at Fucidin har en kraftig baktericid virkning overfor stafylokokkene. Det er fremdeles virksomt mot de fleste stammene, men under behandling oppstår lett resistente mikrober. For å

sinke resistensutviklingen er det en fordel å gi Fucidin i kombinasjon med andre antibiotica, f.eks. erytromycin eller novobiocin. Jensen (8) behandlet 25 pasienter med meget alvorlige stafylokokkinfeksjoner med en kombinasjon av Fucidin og forskjellige penicillinpreparater med utmerket resultat. Ni pasienter hadde stafylokokkpneumoni - flere var tracheostomerte og lå i respirator - 14 hadde sepsis, og flere av disse var komplisert med endokarditt, osteomyelitt og septiske lungeinfarkter. En pasient hadde ansiktsflegmone og begynnende sinus cavernosus-trombose, og 1 hadde meningitt. Hele 21 pasienter ble helbredet. To døde av septiske embolier til sentralnervesystemet før behandlingen hadde fått tid til å virke, 1 av anuri på grunn av septisk sjokk, og 1 døde av annen underliggende sykdom. Fjorten av de helbredede pasientene hadde fått annen antibakteriell behandling på forhånd, blant annet penicillin G eller methicillin alene.

Bare Fucidin har også vært brukt med godt resultat i en rekke tilfelle der pasientene var allergiske mot penicillinene, og også mot infeksjoner med methicillinresistente stafylokokker. Doseringen er $\frac{1}{2}$ -1 g 4-6 ganger daglig per os. Enkelte ganger oppstår dyspeptiske plager som ofte forsvinner når medikamentet tas sammen med føde eller syrenøytraliserende midler. Hvis man ikke kan bruke penicillinene eller cephalosporinene, bør Fucidin være et av de første midlene man tar til for å behandle en alvorlig stafylokokkinfeksjon. Men helst bør det kombineres med et annet antibiotikum.

Lincomycin er også et lite toksisk stoff med god virkning mot stafylokokkene. Det er syrestabilt og gis peroralt eller intramuskulært i doser på $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ g hver 6. time. I benvev er påvist påfallende høye konsentrasjoner, og spesielt har refraktære osteomyelitter med gram-positive kokker reagert godt på lincomycin (6). Preparatet er nettopp registrert her i landet.

Vancomycin (Vancocin) som ble fremstilt i 1956, har også vist seg å være et godt middel ved svære stafylokokkinfeksjoner (25). Det har baktericid virkning. De fleste stammene er fremdeles følsomme for vancomycin, og resistens utvikles relativt langsomt. Preparatet absorberes ikke fra gastrointestinaltractus, og ved intramuskulær injeksjon forårsaker det vevsnekrose, så det kan bare gis intravenøst. Ved svære stafylokokkinfeksjoner gis 1 g intravenøst over 30-40 minutter 2 ganger daglig. Dosen til barn er 40 mg pr. kg legemsvekt pr. døgn. Vancomycin gir ofte tromboflebitt på injeksjonstedet. Preparatet bør derfor injiseres langsomt og være tilstrekkelig fortynnet. Ikke så sjelden ser man frostanfall i tilslutning til injeksjonen. Hørselskade som kan variere fra en lett forbigående hørselsnedsettelse til komplett døvhets, har ofte vært observert. Nesten alltid har det dreid seg om pasienter med svært høye konsentrasjoner av vancomycin i blodet, f.eks. pasienter med nedsatt nyrefunksjon, slik at stoffet utskilles dårlig og høye serumkonsentrasjoner oppstår. Vancomycin er derfor kontraindisert ved nyresvikt.

SYNERGISTISK BAKTERICID ANTIBIOTISK VIRKNING

Et tilfelle av enterokokkendokarditt behandlet med kombinasjon av pénicillin og kanamycin

Av KRISTIAN ØDEGAARD og ARNE TEIEN

(Fra: Statens Institutt for Folkehelse, bakteriologisk afdeling.
Sjef: Overlege, dr. med. R. Saxholm.
Drammen sykehus, medisinske afdeling.
Sjef: Overlege, dr. med. O. Rømcke.)

T. norske Lægeforen. 1967, 87, 1330-1331.

Behandling med to eller flere antibiotica samtidig kan ha til hensikt: 1. å oppnå bedre resultat enn det som kan oppnås med ett antibioticum alene (synergistisk effekt), 2. å forhindre eller utsette utvikling av resistente mikroorganismer, 3. å bekjempe infeksjoner fremkalt av flere bakterier som har forskjellige sensitivitetsforhold overfor antibiotica og 4. å behandle pasienten før den sykdomsfremkallende mikrobe eller dens sensitivitetsforhold er kjent.

Det er imidlertid nyttig å huske på at en kombinasjon av antibiotica kan virke enten *synergistisk*, *additivt* eller endog *antagonistisk* (5). I overensstemmelse med den lov som er utformet av J a w e t z (8), kan synergisme bare forekomme i kombinasjoner mellom baktericide antibiotica og antagonisme bare som et resultat av en kombinasjon mellom et bakteriostatisk og et baktericid stoff. Selv om det finnes unntagelser fra denne Jawetz' lov, er gyldigheten av den vist ikke bare *in vitro*, men også i eksperimentelle dyreforsøk og i klinikken (5). Imidlertid kan ikke virkningen av en antibioticakombinasjon på en bestemt mikroorganisme med sikkerhet forutsies på teoretisk grunnlag, fordi ikke alle stammer innen samme

species behøver å oppføre seg likt. Den kombinerte virkning må derfor testes i hvert tilfelle (4).

Når det gjelder endokarditter fremkalt av mikrober med liten følsomhet for penicillin, som f.eks. enterokokkendokarditter, er det ofte indikasjon for å teste mikroben med kombinasjoner av antibiotica for å finne midler med synergistisk virkning.

Ved endokarditter er det nødvendig med en *baktericid* virkning av behandlingen. Hvis bare noen få mikrober forblir levende i vegetasjonene, vil residiv være uunngåelig (4). Man må derfor teste den baktericide virkning av kombinasjonene og ikke som ved vanlig resistensbestemmelse bare teste den bakteriostatiske virkning. Dette kan gjøres på flere måter. Antibiotica kan tilsettes flytende medium og inkuberes der sammen med bakterien, hvoretter det gjøres sekundærutsæd på antibioticafrie medier. Man velger da som behandling den kombinasjon som har fremkalt sterilitet. En annen metode er *cellofan overføringsmetoden* oppfunnet av C h a b b e r t (1). Ved denne metode foregår veksten på overflaten av en cellofanmembran som er i kontakt med et fast medium hvor antibiotica på forhånd er diffundert inn. Membranen blir deretter overført til et antibioticafritt medium og inkubert videre. Man ser da ganske tydelig om de mikrober som er blitt hindret i å vokse også er blitt drept.

Cellofan overføringsmetoden utføres i praksis på følgende måte:

Trekkpapistrimler inneholdende forskjellige antibiotica legges i rett vinkel med hverandre på et medium i en skål hvor de blir liggende en tid slik at de to antibiotica får diffundert ut i mediet. Strimlene fjernes så og en cellofan «tambur» appliseres på mediet og tilsåes med bakterien. Både næringsstoffer og antibiotica vil diffundere gjennom cellofanmembranen. Etter en preliminær inkubasjon på dette medium, blir tamburen flyttet til et medium uten antibiotica. De bakterier som har overlevd i hemningssonen, vil nå danne kolonier. Med et øyekast kan man så avlese i hvilket omfang hvert antibioticum er baktericid når det virker alene, og hvordan forholdet er i området omkring vinkelen hvor antibioticastrimlene møttes og hvor de to stoffer har virket i kombinasjon. Dette område kan være det eneste sted på mediet som er fritt for kolonier (synergisme) eller her kan være en tett vekst av kolonier mens det langs strimlene mer fjernet fra selve vinkelhjørnet bare er få kolonier (antagonisme). Mellom disse ekstremer sees andre bilder som viser begge typer i mindre sterk grad.

Vi vil kort omtale en pasient med enterokokkendokarditt som ble behandlet etter testing av bakterien ved hjelp av cellofan overføringsmetoden.

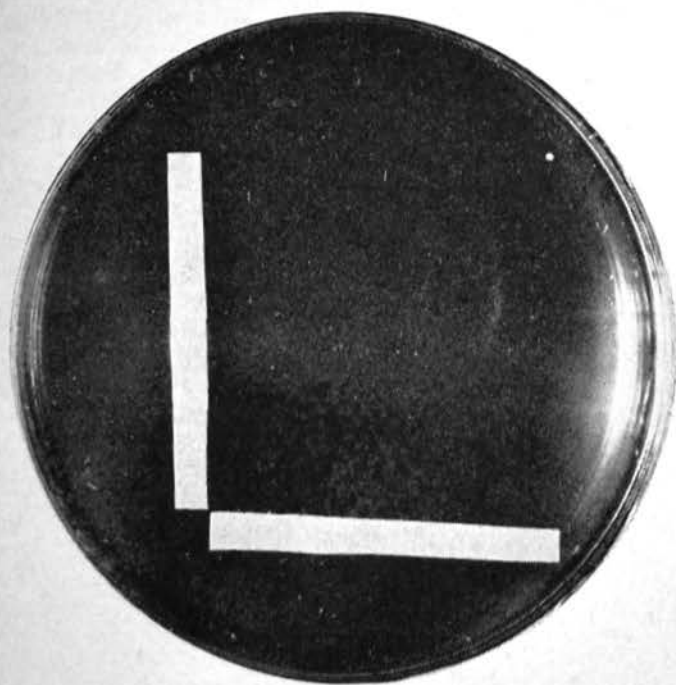


Fig. 1.

Undersøkelse av kombinert virkning ved cellofan overføringsmetoden. Synergistisk effekt. De hvite strimler markerer hvor antibioticastriplene har ligget. Horisontal strimmel: penicillin G. Vertikal strimmel: kanamycin. Sterk baktericid effekt i vinkelen hvor de to antibiotica har virket i kombinasjon.

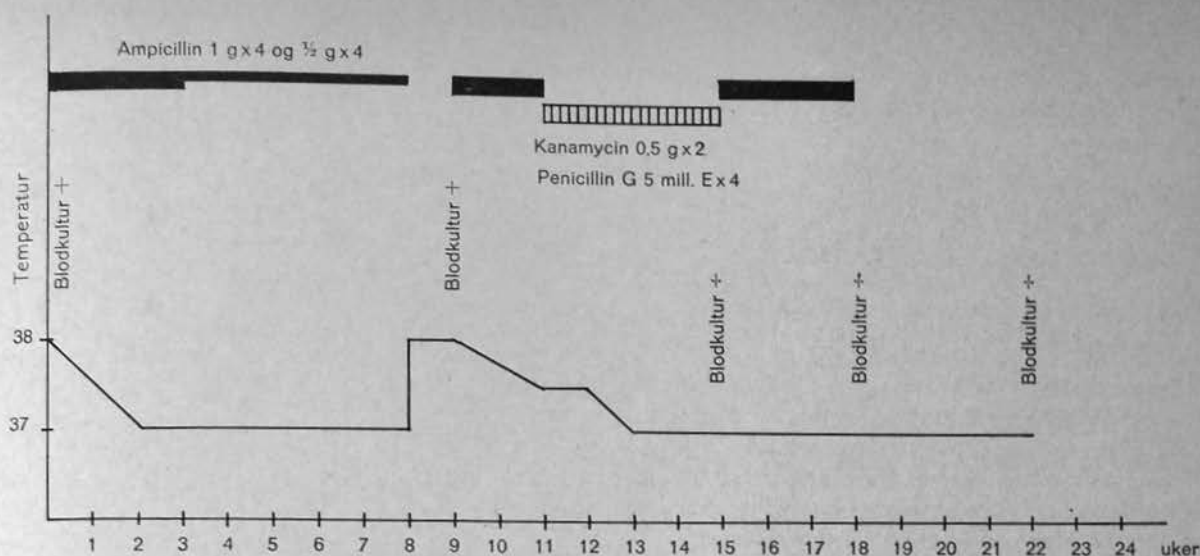


Fig. 2.

Sjematisk diagram over temperatur og antibioticabehandling hos pasient med enterokokksepsis. Blodkultur + betyr oppvekst, blodkultur ÷ ingen oppvekst.

Kasus: Pasienten var en 56 år gammel mann. I 1936 lå han til sengs hjemme i 12 uker med feber og leddsymptomer. I 1951 ny periode med langvarig feber og leddfenomener, oppfattet som febris rheumatica, samtidig påvist klappefeil. Fra 1952 myelopati av ukjent årsak med tiltagende spastisk paraparese og blæreparese. I 1962 og høsten 1965 ble han behandlet for endocarditis lenta, i 1962 ble det påvist grønne streptokokker, i 1965 ingen oppvekst av bakterier i blodkultur.

I april 1966 fikk han igjen feber. Blodkultur ga bakterieoppvekst, og bakteriene ble identifisert som enterokokker, nærmere bestemt *Streptococcus liquefaciens*. Ved vanlig resistensbestemmelse (3) viste de seg å være følsomme for ampicillin, relativt resistente for penicillin G, for øvrig komplett resistente for de fleste andre antibiotica innbefattet streptomycin, erythromycin og cephalosporin. Han ble behandlet med ampicillin 1 g x 4 daglig som tablett i 3 uker, deretter 1/2 g x 4 daglig som tablett i 5 uker. Under behandlingen var han forholdsvis kjekk og afebril.

Umiddelbart etter seponering fikk han sykdomsfølelse og moderat temperaturstigning. Det ble påbegynt behandling med ampicillin 1 g x 4 daglig som tablett, etter at det var tatt flere blodkulturer. Blodkulturene ga igjen oppvekst av enterokokker, disse viste nå moderat følsomhet for ampicillin, for øvrig som ved første undersøkelse relativ resistens for penicillin G, komplett resistens for erythromycin, streptomycin, cephalosporin, og de var også helt resistente for kanamycin.

Det ble nå undersøkt med hensyn på synergistisk baktericid effekt ved hjelp av cellofan overføringsmetoden. I stedet for antibioticaholdige strimler ble anvendt vanlige resistensbestemmelseslapper (3) lagt tett inntil hverandre i rekker på 6 stykker. En slik rekke vil da virke som en sammenhengende strimmel. I forskjellige kombinasjoner ble følgende antibiotica undersøkt: Penicillin G, ampicillin, cephalosporin, streptomycin, kanamycin og neomycin. Resultatet var en tydelig synergistisk virkning mellom penicillin G og kanamycin (fig. 1) samt mellom ampicillin og kanamycin. I de andre kombinasjonsforsøk kunne ikke påvises synergistisk virkning, således heller ikke i kombinasjonen mellom penicillin og streptomycin.

På grunnlag av disse undersøkelser ble pasienten behandlet med vanlig krystallinsk penicillin G, 5 mill. E 4 ganger daglig sammen med 0,5 g kanamycin 2 ganger daglig i 4 uker. Under denne behandling ble han afebril. Samtidig med at penicillin G og kanamycin ble seponert, ble det på nytt påbegynt behandling med ampicillin.

Kreatinin ble fulgt under og etter kanamycinbehandlingen, og var hele tiden normal. Kreatininclearance under og 2 måneder etter at behandlingen var avsluttet, var normal.

Etter at kanamycinbehandlingen var slutt, ble det tatt 3 blodkulturer som ikke ga oppvekst. Pasienten fortsatte med ampicillin 1 g x 4 daglig som tablett i 3 uker, nye blodkulturer etter denne tid og etter 4 uker uten behandling ga ingen oppvekst (fig. 2).

På grunn av kanamycins ototoksisitet ble han undersøkt med audiogram 2 måneder etter at kanamycinbehandlingen var avsluttet, audiogrammet ga ingen holdepunkter for hørselsskade.

Ved kontroll av pasienten 3 måneder etter at kanamycinbehandlingen var avsluttet, var det ingen tegn til residiv.

Diskusjon

Det anbefales vanligvis å behandle enterokokkenderkarditter med penicillin sammen med streptomycin på grunn av den hyppig forekommende synergisme mellom disse to antibiotica (2), og det foreslås å gi 20 millioner E penicillin daglig sammen med 2 g streptomycin daglig i 1 uke og 1 g daglig i ytterligere 3 uker. Hvilket penicillin skal man så velge? Det er enighet om at ampicillin virker bedre enn penicillin G *in vitro* ved vanlig resistensbestemmelse av enterokokker. Det er imidlertid delte meninger om hvilket av disse to penicilliner som har den beste baktericide virkning på enterokokker (6, 8, 9).

Enterokokkene fra vår pasient viste *in vitro* ingen synergisme mellom penicillin G og streptomycin og heller ingen mellom ampicillin og streptomycin, derimot var det synergisme mellom begge de nevnte penicilliner og kanamycin. I denne forbindelse kan det nevnes at Hewitt og medarbeidere (7) i en undersøkelse over synergistisk antibiotisk virkning på enterokokker fant sterkere baktericid aktivitet av penicillin-kanamycin enn av penicillin-streptomycin kombinasjonen.

Det er imidlertid viktig å være oppmerksom på at forskjellige bakteriestammer innenfor samme species kan oppføre seg forskjellig overfor de samme kombinasjoner av antibiotica. Det er derfor nødvendig at bakteriene fra hver pasient, hvor kombinert behandling er nødvendig, blir testet *in vitro* for å undersøke om den foreslåtte behandling er effektiv (4).

KUTANE STAFYLOKOKKINFEKSJONER HOS BARN BEHANDLET MED FUCIDINSALVE

Av ODD GARBORG

T. norske Lægeforen. 1967, 87, 1410-1412.

Kutane stafylokokkinfeksjoner forekommer meget hyppig i barnealderen og spiller stor rolle både for spredningen av stafylokokkene og som inngangsport for de ofte meget alvorlige generelle infeksjoner. En mest mulig effektiv og hurtig virkende antibakteriell behandling av slike infeksjoner er derfor et uhyre viktig ledd i stafylokokkbekjempelsen.

Blant de mange antibiotica av nyere dato som kan anvendes lokalt, fortjener Fucidin en særlig oppmerksomhet. Midlet har allerede vært anvendt i en del år, og det har flere ganger vært omtalt i norske medisinske tidsskrifter (2, 5, 7, 8, 17, 19, 21). Dets egenskaper antas derfor å være kjent, og i det følgende skal bare enkelte av de viktigste punkter berøres.

Fucidinsyren er et antibioticum isolert fra en sopp, *Fusidium coccineum* (K. Tubaki) og ble beskrevet av Godtfredsen og medarbeidere i 1962 (9-12). I kjemisk henseende er det steroidlignende, men har ingen hormonell effekt (3, 12). Det er nær beslektet med cephalosporin P₁ og med helvolsyre. Fucidinsyren er tungt oppløselig i vann, men flere salter, så som Na-, K- og diethanolaminsaltet, er lett oppløselige. Fucidin er hovedsakelig virksomt overfor Gram-positive mikrober og *Neisseria* og har baktericid effekt. Virkningen på andre Gram-negative bakterier og på sopp er derimot ubetydelig. Fucidin har vist seg å være et ypperlig stafylokokkmiddel og like virksomt overfor penicillin-ømfintlige som penicillinresistente stammer. Det har ikke vist kryssresistens med noe klinisk anvendt antibioticum. Man bør merke seg at Fucidin er langt mer virksomt overfor stafylokokker enn overfor pneumokokker og streptokokker, og det kan fra en praktisk synsvinkel

betraktes som et smalspektret typisk stafylokokkmiddel (1, 6, 9-11, 15, 24).

Fucidinsalven består av 2% fucidinnatrium i et vannfritt salvegrunnlag. Den er lett å smøre på og vaske av, setter ikke flekker på tøyet og er luktfri. På tross av at Fucidin angis å virke lokalirriterende, tåles salven meget godt selv på ømfintlig hud, og den kan også anvendes på neselimhinnen. Derimot bør den ikke anvendes i eller i nærmeste nærhet av øynene (14).

I barneavdelingen ved Sentralsykehuset i Trondheim har man siden begynnelsen av juni 1963 anvendt Fucidinsalve som lokalbehandling av alle pyogene hudaffeksjoner, og resultatene har vært så tilfredsstillende selv ved dype og alvorlige betennelser, at man senere har holdt seg til dette middel. I det følgende skal kun omtales de barn som har vært innlagt på grunn av alvorlige former av pyodermi. Prosessen har i disse tilfelle enten vært utbredt til større hudområder eller dyptgripende, og i flere tilfelle har almentilstanden vært tydelig påvirket. For best mulig å kunne bedømme effekten av Fucidinsalven, er ikke de pasienter tatt med som samtidig har fått annen antibakteriell terapi. Behandlingen har, ved siden av vanlige hygieniske foranstaltninger, bestått i påsmøring av Fucidinsalve på de affiserte hudområder 2-3 ganger daglig. Hos to nyfødte barn med multiple små subkutane abscesser, ble det utført punksjon eller incisjon av disse. Noen annen form for supplerende behandling har ikke vært nødvendig.

Materialets sammensetning med hensyn til alders- og kjønnsfordeling og hudlidelsens karakter fremgår av tabell 1.

Det dreier seg om i alt 22 barn, 11 gutter og 11 piker, hvorav 14 har vært i alderen fra 0 til 12 måneder. I 10 tilfelle har det foreligget primære pyogene hudlidelser, mens de øvrige 12 pasienter har hatt betydelige sekundærinfeksjoner. En oversikt over de bakteriologiske funn og resultatene av behandlingen er gitt i tabell 2.

De bakteriologiske undersøkelser av puss fra huden viste i 18 tilfelle vekst av *Staphylococcus aureus*, i et tilfelle kom det vekst både av denne mikrobe og av hemolytiske streptokokker i blandingskultur. I de resterende tilfelle ble bakteriologiske undersøkelser beklageligvis ikke foretatt. Av de 19 isolerte stafylokokkstammer var 11 resistente for penicillin in vitro. I alt 12 av stammene ble også undersøkt med Fucidin, og de ble alle funnet å være sterkt ømfintlige in vitro. Det er i alt gitt 23 kurer med Fucidinsalve, idet en pasient fikk sekundærinfeksjon i sitt eksem 2 ganger med 3 måneders mellomrom, og tallene i tabell 2 refererer seg til antall gitte salvekurer.

Tabell 1.

Alders- og kjønnsfordeling hos 22 tilfelle av pyodermi hos barn behandlet med Fucidinsalve

Alder	Gutter	Piker	Sum	Diagnose			
				Pemfigoid	Impetigo contagiosa	Subkutane abscesser	Sekundærinfeksjon i: Eksem Vari-cella
Mndr.:							
0-6	7	3	10	6		2	
6-12	1	3	4		1	2	1
År:							
1-5	2	3	5		1	3	1
5-10		2	2			2	
10-15	1		1			1	
Sum:	11	11	22	6	2	10	2

Tabell 2.

Bakteriologiske funn og behandlingsresultater hos 22 tilfelle av pyodermi hos barn behandlet med Fucidinsalve

Diagnose	Gjennomsnittsvarighet før behandling	Bakteriologiske undersøkelser av puss	Antall dager til sikker effekt i gjennomsnitt	Resultat av behandling		
				I	II	III
Pemfigoid	2-3 dager	Staph.aur. 3	3-4 dager	6	0	0
Impetigo contagiosa	2-3 dager	Staph.aur. 2	4-5 dager	2	0	0
Subkutane abscesser	6-7 dager	Staph.aur. 2	7-8 dager	1	1	0
Sekundærinfeksjon i: Eksem	8-9 dager	Staph.aur. 10 Hem.strept. 1	4-5 dager	11 ¹	0	0
Varicella	4-5 dager	Staph.aur. 2	7-8 dager	1	1	0
			Sum:	21	2	0

¹ En pasient er behandlet 2 ganger med 3 måneders mellomrom.

Behandlingsresultat grad I: Utmerket effekt.
grad II: Sikker effekt, men mindre rask.
grad III: Manglende effekt.

Staph. aur. = Staphylococcus aureus.
Hem. strept. = Hemolytiske streptokokker.

Effekten har vanligvis vært sikkert påviselig i løpet av noen få dager, ved dypere betennelser har det tatt noe lengre tid, som regel ca. en uke. Tidsangivelsen fra behandlingens begynnelse til sikker effekt er observert må nødvendigvis bli temmelig skjønsmessig fordi bedringen inntreffer gradvis.

I alt 9 pasienter har vært etterundersøkt med en observasjonstid som har variert mellom 3 og 21 måneder, gjennomsnittlig vel 9 måneder. Det har ikke vært funnet noe tilfelle av residiv. Den ene pasient som fikk sekundærinfeksjon i sitt eksem 2 ganger var helt fri sin pyodermi i 3 måneder mellom disse periodene, og hun ble ved siste episode temmelig sikkert infisert av sin mor, som på denne tid hadde impetigo.

Noen få sykehistorier skal refereres i korte hovedtrekk:

Kasus 1: En 3 måneder gammel pike ble innlagt i barneavdelingen i juni 1965 for pyodermi. Åtte dager tidligere hadde hun fått papulopustler på nates med senere spredning til ryggen og lårenes bakside. Lokalbehandling i hjemmet med pyriseptomslag hadde ikke den fornskede effekt. Ved innleggelsen var hun afebril og i relativt god almentilstand. Det ble påvist en betydelig pyodermi med tallrike papulopustler og krustebelegte småsår lokalisert til nevnte hudområder. Bakteriologisk undersøkelse av puss fra hudpustel viste oppvekst av gule stafylokokker, som var penicillinresistente, men viste full følsomhet for Fucidin in vitro. Etter påbegynt behandling med Fucidinsalve kom det ingen ytterligere spredning av pyodermien, og allerede etter 3-4 dager var det en betydelig bedring. Pasienten kunne utskrives etter 7 dager og hadde da bare ubetydelige rester igjen av sitt eksantem.

Kasus 2: En 2 år gammel gutt ble innlagt i barneavdelingen i januar 1965 på grunn av et sekundærinfisert eksem. Pasienten hadde siden tidlig i spedbarnsalder vært plaget av eksem lokalisert til pannen, bak ørene og i nakken. Fire uker før innleggelsen forverret eksem seg med spredning til hodebunnen, ansikt og hals. De siste 2 dager før innkomsten kom det en ytterligere spredning til truncus og overekstremiteter samt tegn til sekundærinfeksjon med opptreden av pustler og kruster. Ved innleggelsen var pasienten subfebril med lett påvirket almentilstand. Det ble funnet betydelige eksematøse hudforandringer lokalisert til nevnte områder og uttalte tegn til sekundærinfeksjon med tallrike pustler, kruster og impetiginiserte rhagader og sårflater. Bakteriologisk undersøkelse

av puss fra pustel viste vekst av gule stafylokokker, som var ømfintlige for penicillin og Fucidin in vitro. Fucidinsalve ble anvendt som eneste antibakterielle terapi, og en betydelig bedring ble observert etter 3-4 dager. Ved utskrivningen etter 17 dager var de eksematøse hudforandringer i pen bedring, og det fantes ikke lenger tegn til sekundærinfeksjon.

Kasus 3: En 9 måneder gammel gutt ble innlagt i barneavdelingen i januar 1966 på grunn av varicella med sekundærinfeksjon. Han hadde fått sitt eksantem 9 dager tidligere, og sykdommen hadde hatt et forholdsvis lett forløp inntil utsløttet etter 5 dagers varighet var blitt sete for en hissig sekundærinfeksjon. Det ble i hjemmet forsøkt behandling med penicillin generelt og bacimycinsalve lokalt uten sikker effekt. Ved innleggelsen hadde pasienten temperatur 39,6. Det ble funnet et spredt, generelt utbredt varicelliformt eksantem, som særlig perigenitalt og over bryst og rygg var tydelig sekundærinfisert. Mange efflorescenser var i disse områder omdannet til kraterformede, pussbelagte sår. Det var leukocytose med 24 100 hvite blodlegemer og en tydelig venstreforskyvning. Bakteriologisk undersøkelse av puss fra huden viste vekst av gule stafylokokker, som var penicillinresistente, men sterkt ømfintlige for Fucidin in vitro. Som eneste antibakterielle behandling ble det brukt Fucidinsalve over de affiserte hudområder, og under denne terapi kom det en rask bedring av tilstanden. Pasienten var afebril fra 5. dag, og ved utskrivningen etter 11 dager var pyodermien svunnet og sårene i pen tilheling.

Diskusjon

De undersøkelser som hittil er publisert om effekten av Fucidinsalve ved pyogene hudlidelser, viser alle meget lovende resultater som innbyrdes stemmer godt overens (14, 20, 23). Hos 71 pasienter med forskjellige former av pyodermi fant således Søbye (23) tilfredsstillende resultat hos 69, mens 2 måtte avbryte behandlingen på grunn av et ikke allergisk eksantem. Som eneste behandling ble anvendt Fucidinsalve ved siden av en strengt gjennomført «stafylokokkhygiene». En interessant observasjon var at det ved bakteriologiske kontroller ikke lenger kunne påvises stafylokokker etter behandling i 4 dager. Ved etterundersøkelse 3-9 måneder senere fantes alle de 62 oppsporede pasienter uten residiv. Jackson og medarbeidere (14) har beskrevet et materiale på 159 pasienter med bakterielle hudinfek-

sjoner. Av disse ble 101 behandlet med Fucidinsalve, de øvrige med penicillin per os eller intramuskulært. Behandlingsresultatene i de to grupper var sammenlignbare, og forfatterne antar at etter hvert som frekvensen av penicillinresistente stafylokokkstammer øker, vil behandlingen med Fucidinsalve vise seg å være best. Ritchie (20) har også sammenlignet 2 grupper av pasienter med forskjellige former av pyogene hudlidelser. Den ene gruppen omfattet 1010 kasus behandlet med Fucidinsalve, den andre gruppen på 836 pasienter fikk avdelingens vanlige standardbehandling, som blant annet omfattet lokal anvendelse av neomycin og framycetin. Den gjennomsnittlige behandlingstid i førstnevnte gruppe var 7,90 dager, i sistnevnte 10,52 dager. Det ble ikke observert noen allergiske reaksjoner, og de bakteriologiske kontroller viste ingen utvikling av resistens overfor Fucidin.

Det her omtalte barnematerialet er lite, og noen systematisk sammenligning med andre behandlingsmetoder er ikke forsøkt. Tatt i betraktning at det dreier seg om alvorlige former av pyodermi, som for manges vedkommende på forhånd forfølges var forsøkt behandlet med andre midler, må resultatene sies å være bemerkelsesverdige gode, og dette er i full overensstemmelse med hva andre har funnet i større materialer. Det kan i samme forbindelse nevnes at også lokal anvendelse av Fucidin i oppløsning har vist lovende resultater (22, 25).

Det kan reises innvendinger mot anvendelse av Fucidin lokalt på grunn av stoffets betydelige verdi ved generell behandling av stafylokokklidelser. Det synes imidlertid ikke i praksis å være noen særlig stor risiko for utvikling av resistens. Riktignok kan stafylokokker lett gjøres fucidinresistente in vitro, men de resistente stammer har en mindre vekstshastighet enn de ømfintlige, og dette antas å være årsaken til at full følsomhet hurtig gjenvinnes ved opphør av kontakt med Fucidin. Primær-resistente stafylokokkstammer er beskrevet, men de synes å være sjeldne (16).

En bemerkelsesverdig god dybdevirkning er karakteristisk for Fucidinsalven og skyldes sikkert i vesentlig grad stoffets forbløffende penetrasjonsevne, som også er påvist ved peroral anvendelse av midlet (13). Også pyodermier har med hell vært behandlet med Fucidin per os (3, 4, 15, 16, 18, 26). Effekten av salvebehandling synes imidlertid å være vel så rask og pålitelig.

Det er ikke observert noen bivirkninger ved behandlingen med Fucidinsalve i dette materialet, tvert imot har vært overrasket over hvor godt salven har vært tålt selv på hud med eksematøse forandringer, og det samme har vært tilfelle med den ømfintlige hud hos nyfødte og premature. Salven er derfor meget vel egnet til bruk i pediatrik praksis.

1. Barber, M. & Waterworth, P. M.: Antibacterial activity in vitro of Fucidin. *Lancet* 1962, I, 931-932.
2. Berdal, P.: Bruk av kjemoterapeutica og antibiotica ved øre-nese-halslidelser. *T. norske Lægeforen.* 1964, 84, 924.
3. Blatt, B.: En undersøgelse av Fucidin's virkning på bi-nyrebarkfunksjonen samt nogle kliniske erfaringer med Fucidin ved stafylokokkinfeksjoner. *Ugeskr. Læg.* 1962, 124, 761-763.
4. Bredesgaard, P.: Fucidinbehandling av stafylokokklidelser. *Ibid.* 1962, 124, 765-767.
5. Bøe, Johs. & Solberg, C. O.: Behandling av nasale stafylokokkbærere med Fucidin. *T. norske Lægeforen.* 1965, 85, 523, 527-528.
6. Effersøe, P.: Fucidin. *Nord. Med.* 1963, 70, 1228-1231.
7. Evenstad, E.: Stafylokokkpneumoni hos barn. *T. norske Lægeforen.* 1963, 83, 1136-1138.
8. Giilhuus-Moe, O.: Osteomyelitis maxillae. *Norske Tannlægeforen. Tid.* 1964, 74, 228-232.
9. Godtfredsen, W. O. et al.: Fucidin. Et nytt antibiotikum til peroral behandling. *Ugeskr. Læg.* 1962, 124, 715-719.
10. Godtfredsen, W. O., Roholt, K. & Tybring, L.: Fucidin. A new orally active antibiotic. *Lancet* 1962, I, 928-931.
11. Godtfredsen, W. O. et al.: Fusidic acid. A new antibiotic. *Nature* 1962, 193, 987.
12. Godtfredsen, W. O. & Vangedal, S.: The structure of fusidic acid. *Tetrahedron* 1962, 18, 1029-1048.
13. Hierholzer, G., Knothe, H., Rehn, J. & Koch, F.: Fusidinsäure-Konzentrationen in chronisch entzündetem Gewebe. *Arzneimittel-Forsch.* 1966, 16, 1549-1552.
14. Jackson, N. et al.: Treatment of cutaneous infections with Fucidin ointment. *Clin. Trials J.* 1966, 3, 591-595.
15. Jensen, K. A.: Bakteriologisk kontrol av Fucidins virkning på stafylokokkinfeksjoner. *Ugeskr. Læg.* 1962, 124, 753-757.
16. Kimmig, J. & Meyer-Rohn, J.: Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit dem neuen Antibiotikum Fucidin. *Med. Welt* 1962, 1742-1746.
17. Laake, H.: Medikamentell pneumonibehandling. *T. norske Lægeforen.* 1964, 84, 1627-1630.
18. Logue, J. T. & Leeper, S. W.: Superficial staphylococcal infections treated orally with Fucidine (Sodium Fusidate). *Missouri Med.* 1967, 64, 138-141.
19. Redaksjonelt: Fucidin - Et nytt antibiotikum. *T. norske Lægeforen.* 1962, 82, 1665-1666.
20. Ritchie, I. C.: A trial of Fucidin ointment. *Clin. Trials J.* 1966, 3, 529-530.
21. Solberg, C. O.: Behandling av alvorlige stafylokokkinfeksjoner. *T. norske Lægeforen.* 1967, 87, 6-10.
22. Staemmler, H. G., Rodeck, H. & Loss, G.: Klinische Erfahrungen in der Behandlung von Staphylokokken-Erkrankungen im Kindesalter mit einem neuen Steroidantibiotikum. *Dtsch. med. Wschr.* 1966, 91, 2013-2017.
23. Søbye, P.: Kutane staphylococcus aureus infeksjoner behandlet med Fucidinsalve. *Ugeskr. Læg.* 1966, 128, 204-207.
24. Sørensen, P. Bülow: Fucidins (ZN 6) antibakterielle effekt in vitro. *Ibid.* 1962, 124, 745-753.
25. Werner, H.-J.: Erfahrungen über die Anwendung von Fucidine. *Berl. Med.* 1965, 16, 424-426.
26. Winther, A.: Fucidin. En klinisk vurdering af effekten på stafylokokkinfeksjoner i huden. *Ugeskr. Læg.* 1962, 124, 719-722.

på underekstremitetene, og tendens til blødning fra slimhinnene, f.eks. tannkjøttblødning eller menoragi. Behandlingen består i seponering av alle medikamenter og bruk av steroider hvis man har mistanke om immunologisk mekanisme. Ved spontanblødninger skal pasienten ha frisktappet blod; i blod som er lagret mer enn 2-3 timer, er det praktisk talt ikke funksjonsdyktige blodplater tilbake. Ved svær trombocytopeni kan det være livreddende å gi pasienten konsentrerte trombocyttoppslemninger.

Andre blodkomplikasjoner

Det er vel kjent at barbiturater, analgetika og psyko-farmaka hos pasienter med porfyri av den akutte, intermitterende type kan fremkalle kriser med svære abdominalsmerter, neurologiske utfall eller psykotiske symptomer.

Hypertonipasienter som behandles med hydralazin, kan utvikle et sykdomsbilde som til forveksling ligner lupus erythematosus disseminatus med positivt LE-cellefunn (1). Lignende reaksjon er sett etter bruk av sulfonamider, penicillin, tetracykliner og prokainamid. Både LE-celler og symptomer svinner raskt etter seponering av det aktuelle medikament. Det er vanskelig å si om dette er en reell sidevirkning ved disse medikamenter, eller om det dreier seg om provokasjon av en latent LED.

Det er også beskrevet en rekke andre slike bivirkninger: Generell lymfeknutesvulst under behandling med antiepileptika, fibrinogenopeni etter kvikksølvdiuretika og jodholdige kontrastmidler, og vaskulær purpura under behandling med kinin, kinidin og tiazider. Slike bivirkninger er imidlertid meget sjeldne.

Blodkomplikasjonene er en del av den pris vi må betale for å bruke medikamenter til behandling av våre pasienter. Enkelte medikamenter skiller seg ut ved at de hyppigere enn andre gir slike sidevirkninger. Slike medikamenter bør brukes på særlig strenge indikasjoner, og under behandlingen må man være på vakt overfor blodforandringer.

Det er skade av cellene i blod og benmarg som spiller praktisk rolle. Det er vanskelig å få et klart begrep om hyppigheten av slike skader, dels fordi den primære sykdom kan gi blodkomplikasjoner og dels fordi blodforandringene ofte er moderate eller forbigående og derfor ikke blir registrert. American Medical Association oppga i 1963 (8) i alt 2034 registrerte tilfelle fremkalt av i alt 463 forskjellige medikamenter. Ca. $\frac{1}{3}$ av tilfellene var pancytopeni, $\frac{1}{3}$ agranulocytose, $\frac{1}{6}$ anemi og $\frac{1}{6}$ trombocytopeni.

Det er viktig å skille mellom benmargsskade og perifer celledestruksjon både for behandlingen og for å kunne vurdere prognosen. Dette kan man i de aller fleste tilfelle gjøre ved å undersøke benmargen; ved benmargsskade er margin cellefattig, mens den er hypercellulær ved perifer destruksjon. Det viktigste av alt er imidlertid å følge nøye med under medikamentell behandling, slik at medikamentene blir seponert ved første tegn til blodkomplikasjon. I de fleste tilfelle vil det komme spontanremisjon når medikamentet blir seponert på et tidlig tidspunkt.

Litteratur

1. Alarcon-Segovia, D. et al.: Lupus diathesis and the hydralazine syndrome. *New Engl. J. Med.* 1965, 272, 462-466.
2. Carstairs, K. C. et al.: Incidence of a positive direct Coomb's test in patients on α -methyl dopa. *Lancet* 1966, II, 133-135.
3. Carstairs, Sheila M., Carstairs, K. C. & Dacie, J. V.: Autoimmune haemolytic anaemia associated with α -methyl dopa therapy. *Ibid.* 1966, II, 135-139.
4. Engstedt, L. & Nordén, Å.: Oxifenylbutazon och leukemi. *Svenska Läk.-Tidn.* 1966, 63, 1734-1736.
5. Huguley, C. M.: Hematological reactions. *J. Amer. med. Ass.* 1966, 196, 122-124.
6. Ingall, D. et al.: Amelioration by ingestion of phenylalanine of toxic effects of chloramphenicol on bone marrow. *New Engl. J. Med.* 1965, 272, 180-185.
7. Lorenzen, I.: Phenacetin-induced haemolytic anaemia. In *Druginduced Diseases*. Meyler, L. & Peck, H. M. (Eds.): Royal Vangorcum Publ., Assen, Nederland 1962.
8. Lüding H.: Blut- und Knochenmarkschädigungen durch Medikamente. *Schweiz. med. Wschr.* 1965, 95, 1027-1032.
9. Malpas, J. S., Spray, G. H. & Witts, L. J.: Serum folic acid and vitamin B₁₂ levels in anticonvulsant therapy. *Brit. med. J.* 1966, I, 955-957.
10. Meynell, M. J.: Megaloblastic anaemia in anticonvulsant therapy. *Lancet* 1966, I, 487.
11. Peres, D. & Sjøberg, S. G.: Akut leukemi, leukemoid reaktion och leukocytos efter behandling med oxifenylbutazon. *Svenska Läk.-Tidn.* 1966, 63, 53-56.
12. Rodrigues, S. U., Leikin, S. L. & Hiller, M. C.: Neonatal thrombocytopenia associated with ante-partum administration of thiazide drugs. *New Engl. J. Med.* 1964, 270, 881-884.
13. Scott, J. L., Finegold, S. M., Belkin, G. A. & Lawrence, J. S.: Controlled double-blind study of hematologic toxicity of chloramphenicol. *Ibid.* 1965, 272, 1137-1142.

PUERPERAL MASTITT OG DIEGIVNING

Risiko for barnet

Av HELENE PANDE

(Fra: Rikshospitalet, Barneklivnikken.
Sjef: Professor, dr. med. L. Salomonsen.
Oslo Observasjonshjem for Åndsvake.
Sjef: Overlege H. Vislie.)

T. norske Lægeforen. 1967, 87, 1617-1619.

Mastitt er en relativt hyppig komplikasjon i diegivningsperioden. I s t r e (3) påpeker at dette er den hyppigste infeksjon i den puerperale fase. Han refererer enkelte undersøkelser som har vist en frekvens opptil 10% eller mer, og han fant selv henholdsvis 6,03 og 4,17% i de to undersøkte perioder 1959-60 og 1961-62. (I alt 5325 etterundersøkte fødende fra Kvinneklivnikken, Rikshospitalet.)

Mastitten opptrer med sitt maksimum omkring 2.-3. uke etter fødselen og altså etter at moren normalt er kommet hjem fra fødeklivnikken. Det er derfor først og fremst de praktiserende leger som tar hånd om denne lidelse. Den finnes beskrevet i lærebøker i obstetrikk, og det står lite eller intet om risikoen for barnet. Erfaringen viser at denne risiko noen ganger blir oversett, og

man finner derfor grunn til å omtale disse forhold noe nærmere.

For moren kan man vel fortsatt se på mastitten som en bryksom, men stort sett benign lidelse. Symptomatologien er vel kjent. Den starter med de klassiske lokalsymptomer: rubor, calor, tumor og dolor. Dertil kommer oftest også ganske tidlig en temmelig markant temperaturstigning og almensymptomer. Den lymfangitiske mastitt kan spontanhelbredes eller drives tilbake med antibiotica og kjemoterapeutica, den varer fra noen dager til vel en ukes tid. Ca. 20 % går til abscessdannelse, og denne krever kirurgisk behandling i tillegg, oftest legges radiære incisjoner som må være dype nok og helst med gjennomgående dren.

Ved bakteriologiske prøver fra melk og puss vil man i nesten alle tilfelle påvise gule stafylokokker. Streptokokker, Eschericia coli, eventuelt pneumokokker, gonokokker og andre er langt sjeldnere. I stre fant i det samme materiale koagulase positive stafylokokker i samtlige av 18 undersøkte tilfelle.

Det ansees som viktig at det ikke blir melkeretensjon i brystet, idet dette vil kunne spre og øke infeksjonen. Men brystet må også holdes i ro, eventuelt ved at det bindes opp. Noen gir østrogener for å stoppe melkeproduksjonen.

Flere lærebøker nevner at melken fra det infiserte bryst skal kastes, noe som vel kan forstås derhen at barnet kan suge fra det andre. Men det er vel å frykte at få mødre vil klare å gjennomføre de strenge hygieniske tiltak som må være nødvendige for å ha et barn så nær en infeksjonskilde. Enda mer betenkelig er «trekkpapirprøven» som generasjoner av studenter har hørt om: blir melken liggende som en perle på et trekkpapir er det puss i den, men suges den raskt ut, kan den gis til barnet. Denne permissive holdningen står i sterk kontrast til den nitide beskyttelsen mot infeksjoner som man i alle andre forhold innskjerper overfor spedbarnet.

I Spocks bok, som blant legfolk vel er den mest benyttede oppslagsbok når det gjelder barns problemer, finner man om mastitten: «Ta temperaturen og sett Dem straks i forbindelse med læge. Med de moderne midler vi nå har til behandling av infeksjoner, behøver det likevel ikke bli nødvendig å holde barnet borte fra det vonde brystet — ikke en gang midlertidig» (4).

Det er meget betenkelig å være såpass tolerant overfor en infeksjon som vi vet oppstår i typiske epidemier omkring en fødeavdeling og nettopp skyldes de nå så fryktende sykehusstafylokokker med sine stadig mer behandlingsresistente og maligne sykdomsbilder. Erfaringen viser da også at mastitt ofte er kombinert med infeksjon hos barnet. For igjen å referere I st res materiale, så fant han henholdsvis 10 og 6 % infeksjoner hos barnet ved mastitt hos moren. Dette var særlig pyodermier og conjunctivitter. At det også kan være langt alvorligere tilfelle, vil fremgå av de 3 følgende eksempler. Mange av disse kombinerte infeksjoner kunne kanskje vært forhindre eller behandlet med bedre resultat om de hadde vært diagnostisert tidligere. Det bør derfor understrekes at ved mastitt hos moren bør også barnet spesielt undersøkes for mulige infeksjoner.

Kasus 1: Gutt, født til termin, normalt svangerskap og fødsel. Vekt: 3300 g, lengde: 51 cm. Seks dager post partum fikk mor ensidig mastitt, barnet fikk fortsatt brystnæring.

13 dager gammel ble barnet sutrete, slapp, ville ikke ta brystet, hadde tilsynelatende kolikksmerter og abdomen var meteoristisk. Da det også etter hvert ble sparsomme tarmlyder, ble barnet innlagt under mistanke om malrotatio. Senere fantes imidlertid dempning og svekket respirasjonslyd over venstre lunge basalt, og røntgen thorax viste fortetning her. I løpet av et par dager forverret tilstanden seg raskt med utvikling av betydelig empyem. Thorax ble drenert, og det ble gitt Meticillin, kloramfenikol og senere også Fucidin.

Bakteriologisk undersøkelse av empyemvæske og halskultur viste gule stafylokokker, lite følsomme for sulfonamider, penicillin og tetracykliner, men følsomme for de anvendte midler samt Erytromycin. Bakteriologisk undersøkelse fra furuncel på mors bryst viste samme mikrober med samme resistensmønster.

Barnet kom seg raskt et par døgn etter innleggelsen av dren. Røntgenbildet viste siden pneumatoceller som typisk for stafylokokkpnemoni. Normalisering av lungefunnene etter 6 ukers behandling.

Kasus 2: Gutt, født til termin etter normalt svangerskap og fødsel. Vekt: 3600 g, lengde: 50 cm. Intet å merke før han 20 dager gammel virket urolig, sutrete, hadde et par løse avføringer. Tok imidlertid brystet godt. To dager senere såes en hevelse av det ene kinnet og noe pusstilblandet sekret ut av samme sides nesebor. Samtidig fikk moren lokalsymptomer på mastitt, men ikke feber. Neste dag virket barnet dårligere, temperatur over 40°, meteoristisk. Fikk penicillin og Procainamin, men tross dette kom det de neste tre dager hevelse av en legg og overarm.

Innlagt Barneklubben 4 uker gammel, høyfebril, men relativt kjekk. Lever og milt moderat forstørrede. Det var fulminante osteomyelitiske prosesser i høyre femur, tibia og fibula samt venstre humerus. Dertil dacrocystitt med oppvekst av gule stafylokokker fra nese-svelg, fra punksjon av de affiserte knokler og 2 blodkulturer. Stafylokokkene viste følsomhet for kloramfenikol og Methicillin, relativ resistens mot penicillin og også streptomycin. Lytisk temperaturfall og afebril etter 4-5 dager på Meticillin og Fucidin. Behandlet i 6 uker og har senere hatt noe deformitet av underekstremiteten.

Kasus 3: Pike, normalt svangerskap og fødsel til termin. Vekt: 3500 g. Mor fikk mastitt 3 uker etter fødselen, og brystmelken ble seponert. Noen dager senere fikk barnet en furuncel i ansiktet. Det ble ordinert tetracyklin per os, men barnet tok ikke medisinen. Noen dager senere tiltagende slapp og høyfebril. Innlagt sykehus der det ble påvist purulent meningitt, osteomyelitt i mandibula og oppvekst av gule stafylokokker fra blodkultur, spinalvæske og puss fra mandibula. Behandlet med store doser penicillin og kloramfenikol, men tross dette langtrukket forløp og senere betydelig psykomotorisk retardert.

Disse kasus viser at infeksjonen også først kan begynne hos barnet. Det diskuteres da også om det er barnet som infiserer moren eller omvendt (1). Undersøkelser har vist at man ofte finner stafylokokker i nese-svelg hos nyfødte allerede fra 2.-3. levedag. Mange mener at såre og sprukne brystvorter disponerer for mastitt, men en autoritet som Greenhill går imot dette (2). Det er først og fremst forekomsten av den patogene mikroben som er det avgjørende. Det viktige må imidlertid være at man ser på mor og barn som en enhet og leter etter infeksjon hos begge.

Profylaksen er her som ellers også viktig, det gjelder å finne og behandle smittebærere, ofte et meget vanskelig arbeid.

Behandlingen av mastitten følger de vanlige retningslinjer. Man bør først sikre seg en bakteriologisk prøve av melken slik at man eventuelt etterpå kan korrigere medikamentene. Noen mastitter vil fortsatt reagere prompt på penicillin, stadig flere vil trenge Meticillin, kloramfenikol, tetracykliner, Fucidin eller andre nyere antistafylokokkmidler. Når det gjelder spedbarn og alvorligere infeksjoner, er det neppe tilrådelig å basere seg på peroral behandling. Dosene vil ofte bli usikre på grunn av tendensen til gulp og refusering av uvant smakende materiale.

Sammenfattende vil man si:

1. Puerperal mastitt kan ikke lenger sees på som en godartet lidelse, idet man må regne med stigende frekvens av behandlingsresistente sykehusstafylokokker.

2. Barnet bør isoleres fra moren som enhver annen infeksjonskilde, og ikke suge hverken fra det syke eller friske bryst så lenge det er infeksjonsrisiko.

3. Barnet må spesielt nøye observeres med tanke på samtidig infeksjon, og ved minste tvil behandles også barnet.

Litteratur

1. Colbeck, J. C.: Excessive outbreak of staphylococcal infections in maternity units. *Canad. med. Ass. J.* 1949, 61, 557.
2. Greenhill, J. P.: *Obstetrics*. 12. ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia and London 1960, 913-915.
3. Istre, B. S.: Infeksjonstilstander i en fødeavdeling. En Klinisk og Epidemiologisk Studie med Særlig Henblikk på Nosokomiale Infeksjoner. E-trykk A/S, Oslo 1964.
4. Spock, B.: *Barnet*. Tiden Norsk Forlag, Oslo 1963, 79.

Bøker mottatt i Redaksjonen

- Akersgaten. 286 s., ill. Trygve Juul Møller Forlag, Oslo 1967.
- Baker, A. A.: *Psychiatric Disorders in Obstetrics*. 138 s. Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford 1967. pris: Sh. 27/6.
- Berger, J.: *A Fortunate Man. The story of a country doctor*. Allen Lane. The Penguin Press, London 1967. Pris: Sh. 30/-.
- Bohr, N.: *Atomfysikk og Menneskelig Erkjennelse*. 148 s., ill. J. W. Cappelens Forlag, Oslo 1967.
- Cerutti, P.: *Be fit! Or be damned!* 174 s., ill. Pelham Books, London 1967. Pris: Sh. 30/-.
- Comfort, A.: *The Anxiety Makers. Some curious preoccupations of the medical profession*. 208 s., ill. Nelson & Sons, Ltd., London 1967. Pris: Sh. 30/-.
- Diethelm, L. et al.: *Handbuch der medizinischen Radiologie*. Band X. Röntgendiagnostik des Herzens und der Gefässe. Teil 4. 518 s., 345 ill. Springer-Verlag, Berlin 1967. Pris: DM 144,-.
- Fletcher, R. F.: *Lecture Notes on Endocrinology*. 277 s., tab. Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford 1967. Pris: Sh. 25/-.
- Fomon, S. J.: *Infant Nutrition*. 299 s., ill. W. B. Saunders Company, London 1967. Pris: £ 3-13-6.
- Gamow, G.: *Mr. Tompkins i Drømmeland*. 108 s., ill. J. W. Cappelens Forlag, Oslo 1967.
- Gardner, W. D. & Osburn, W. A.: *Structure of the Human Body*. 417 s., ill. W. B. Saunders Company, London 1967. Pris: £ 3-1-0.
- Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. Band XVI Erzeugung von Krankheitszuständen durch das Experiment. Teil II A. Infektionen III. 381 s., 252 ill. Springer-Verlag, Berlin 1967. Pris: DM 136,-.
- Handbuch der Neurochirurgie*. Band IV. Teil 4. Klinik und Behandlung der raumbeengenden intrakraniellen Prozesse IV. 677 s., 282 ill. Springer-Verlag, Berlin 1967. Pris: DM 390,-.
- Hansson, Per: *Hver tiende Mann måtte dø*. 200 s. Gyldendal Norsk Forlag, Oslo 1967.
- Happold, F. H.: *Medicine at Risk. The high price of cheap drugs*. Queen Anne Press, Ltd., London 1967. Pris: Sh. 18/.
- Israel, J. & Calais, Sonja: *Medicinsk Sociologi Lærebok för Sjuksköterskor*. 172 s., ill., tab. Wennergren-Cappelen A/S, Oslo 1967. Pris: Sv. kr. 18,-.
- Kjellgren, Olle: *Gynekologisk Cancer. Klinik och Terapi*. 476 s., ill. Almqvist & Wiksell, Stockholm 1967. Pris: Sv. kr. 72,-.
- Klaus, W.: *Der Elektrolytstoffwechsel von Hirngewebe und seine Beeinflussung durch Narkotica*. 97 s., 26 ill. Springer-Verlag, Berlin 1967. Pris: DM 19,80.
- Lindemark, O.: *Medisiner før og nå*. 138 s. J. W. Cappelens Forlag, Oslo 1967.
- Lodwick, G. S. & Nelson, S. W.: *Symposia in Radiology for the Orthopedic Surgeon*. 454 s., ill. W. B. Saunders Company, London 1967. Pris: £ 5-12-0.
- Randall, H. T., Hardy, J. D. & Moore, F. D. (Eds.): *Manual of Preoperative and Postoperative Care*. 506 s. W. B. Saunders Company, London 1967. Pris: £ 2-19-6.
- Scheler, F.: *Peritonealdialyse. Voraussetzungen, Indikation und Technik*. 296 s., 128 ill. Urban & Schwarzenberg, München 1967. Pris: DM 32,-.
- Slonim, N. B. & Chapin, J. L.: *Respiratory Physiology*. 181 s., ill. The C. V. Mosby Company, St. Louis 1967. Pris: \$ 8.75.
- Tansley, A. E.: *Reading and Remedial Reading*. 176 s., ill. Routledge & Kegan Paul, London 1967. Pris: Sh. 20/-.
- Treatment of Common Skin Diseases*. 116 s., ill. British Medical Journal, London 1967. Pris: Sh. 10/-.
- UICC Monograph Series. Truhaut, R. (Ed.): *Potential Carcinogenic Hazards from Drugs*. 249 s., 24 ill. Springer-Verlag, Berlin 1967. Pris: DM 68,-.
- Vogler, P. & Cordes, J. C.: *Grundprobleme der neuen Hämodynamik und therapeutische Konsequenzen*. 260 s., ill. Veb Georg Thieme, Leipzig 1967. Pris: DM 18,50.

En del av disse bøker vil bli anmeldt i senere numre av «Tidsskriftet».

Colonypolyose og desmoider

Triaden colonypolyose, benigne bentumores og benigne subkutane tumores er kjent som Gardeners syndrom. Desmoider er sjeldne tumores, men synes påfallende ofte å være kombinert med colonypolyose.

Pedersen melder et tilfelle av denne kombinasjonen hos en ung kvinne. Han understreker at for å oppdage en eventuell colonypolyose så tidlig som mulig, må pasienter med desmoider eksamineres og undersøkes nøye på symptomer fra fordøyelseskanalen.

(Ugeskr. Læg. 1967, 129, 944-946.)

Inkomplett duodenalseptum

Duodenalseptum er en meget sjelden congenitt misdannelse. Bare 18 kasus av den partielle, adulte form er tidligere beskrevet. H. E. Blomquist beskriver to slike kasus. Den ene var en 16 år gammel gutt som gjennom hele livet hadde vært plaget av kvalme og brekninger etter måltider. Han ble innlagt i sykehus for hematemese-melæna. Ved operasjon ble funnet et duodenalseptum med blyantstykk åpning 1½ cm nedenfor papilla Vateri. Dette ble excidert. Den andre pasient var en 17 år gammel mongoloid pike med ventrikelseptumdefekt og cataract. Hennes symptomer var smerter i epigastriet, kvalme, og brekninger etter måltider. Hun ble også innlagt på grunn av melæna. Duodenalseptum satt mellom midtre og nedre tredjedel av duodenum. Åpningen i septum var 3 mm. Hos begge var der betydelig distensjon av duodenum ovenfor stenosestedet. Postoperativt fikk gutten en arrstenose i sphincter Oddi og måtte reopereres.

(Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1966, 55, 327-329.)

Fluothane-narkose og leverskade

Det er tidligere fra flere hold fremholdt at gjentatte narkoser med Fluothane kan gi leverskade. For å belyse dette nærmere har Tammi og medarbeidere undersøkt 27 pasienter som skulle opereres for bilaterale varicer i to ceanser. Ingen hadde tidligere fått narkose eller mulige hepatotoksiske medikamenter. Tretten fikk Fluothanenarkose og 14 eternarkose ved begge operasjonene. Ingen av pasientene i eternarkosegruppen fikk patologiske leverfunksjonsprøver postoperativt, mens 3 i Fluothanenarkosegruppen fikk stigning av SGOT eller SGPT 2 til 7 dager etter annen gangs narkose. En av disse fikk også stigning av alkaliske fosfataser. Den ene pasienten fikk normale leverfunksjonsprøver først 6 uker etter operasjonen. Forfatterne konkluderer med at man bør være tilbakeholden med Fluothane til gjentatte narkoser med kort mellomrom.

(Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1967, 56, 45-47.)

Glomektomi i astmabehandlingen

I 1961 introduserte Nakayama ensidig glomektomi som behandling for asthma bronchiale. Han anga

at ca. 80 % viste tydelig bedring. Resultatet er blitt betraktet med stor skepsis av andre forfattere. Ved Universitetsklinikken i Helsinki er utført Nakayamas operasjon hos 29 pasienter som hadde vist dårlig respons på medikamentell behandling. Der var ingen operasjonskomplikasjoner, og pasientene ble fulgt opp i minst ett år. En pasient begikk suicid to år senere, og en døde av hjerteinfarkt to måneder etter operasjonen. Tolv pasienter ble betydelig bedre og 4 litt bedre. Hos 10 av 24 pasienter kunne steroidbehandling seponeres etter glomektomi.

Årsaken til disse ganske gode resultater er uviss. Det er meget mulig at det er en psykogen reaksjon på en ny og – fra pasientens synspunkt – dramatisk behandlingsform. Det er blant annet av andre forfattere gjort en double-blind-undersøkelse som taler for denne forklaring.

(Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1967, 56, 48-50.)

Fucidin og novobiocin som kombinasjonsbehandling ved akutt osteomyelitt og ostitt

Trass i mange store terapeutiske framsteg er osteomyelitt-behandling framleies eit problem. Frå 1962 har fucidin vore eit verdfullt stafylokokkmiddel, men det er meldt om mange tilfelle med resistensutvikling.

Ravn melder om 14 pasientar med akutt osteomyelitt og ostitt framkalla av Staphylococcus aureus, som har fått kombinasjonsbehandling med fucidin og novobiocin. Resultatet var tilfredsstillande, alle pasientane kunne utskrivast utan annan terapi. Ved kombinasjon av fucidin i terapeutiske dosar og novobiocin i subterapeutiske dosar har det ikkje vore nokon utvikling av fucidinresistente stafylokokkstammar.

Ved etterundersøking er det ikkje funne teikn til residiv.

Det ser ut til at ein her har ein kombinasjon av to antibiotica som kan gjevast oralt gjennom lengre tid ved stafylokokksjukdomar, serleg når stafylokokkane er resistente overfor andre antibiotica.

(Ugeskr. Læg. 1967, 129, 15-19.)

Stafylokokkresistens hjá antibioticumarbeidarar

Zachariae & Thomsen har undersøkt resistensstilhøva for stafylokokkar frå nase og svelg hjå personalet som framstiller penicillin, streptomycin og tetracyklin. Ein fann stafylokokkar like hyppig hjå dette personalet som i ei kontrollgruppe. Stafylokokkane frå personalet som var utsette for antibiotica var signifikant hyppigare resistente for dei antibiotica som personalet arbeider med, enn stafylokokkar frå ei kontrollgruppe.

Eit slikt forandra resistensmønster kan få konsekvensar ved behandling av pyogene infeksjonar hjå dette personalet.

(Ugeskr. Læg. 1967, 129, 1030-1033.)

RESISTENSBESTEMMELSE AV BAKTERIER

Av KJELL BØVRE

(Fra: Rikshospitalet, Kaptein W. Wilhelmsen og Frues
Bakteriologiske Institutt.

Sjef: Professor, dr. med. S. Dick Henriksen.)

T. norske Lægeforen. 1967, 87, 2043-2044.

Isolater av en og samme bakterieart kan som kjent vise forskjellige mønstre for påvirkelighet av antibakterielle midler. For enkelte mikrobers vedkommende er denne variasjon innen arten lite utpreget. Således kan vi fremdeles si at naturlig forekommende gruppe A — streptokokker, pneumokokker og også meningokokker, gonokokker, *Haemophilus influenzae* o. a. viser et såpass stabilt påvirkelighetsmønster at det relativt sjelden er grunn til å fundere over hvilket antibakterielt middel som vil føre til målet når disse bakteriologiske diagnoser er stilt. Annerledes er situasjonen når det gjelder enterobakterier (*Escherichia coli*, *Aerobacter* (*Klebsiella*), proteusarter), *Staphylococcus aureus* o. a. Det er her en tydelig genetisk disposisjon for varierende påvirkelighet av antibakterielle midler. Denne tendens har fått uttrykk i de senere års bakterielle infeksjonsproblemer, som i stor utstrekning representeres av terapiresistente infeksjoner med slike mikrober.

Tradisjonelle oppfatninger om de forskjellige arters påvirkelighet av antibakterielle midler er nå i stor utstrekning blitt ubrukbare som grunnlag for kjemoterapien. Behovet for individuell bedømmelse av isolerte mikrobers påvirkelighet er blitt vesentlig, spesielt i sykehuspraksis. Tilgjengelig bakteriologisk-diagnostisk service med resistensbestemmelse utnyttes mer enn før, og i sterkt økende grad praktiseres også resistensbestemmelse av klinikerne selv ved sykehuslaboratoriene. Resistensbestemmelsens teoretiske prinsipper og tekniske minimumskrav, indikasjonsstilling og kliniske evaluering har av disse grunner direkte relasjon til bruk av antibiotica i klinikken.

Resistensbestemmelsens teoretiske grunnlag og teknikk

Bakteriell følsomhet og resistens er ikke *all or none* fenomener, men relative begreper med gradvise overganger. I kjemoterapien er det ofte et hårfint balanseforhold mellom dose og respons. Et litt galt utgangspunkt i valg av medikament og dosering kan vippe balanseforholdet i den infiserte pasients disfavør. Derfor er det så viktig at resistensbestemmelsen gir et mest mulig korrekt kvantitativt bilde av påvirkelighet, i relasjon til forholdene hos pasienten under behandling.

Resistensbestemmelser kan utføres etter to hovedprinsipper:

Fortynningsmetoder
Diffusjonsmetoder

Ved *fortynningsmetodene* undersøkes veksten av vedkommende mikrobe i en serie fortynninger av vedkommende antibakterielle middel i næringsmedium. Etter inkubasjon registreres den høyeste fortynning uten vekst,

og denne verdi betegnes med *minste hemmende konsentrasjon* (*m. i. c.*). Et slikt mål for bakteriostatisk effekt tilfredsstiller oftest de praktiske behov, fordi kjemoterapi som regel ikke kan ta sikte på sterilisasjon av et infeksjonsfokus uten verts-organismens egen medvirkning. I spesielle tilfelle er det imidlertid ønskelig å kunne bedømme den baktericide effekt, hvilket kan gjøres ved en modifikasjon av fortynningsteknikken.

Den minste hemmende konsentrasjon må, for å ha kjemoterapeutisk interesse, settes i relasjon til de konsentrasjoner som kan oppnås *in vivo* under medikasjonen. Konsentrasjonsbestemmelser av antibakterielle midler i vevsvæsker har derfor høy aktualitet, og har skapt en vesentlig del av grunnlaget for de krav til *m. i. c.* som må stilles for at effekt skal kunne forventes ved terapi. Ved oppstilling av slike krav har også farmakodynamiske forhold hos vedkommende middel, klinisk erfaring, toksisitet osv. spilt en stor rolle. De relative begreper som klinikerne får å operere med, er gjerne størrelsesordner av *m. i. c.* i relasjon til terapeutisk oppnåelige konsentrasjoner *m. v.*, uttrykt i grader:

Grad 1. Sterk ømfintlighet. Det ventes effekt av vanlige doser ved generelle infeksjoner.

Grad 2. Moderat ømfintlighet. Dosene bør økes utover gjennomsnittet ved generelle infeksjoner.

Grad 3. Relativ resistens. Effekt kan bare ventes på applikasjonsstedet eller hvor det skjer konsentrasjon av midlet, f. eks. i urinveiene for enkelte medikamenters vedkommende.

Grad 4. Resistens. Effekt bare oppnåelig i noen tilfelle ved lokal applikasjon.

Fortynningsmetoder til resistensbestemmelse er relativt kompliserte og benyttes vanligvis ikke rutinemessig. Et av de viktigste unntak danner resistensbestemmelse av mykobakterier, hvor det anvendes overflateut-sæd på Löwensteins medium tilsatt forskjellige konsentrasjoner av tuberkulostatica.

Diffusjonsmetodene er enklere og billigere enn fortynningsmetodene og foretrekkes derfor som rutinemetoder til resistensbestemmelse av vanlige bakterier.

Ved diffusjonsmetodene lar man de antibakterielle midler diffundere ut i et agarmedium fra depoter, representert f. eks. ved lapper eller tabletter impregnert med nøyaktig kjente mengder av de respektive midler. Det er en vesentlig fordel at man på denne måte kan bestemme en bakteriestammes ømfintlighet overfor en lang rekke kjemoterapeutica og antibiotica på en enkelt Petriskål med medium. Skålens overflate er på forhånd infisert med en kultur av vedkommende mikrobe. Det dannes konstante diffusjonsgradienter utover i mediet etter en viss tid, som holder seg i flere timer. Innenfor denne periode lar man bakterieveksten skje, og bak-

teriefri soner opptrer hvis diameter øker med stammens ømfintlighet. Siden diffusjonen av de respektive antibakterielle midler er forskjellig og også på ulik måte influeres av mediets sammensetning, kan man ikke på grunnlag av sonestørrelsene direkte sammenligne midlenes effekt. Man har ved utarbeidelsen av vedkommende diffusjonsmetode undersøkt hvorledes sonestørrelsene under definerte betingelser forholder seg til de minste hemmende konsentrasjoner man finner ved fortynningsmetodikk, ved anvendelse av et stort antall bakteriestammer med varierende ømfintlighet for hvert enkelt antibakterielt middel. Det er registrert et bestemt forhold mellom sonediameter og m.i.c., varierende fra preparat til preparat. Når disse lovmessige forhold er bestemt, kan diffusjonsmetoden senere anvendes alene. I praksis omsettes ved hjelp av tabeller, skjema o.l. sonediameteren til m.i.c. og dermed Grad 1, 2, 3 og 4 ømfintlighet. Det er imidlertid innlysende at denne omregning kun kan bli korrekt når man til enhver tid opererer under de samme definerte betingelser for diffusjon m.v. som under metodens utarbeidelse.

Avvikelser fra vedkommende diffusjonsmetodes standardbetingelser er kanskje den aller viktigste årsak til misvisende resultater av ukyndiges resistensbestemmelser. De alvorligste feil er manglende påpasselighet med oppbevaring og fornyelse av de anvendte «depoter» (lapper impregnert med penicilliner taper spesielt raskt sin aktivitet), bruk av galt sammensatt medium (for store hemningssoner sees f. eks. når man benytter et dårlig vekstmedium, pepton i mediet hemmer virkninger av sulfonamid osv.), samt anvendelse av uriktig inokulatstørrelse (inokulatet skal gi tettstående, ikke sammenflytende enkeltkolonier; de fleste anvender for tett kultur, som gir for små hemningssoner).

Regelen bør være at man ikke utfører resistensbestemmelser før man har skaffet detaljerte opplysninger om vedkommende diffusjonsmetodes standardteknikk og har muligheter for å følge denne. Metodikken bør videre regelmessig kontrolleres ved hjelp av bakteriestammer som er gjennomprøvd under sikre standardbetingelser.

Resistensbestemmelsens anvendelse og kliniske verdi

Det er alltid indikasjon for resistensbestemmelse av *Staphylococcus aureus*, enterokokker, enterobakterier og *Pseudomonas aeruginosa*, når disse påvises hos sykehuspasienter som sikker eller sannsynlig årsak til sykdom. Det er nyttig å følge opp med nye undersøkelser under behandlingen, da floraforandring kan finne sted i løpet av kort tid. Ved mistanke om slike infeksjoner hos vanlig ambulant klientel, vil man ved førstegangsbehandling av tilstander som ikke betinger sykehusinnleggelse måtte behandle etter erfaring og innsikt uten bakteriologisk diagnose. Forekomsten av resistente mikrober er langt mindre i slikt pasientmateriale. Ved residiv eller manglende remisjon bør man også her sette meget inn på resistensbestemmelse av det etiologiske agens.

Man regner som regel ikke med at det er noen indikasjon for resistensbestemmelse av de mikrober som innledningsvis ble nevnt som arter med relativt stabilt på-

virkelighetsmønster. Det kan imidlertid være indikasjon for resistensbestemmelse av meningokokker overfor sulfonamid og av gonokokker overfor penicillin. Resistensbestemmelse av *Haemophilus influenzae* ønskes også undertiden. Iallfall bør resistensbestemmelse av de siste mikrobearter foretas av bakteriolog, da undersøkelsene (inklusive bakteriologisk diagnose) krever helt spesiell teknikk og kyndighet. Det samme gjelder resistensbestemmelse av mykobakterier, som det alltid er indikasjon for resistensbestemmelse av.

Ofte er det slik at man må starte behandling av en infeksjon før bakteriologisk diagnose og ømfintlighetsnivå er kjent, også i sykehus. Man bør da sørge for å ta en bakteriologisk prøve på forhånd, og så eventuelt justere behandlingen når resistensbestemmelse er utført.

Ledende prinsipper bør være at man kun utfører resistensbestemmelse på renkulturer og at man ikke foreleder til antibioticamisbruk ved å resistensbestemme apatogene medlemmer av en normalflora, potensielt patogene mikrober som ikke har relasjon til den aktuelle infeksjonstilstand, eller forurensningsmikrober. Det hender at det legges antibioticalapper eller -tabletter på primærutsæd av f. eks. ekspektorat og at terapi institueres etter resultatet av en slik undersøkelse. De normalt forekommende *Staphylococcus aureus* i nese- og halskulturer resistensbestemmes ofte uten reell grunn og «behandles» deretter. Resistensbestemmelse av forurensningsmikrober i urin fører ikke sjelden til antibioticamisbruk. Dette skjer som følge av uriktig prøvetagning og oppbevaring av urinprøver samt manglende kvantitativ vurdering av de bakteriologiske funn. Like viktig som hvorledes man utfører en resistensbestemmelse teknisk, er derfor *hva* man resistensbestemmer. Resistensbestemmelse uten bakteriologisk diagnose er som regel forkastelig. Den ansvarshavende lege må derfor ha den nødvendige bakteriologiske kyndighet, foruten at det i en viss utstrekning må finnes muligheter for sekundær dyrkning på spesialmedier osv. i laboratoriet.

De resistensbestemmelser som utføres ved våre få bakteriologiske laboratorier (ledet av bakteriolog), er som regel av høy teknisk standard. Det er holdepunkter for et godt samsvar mellom antibakterielle midlers virkning *in vitro* og deres kliniske effekt i de tilfelle hvor bakteriolog og kliniker klarer å komme frem til en etiologisk riktig indikasjonsstilling for resistensbestemmelse og terapi. At resistensbestemmelsens muligheter som terapeutisk grunnlag er kommet i miskreditt i noen kretser, skyldes knapt metodologiske prinsipper eller bakteriologers teknikk, men avvikelser i diagnostikk og teknikk hos ukyndige, svikt i prøvetagning og oppbevaring av prøver, og manglende kontakt mellom resistensbestemmelsens utøver og den behandlende kliniker. På disse felter er det plass for omfattende revisjon av nåværende forhold ved mange av de sykehus som ikke har bakteriologisk laboratorium i vanlig forstand og som baserer seg på egne resistensbestemmelser. Det er imidlertid ikke tvil om at også denne praksis kan utvikles til å danne grunnlag for rasjonell kjemoterapi, hvis man innser sin begrensning, søker faglig kontakt og satses på spesialtrenet personale til dette formål.

PYRAZINAMID, CYCLOSERIN OG ETHIONAMID VED KOMPLISERT BEHANDLING AV LUNGETUBERKULOSE

Av EMIL ASPEVIK

(Fra: Lungeavdelingen, Haukeland Sykehus, Bergen.
Sjef: Overlege Jan Krohn.)

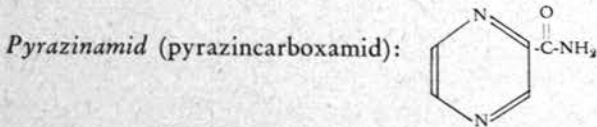
T. norske Lægeforen. 1967, 87,

De tre hovedmedikamentene isoniazid, streptomycin og paraaminosalicylsyre beholder stadig førsteplassen i tuberkulosebehandlingen. Imidlertid må man regne med at etter hvert som tuberkulosemorbiditeten går tilbake, vil en relativt stadig større prosent av pasientbelegget ved tuberkuloseanstaltene representere residivkasus som tidligere har gjennomgått, og kanskje fullt utnyttet, behandlingsmulighetene med primære tuberkulostatica. Det vil da svært ofte foreligge resistensutvikling overfor et eller flere av de primære midler, eller intoleransefenomener som umuliggjør et skikkelig behandlingsopplegg. Behovet for supplerende medikamenter vil således rimeligvis i økende grad gjøre seg gjeldende. Ved Lungeavdelingen, Haukeland sykehus, har man til en viss grad merket denne utvikling de siste årene.

Det siste av de sekundære midler, ethionamid, ble tilgjengelig i Norge fra primo 1961. Pyrazinamid og cycloserin hadde vært i bruk tidligere, og allerede i 1958 publiserte Birkeland & Nissen-Meyer behandlingsforsøk med disse to medikamenter (3). Frem til 1960 var de dog bare sporadisk i bruk hos oss.

Årsaken til denne tilbakeholdenhet var at man fryktet de alvorlige bivirkninger som var rapportert, særlig overfor pyrazinamid, men også overfor cycloserin.

Først en kort omtale av tre sekundære medikamenter.



Tabell 1.

Pasienter behandlet med sekundære tuberkulostatica 1961-1965

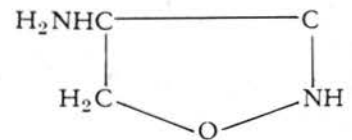
År	Pasienter startet behandling	Alder år	Gjennomsnitt. År	Behandlings-tid i gjennomsnitt i måneder	Prosent av antall pasienter behandlet med tuberkulostatica
1961	9	13-60	47	9	3 % (303)
1962	19	15-69	52	6	7 % (274)
1963	19	33-87	60	9	9,8 % (194)
1964	26	23-78	50	7	14 % (182)
1965	28	35-76	52	6	16 % (178)

Totalt 101 pasienter. Lengste behandlingstid 30 måneder. I en del tilfelle måtte behandlingen seponeres etter få dager på grunn av intoleransefenomener. Tallene i parentes viser totalt antall pasienter behandlet med tuberkulostatica i året.

I 1952 la Schwartz & Moyer (24) frem en preliminær rapport om påvist tuberkulostatisk effekt av pyrazinamid. Deretter kom i rask rekkefølge en rekke publikasjoner om effekten av medikamentet i dyreforsøk (7).

I mai 1952 publiserte Yeager og medarbeidere (28) forsøk med pyrazinamid i behandling av pulmonal tuberkulose. I de følgende årene kom det en rekke arbeider, dels dyreeksperimentelle, dels kliniske (25). De fleste konkluderte med bra effekt av medikamentet når dette ble kombinert med andre tuberkulostatica. Særlig ble det rapportert gunstig effekt ved kombinasjon med isoniazid (8, 9, 17, 25). Etter hvert kom det imidlertid meldinger om bivirkninger, særlig av hepatotoksisk art (1, 16, 25). Dette førte til at man de fleste steder har vært tilbakeholdende med å ta pyrazinamid i vanlig bruk i tuberkulosebehandlingen. New and Non Official Drugs (1964) angir at patologiske leverfunksjonsprøver forekommer i 10-20 %, og icterus i ca. 3 % av de behandlede tilfelle. I noen tilfelle er det rapportert progress av lever-skaden etter at pyrazinamid var seponert og med fatal utgang.

Cycloserin (D-4-amino-3-isoxazolidinon):

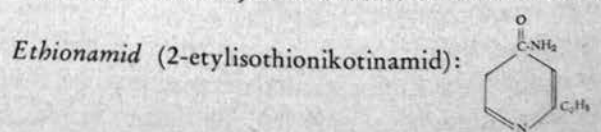


I 1955 ble cycloserin isolert av Harned og medarbeidere (14) fra Streptomyces Orchidaceus. Kort tid etter ble stoffet også fremstilt fra Streptomyces Gariphilus av Harris og medarbeidere (15).

In vitro forsøk utført av Cumming og medarbeidere (5) viste full veksthemming av forskjellige stammer av tuberkelbasiller med konsentrasjoner på 18-20 mg/ml. Forsøk på dyr viste relativt lav toksisitet. I 1956 publiserte Schmidt (22) behandlingsforsøk på tuberkulose aper med cycloserin gitt i kombinasjon med isoniazid eller streptomycin. Kombinasjonen cycloserin + isoniazid ble funnet å være mest effektiv. En rekke dyreeksperimentelle arbeider viste videre en temmelig rask resorpsjon fra intestinaltractus, og rask fordeling i hele kroppens vannfase inkludert cerebrospinalvæskene.

Stoffets skjebne i organismen ble studert av Nair og medarbeidere (18) med flere. Etter tilførsel per os får man maksimal serumkonsentrasjon i løpet av 4-8 timer, noe avhengig av dosen. Studier over eliminasjonen av cycloserin viste at ca. 58 % blir utskilt i løpet av 12 timer, med størst konsentrasjon i urin i løpet av 2-6 timer. Etter 72 timer er ca. 65 % utskilt i urinen. Resten blir spaltet i ukjente metabolitter.

I 1955 publiserte Epstein og medarbeidere (10) en preliminær rapport om bruk av cycloserin til behandling av human tuberkulose. I de følgende årene kom det en rekke publikasjoner over behandlingsforsøk med cycloserin, dels alene, dels i kombinasjon med andre tuberkulostatica (11, 12).



Utdrag av dette arbeid holdt som foredrag i Norsk Selskap for Tuberkulose og Lungesykdommer 27. november 1965.

Tabell 2.
Medikamentkombinasjoner gitt:

	Antall pasienter
Pyrazinamid + isoniazid + paraaminosalicylsyre	14
Pyrazinamid + paraaminosalicylsyre + streptomycin	2
Pyrazinamid + isoniazid	8
Pyrazinamid + streptomycin + ethionamid	1
Pyrazinamid + isoniazid + cycloserin	5
Pyrazinamid + isoniazid + ethionamid + cycloserin	2
Pyrazinamid + isoniazid + ethionamid + cycloserin	2
Pyrazinamid + isoniazid + streptomycin + ethionamid + cycloserin	10
Pyrazinamid + isoniazid + streptomycin + ethionamid + cycloserin	3
Pyrazinamid + isoniazid + ethionamid + cycloserin	2
Pyrazinamid + isoniazid + ethionamid + cycloserin	4
isoniazid + paraaminosalicylsyre + ethionamid	3
isoniazid + ethionamid	36
isoniazid + paraaminosalicylsyre + cycloserin	2
isoniazid + cycloserin	7
	<hr/>
	101

Isoniazid, det hittil mest potente tuberkulostaticum, er et derivat av isonikotinsyre. Et annet derivat, isothionikotinamid, ble syntetisert i USA i 1951 av Lee. Dette viste en viss tuberkulostatisk effekt in vitro, men videre forsøk i USA var skuffende. Samme stoffet var i 1952 fremstilt i Frankrike av Libermann. Videre fremstilling og undersøkelse av en rekke homologe ved Institut Pasteur og Teraplix Lab. førte frem til 2-etylthionikotinamid som det mest lovende for videre kliniske forsøk. Særlig virket følgende egenskaper oppmuntrende: 1. Preparatet var like aktivt mot isoniazid-resistente som mot isoniazid-følsomme stammer av *Mycobact. tuberculosis*. 2. In vitro viste preparatet bakterieicide egenskaper. 3. I dyreforsøk var effektiv dose mindre enn ventet etter den relativt svake veksthemning som var funnet ved in vitro forsøk. I 1957 ble det første kliniske behandlingsforsøk med Ethionamid startet av Brouet (2). Senere er det kommet en rekke kliniske publikasjoner blant annet fra The Research Committee of The British Tuberculosis Association (20).

Resorpsjon og eliminasjon: Bra resorpsjon gitt per os, men usikker gitt per rectum. Bare ca. 10% av inngitt mengde finnes uforandret igjen i urinen i løpet av første døgn. Minst 3 inaktive metabolitter er påvist i serum. Skjebne i organismen med hensyn til fordeling i de forskjellige organer er ellers lite kjent. Pouquet og medarbeidere (13) rapporterte dog god effekt ved behandling av noen pasienter med tuberkuløs meningitt.

Med hensyn til dosering og bivirkninger viser man til omtalen av det kliniske materiale.

Eget materiale

I årene 1961–1965 ble det ved Lungeavdelingen, Haukeland sykehus, gitt sekundære tuberkulostatica (pyrazinamid, cycloserin og ethionamid) i forskjellige kombinasjoner mellom primære og sekundære midler, eller bare sekundære midler, til i alt 101 pasienter (tab. 1). De gitte kombinasjoner fremgår av tabell 2. Pasientenes alder varierte fra 13–87 år. Behandlingstiden med sekundære midler varierte fra få dager – 30 måneder, gjennomsnittlig ca. 7 måneder (tab. 1). Antall pasienter behandlet med sekundære tuberkulostatica økte fra 9 i 1961 til 28 i 1965. Da samtidig det totale antall av pasienter som fikk antituberkuløs behandling gikk ned (tall i parentes i tabell 1), økte den del av pasientbe-

legget som ble behandlet med sekundære medikamenter fra ca. 3% i 1961 til ca. 16% i 1965.

Avdelingens indikasjoner for bruken av de sekundære tuberkulostatica har vært: Påvist eller mistenkt resistensutvikling overfor et eller flere av de primære tuberkulostatica, eller så alvorlige intoleransesyntomer overfor disse at et skikkelige behandlingsopplegg med de primære midler var umulig.

Anvendt dosering:

Pyrazinamid:	500 mg x 3-4 daglig
Cycloserin:	250 mg x 2-3 eller 4 daglig
Ethionamid:	250 mg x 2-3 eller 4 daglig
Isoniazid:	100 mg x 3 daglig
Streptomycin:	0,75-1 g daglig, eller 1 g 3 ganger pr. uke
PAS:	12-15 g daglig i 1 eller 2 doser

I hvert enkelt kasus ble gitt den kombinasjon som man utfra kjennskap til resistens- og/eller toleranseforhold kunne vente hadde mest utsikt til å gi terapeutisk effekt. De gitte kombinasjoner er således ikke valgt for innbyrdes sammenligning.

Laboratorieundersøkelser

Før behandling med sekundære tuberkulostatica ble satt i gang, ble det sendt ekspektoratprøver til dyrkning på TB på Loewensteins medium. Under behandling ble videre innsendt nye ekspektoratprøver til dyrkning på TB med 4 ukers mellomrom. Ved oppvekst ble stammen resistensbestemt overfor de primære og de sekundære tuberkulostatica. (Dyrkninger og resistensundersøkelser ble utført ved Mikrobiologisk avdeling, F. G. Gades Institutt, Bergen.)

Med 2–4 ukers mellomrom ble bestemt Hb., SR, røde og hvite blodlegemer, serumtransaminase (SGPT), alkalisk fosfatase, thymol bilirubin og serumfarge. Videre ble undersøkt urinsyre i serum hos dem som fikk pyrazinamid. Serumtransaminase ble ofte bestemt med 2 ukers mellomrom.

De kroniske basillare er desolerte kasus som har ut-

Tabell 3.
Oversikt over pasientenes basilleforhold.

Antall pasienter	TB positive ved start av behandling med sekundære midler	TB negative ved start av behandling med sekundære midler	Ble TB negative under behandling med sekundære midler i 2 til 7 måneder	Ikke TB positive etter behandling med sekundære midler startet ¹	Kronisk basillære kasus
101	56	45	17	29	10

¹ Denne pasientgruppe var TB positiv på det tidspunkt sekundære midler ble satt inn, men senere ingen positive. De kronisk basillære er desolerte kasus som har utskilt basiller konstant i 10–15 år.

skilt basiller i 10–15 år. Røntgenologisk er de karakterisert ved utbredte bilaterale lungeprosesser med dels destruktive, dels fibrotisk skrumpende områder.

Toleranseforhold overfor de sekundære tuberkulostatica

Pyrazinamid: Behandlet 34 pasienter.

God toleranse hos 23 pasienter, dvs. ca. 65 %.

Tegn til hepatitt med transaminasestigning hos 3 pasienter etter henholdsvis 2, 3 og 4 måneders behandling. Ingen av disse hadde icterus. En av pasientene var litt øm over hepar. SGPT steg til maksimum 175 E med samtidig bromsulfaleinretensjon på 43,8 %. Symptomene svant og laboratorieprøvene ble normale etter seponering av pyrazinamid.

Urinsyreestigning i serum med ledsagende leddsymptomer hos 8 pasienter (ca. 25 %). De fleste anga lette leddfenomener som svant raskt etter seponering av pyrazinamid. Urinsyreverdiene ble også hurtig normalisert etter seponering.

Cycloserin: Behandlet 36 pasienter.

God toleranse hos 26 pasienter (ca. 70 %).

Epileptiforme kramper hos 1 pasient, 2 anfall.

Psykiske forandringer: 2 menn i 60-årene ble oppstemte, fjollete, ukritiske.

Andre bivirkninger: Angstkjensle, rastløshet, hodepine, parestesier og/eller uvelfornemmelse observert hos 8 pasienter. Pasienten som fikk krampeanfall, og de 2 som viste psykiske forandringer fikk alle cycloserin 250 mg x 4 daglig. Hos de pasienter som fikk 500 mg eller 750 mg daglig, var bivirkningene små og sjeldne.

Ethionamid: Behandlet 62 pasienter.

God toleranse hos 30 pasienter (ca. 50 %). De hyppigste klager overfor ethionamid var symptomer fra intestinaltractus som anorexi, kvalme, brekninger, ructus, borborygmi og diaré. Disse bivirkninger førte til seponering av ethionamid etter få dager til henimot 1 måneds behandling hos 26 pasienter (ca. 43 %).

Andre bivirkninger: Gynekomasti: 1 pasient. Petechier: 2 pasienter. Vertigo, slapphet: 2 pasienter. Parestesier i underekstremitetene: 1 pasient. Melæna: 1 pasient? Leverfunksjonsprøvene viste ikke tegn til leveraffeksjon hos denne pasientgruppe. Det ble heller ikke påvist tegn til nyreskade eller noen påvirkning av blodbildet.

Ad tabell 4: Seks av pasientene viste tegn til primær resistens overfor pyrazinamid. Tre av disse pasientene har tidligere hatt opphold ved sanatorier som nå er nedlagt. Det var derfor vanskelig å få helt nøyaktige opplysninger om eventuell tidligere pyrazinamid-medikasjon. På den annen side viser resistensbestemmelsen overfor pyrazinamid en del variasjon. Det ble ikke påvist primær resistens overfor cycloserin.

To av stammene viste primær resistens overfor ethionamid. Dette svarer omtrent til den frekvens som andre har funnet.

Overfor både pyrazinamid, cycloserin og ethionamid var der noen få pasienter som viste begynnende resistensutvikling etter 4 ukers behandling. Videre dyrkninger på TB var imidlertid alle negative, og resistensundersøkelsen kunne derfor ikke gjentas.

Resistensutvikling overfor primære tuberkulostatica

I de fleste tilfelle beholdt man isoniazid i kombinasjonen, selv om det tidligere var rapportert begynnende resistensutvikling overfor dette middel. Hos de langvarig- eller kronisk basillære kunne man iaktta økende resistens overfor isoniazid, samtidig som det kom tegn på resistensutvikling overfor et eller flere av de øvrige midler som inngikk i kombinasjonen. For øvrig var det lite påviselige forandringer i følsomheten overfor de primære midler som ble brukt.

De kroniske basillære kasus (tab. 3), var med 1 unntak resistente, eller viste begynnende resistens overfor to eller alle tre primære tuberkulostatica på det tidspunkt behandlingen med sekundære midler ble startet.

Effekt av behandlingen (tab. 3)

Av det totale antall på 101 pasienter var det 45 pasienter som senere viste seg å være TB negative på det tidspunkt sekundære medikamenter ble satt inn, mens de øvrige 56 pasienter var basillære. Av disse siste var 29 pasienter TB negative ved neste dyrkningsprøve etter 4 uker, og senere ble 17 pasienter TB negativ under behandling i 2–7 måneder. Således ble 46 av de opprinnelige 56 basillære pasienter TB negativ under behandlingen og ingen av disse har fått residiv pr. 1/5 1966.

Tabell 4
Resistensutvikling mot sekundære tuberkulostatica

Preparat	Primær resistens	Resistensutvikling under behandling.		Behandlings-tid. Gjennomsnitt i måneder	Antall behandlet
		Antall pasienter	Antall		
Pyrazinamid	6	11	5	34	
Cycloserin	0	4	8	36	
Ethionamid	2	4	5	62	

Dette resultat kan imidlertid ikke bare tilskrives de sekundære tuberkulostatica som har vært brukt. De fleste pasienter hadde vært under behandling med primære tuberkulostatica i kortere eller lengre tid på det tidspunkt alvorlige bivirkninger, eller rapportert resistensutvikling gjorde overgang til sekundære midler nødvendig. I det videre behandlingsopplegg inngikk oftest de primære medikamenter som basillene fortsatt var sensible overfor, og som pasientene kunne tolerere. At pasientene hadde vært på kurmessig regime en tid, spilte rimeligvis også en rolle for det videre forløp.

I en kombinasjonsbehandling med flere preparater vil det som kjent alltid være meget vanskelig eller umulig å yte det enkelte preparat rettferdighet, og da særlig med hensyn til effekt.

Når det gjelder intoleransefenomener, er forholdene noe enklere, idet man kan seponere alle medikamenter, og så begynne igjen med et ad gangen i noen få dager. I de fleste tilfelle vil man da ha fått et visst holdepunkt for hvilket preparat er det skyldige.

De gitte kombinasjoner av primære- og sekundære tuberkulostatica ga i flertallet av tilfellene tilfredsstillende klinisk bedring med svinn av luftveissymptomer, bedret almentilstand, fall av SR og stabil abasillaritet.

Røntgenologisk bedømt var regressen tilfredsstillende hos alle så nær som 10 kasus. Disse pasienter har vært konstant basillære i 10–15 år og har vært innlagt i forskjellige sanatorier. De har gjennom årene fått en rekke kurer med primære tuberkulostatica, og i noen tilfelle også kortere perioder med pyrazinamid og/eller cycloserin tidligere. Rundt 1950 var det også noen som hadde fått paraaminosalicylsyre i perioder. Disse pasientene må karakteriseres som desolate kasus (fig. 1). Noen av disse pasientene viste i en periode avtagende luftveissymptomer og noe bedring av almentilstanden, men ellers ingen objektive forandringer hverken klinisk eller røntgenologisk. Ingen ble stabilt abasillær. Fem av disse pasientene er nå døde: 3 døde av tuberkulose, 1 døde av cancer recti, 1 døde av cor pulmonale med kardio-pulmonal svikt (tab. 3).

Diskusjon

Som det fremgår foran, er dessverre hvert av de sekundære tuberkulostatica pyrazinamid, cycloserin, ethionamid beheftet med en del bivirkninger som til dels kan være av alvorlig art, og bruken av dem krever derfor omhyggelig klinisk og laboratoriemessig overvåking. Men hvis disse muligheter er til stede, vil man i flertallet av tilfellene kunne oppnå betydelige terapeutiske resultater ved en fornuftig kombinasjon av primære og sekundære tuberkulostatica, eller ved kombinasjon av bare de sekundære midler.

Når man skal starte opp behandling av residivkasus, er det uhyre viktig å begynne med en kombinasjon som gir mest mulig terapeutisk bredde og søke å holde denne behandling gående til resistensforholdene blir avklart. Ved starten vil det nesten alltid foreligge usikkerhet med hensyn til basillenes følsomhet overfor de enkelte medikamenter. Man bør derfor begynne med en kombinasjon av 3 medikamenter, og i noen tilfelle kan det

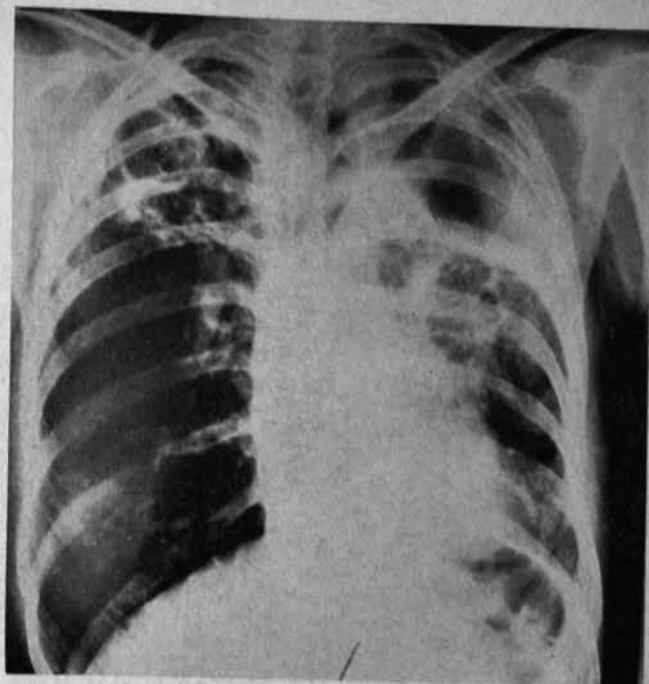


Fig. 1.

S. I. Totaldestruert venstre overlapp med kjempekavitet i toppen. Betydelig affeksjon av underlappen med kaverne og mindre destruksjoner. I høyre overlapp større og mindre kaviteter.

være aktuelt å gi en kombinasjon av fire i den første tid.

Enklest og med minst ubehag for pasienten er behandlingen vanligvis hvis man er så heldig at basillene er følsomme og pasienten kan tolerere et eller to av de primære tuberkulostatica. Særlig gunstig er det hvis det fortsatt er følsomhet overfor isoniazid, da dette middel gir en god kombinasjon både med pyrazinamid, cycloserin og ethionamid. Men dessverre er det så at det oftest er isoniazid basillene først blir resistente overfor. Imidlertid foreligger det mange observasjoner som taler for at det kan være gunstig å gi isoniazid, selv om det skulle foreligge begynnende resistensutvikling overfor dette middel. Ved Lungeavdelingen har man derfor beholdt isoniazid i kombinasjonen som et 3., eller eventuelt 4. middel, iallfall til full resistensutvikling er påvist.

Mange pasienter viser alvorlige intoleransefenomener overfor paraaminosalicylsyre. I slike tilfelle representerer de sekundære tuberkulostatica brukbare alternativer, idet både cycloserin, ethionamid og eventuelt pyrazinamid, kan erstatte paraaminosalicylsyre i en kombinasjonsbehandling. Følgende kasuistikker illustrerer dette:

A. L. født 1925, flyktning, ble innlagt i Lungeavdelingen i februar 1962 med utbredt infiltrasjon i venstre lunges overlapp med stor kaverne i apicoposteriøse overlappssegment, samt infiltrasjon og mindre kaverne fortil i venstre underlapp. TB positiv i direkte preparat. Et par dager etter start av behandling med isoniazid + streptomycin + paraaminosalicylsyre, fikk han en svær dermatitt. Da denne gikk tilbake, startet man igjen med isoniazid og deretter streptomycin. Etter noen dager fikk han også ethionamid, og denne kombinasjonen gikk fint. Etter noen uker oppsto det vansker med streptomycin, så dette måtte seponeres. Han fikk videre isonia-

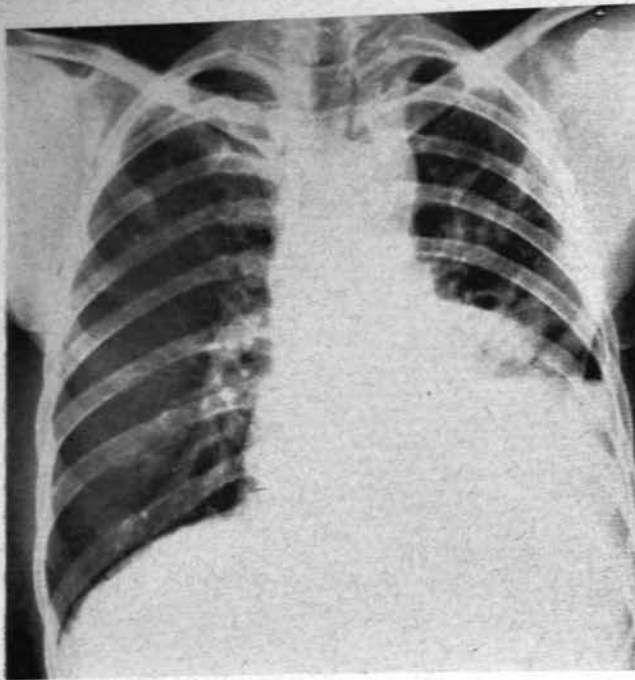


Fig. 2 a.

A. L. Utbredt affeksjon av venstre overlapp med svær kaverne i apicoposteriøse segment. I underlappens anterobasale del flere mindre kaverne og smådestruksjoner. Pleuraexudat.

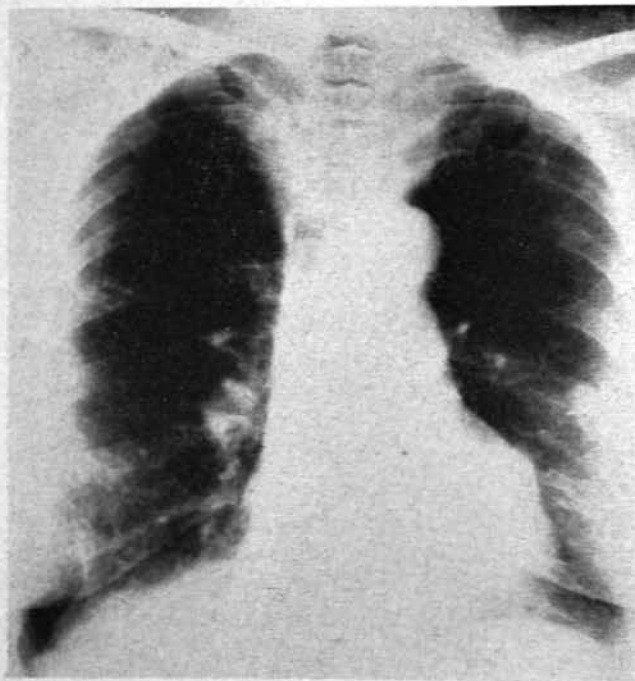


Fig. 2 b.

Etter 11 måneders behandling. Moderate fibrøse restfortetninger. Kavernelukning.

zid + ethionamid i tilsammen 30 måneder, med meget god toleranse. Stabilt abasillær etter 4 måneders behandling. Det kom rask klinisk bedring, og tilfredsstillende røntgenologisk regress med kavernelukning (fig. 2 a-b).

H. V., født 1925. Tidligere sanatoriebehandlet, og fikk den gang en 4 costas thoracoplastikk. I januar 1964 innlagt i Lungeavdelingen med svært residiv. Røntgenologisk bilaterale ulne infiltrater og flere svære kaverne. Denne pasienten fikk kvalme og brekninger av paraaminosalicylsyre, som måtte seponeres. Også lignende reaksjon på ethionamid. Han ble også uvel av cycloserin. Heldigvis gikk kombinasjonen streptomycin + isoniazid + pyrazinamid godt. Pasienten ble stabilt abasillær etter 3 måneders behandling. God røntgenologisk regress og sannsynlig kavernelukning. Ikke tegn til leveraffeksjon hos denne pasienten (fig. 3 a-b).

cin + isoniazid + pyrazinamid godt. Pasienten ble stabilt abasillær etter 3 måneders behandling. God røntgenologisk regress og sannsynlig kavernelukning. Ikke tegn til leveraffeksjon hos denne pasienten (fig. 3 a-b).

Ethionamid er på linje med paraaminosalicylsyre når det gjelder intestinale bivirkninger. Intoleransen er likevel spesifikk, idet man ofte ser pasienter som har vært sterk intoleranse overfor paraaminosalicylsyre, men som tåler ethionamid godt. Det omvendte forhold møter man også. På grunn av de intestinale bivirkningene egner kombinasjonen ethionamid + paraaminosalicylsyre seg sjelden. Av og til kan man dog se pasienter som tolererer begge disse preparater over lengre tidsrom.

I den senere tid er der rapportert en del tilfelle med tegn til leveraffeksjon etter bruk av ethionamid (4, 19, 21). Pyrazinamid har de fleste vært tilbakeholdende med på grunn av faren for leverskade. Denne risiko er reell nok, men det ser ut til at man ved forsiktig dosering og nøye klinisk og laboratoriemessig overvåkning vil kunne unngå at varig toksiske skader oppstår. Likevel er det nok riktigst å være tilbakeholdende med pyrazinamid så lenge man har full terapeutisk dekning med de andre midler. Imidlertid er situasjonen ofte slik at man må ta i bruk alle medikamenter man råder over for å få et skikkelig behandlingsopplegg. Det er da fullt forsvarlig å bruke pyrazinamid, men under nøye kontroll.

Cycloserin er det av de sekundære tuberkulostatika som gir minst bivirkninger hvis man holder en dose på under 1000 mg daglig. Ved større doser vil neuro-psykotoxiske bivirkninger opptre relativt hyppig. Det har fra enkelte hold vært hevdet (6) at 250 mg x 2 daglig er tilstrekkelig dose. Denne dose er rimeligvis for lav og bør neppe brukes annet enn til pasienter under 50 kg. Til pasienter med større kroppsvekt bør man nok gi minst 250 mg x 3 daglig. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør det utvises forsiktighet med doseringen.

Det er vist at cycloserin er av verdi i kombinasjon med ethionamid idet tendensen til resistensutvikling overfor ethionamid blir retardert (20). Dette stemmer med vanlig erfaring at kombinasjon av to eller flere tuberkulostatika vil forsinke resistensutvikling mot hvert av dem. Dette forhold synes også å gjelde for de sekundære tuberkulostatika.

Sekundær trippelmedikasjon (pyrazinamid + cycloserin + ethionamid)

Sekundær trippelmedikasjon ble bare gitt til 4 pasienter i dette materiale. En av pasientene viste relativt god toleranse og holdt det gående i 5 måneder med kortere avbrudd. Denne pasienten ble også abasillær. De andre pasientene viste betydelige bivirkninger og klaget over tretthet, slapphet, hodepine, kvalme, anorexi, angstpanikk-kjensle, etc. Plagene var så vidt uttalte at det var nødvendig å ta pauser i behandlingen. Man fikk det inntrykk at det er temmelig vanskelig å gjennomføre en sekundær trippelmedikasjon gjennom lengre tid. Det krever en veldig innsatsvilje hos pasienten til å gjennomføre behandlingen trass i de ubehag som er forbundet med denne. Denne behandlingen krever også betydelig innsats av legen, idet man igjen og igjen må oppmuntre

disse pasientene til å fortsette behandlingen, og samtidig nøye overvåke at det ikke opptrer komplikasjoner som kan være alvorlige eller eventuelt kan sette pasientens liv i fare.

I de fleste hittil rapporterte kliniske materialer behandlet med sekundære tuberkulostatica har frafallet i behandlingstiden vært stort. I den britiske undersøkelsen fra 1961-1963 (20) besto materialet av 117 pasienter, delt i 2 grupper: 57 pasienter fikk pyrazinamid + cycloserin + ethionamid, 60 pasienter fikk pyrazinamid + cycloserin. Hos 80 % av materialet var behandlingen seponert før 3 måneder. Bare 14 pasienter (12 %) gjennomførte behandlingen i 12 måneder, men disse hadde også god effekt av behandlingen.

Sommer & Braace (23) har nylig publisert et materiale på 26 pasienter hvorav 15 greidde å gjennomføre 2-års behandling med sekundær trippelmedikasjon. Alle startet med alle 3 sekundære midler, men fortsatte med 2 medikamenter etter at de var blitt abasillære. Også her var der betydelige vansker med gjennomføringen av behandlingen, og hyppige korte pauser måtte innskytes. Resultatet er imidlertid bemerkelsesverdig godt. Man vil dog anta at det vil være meget vanskelig å gjennomføre en tilsvarende langtidsbehandling av et norsk pasientmateriale av denne kategori.

Konklusjon

De sekundære tuberkulostatica, pyrazinamid, cycloserin, ethionamid, representerer verdifulle tilskudd til vårt behandlingspotensiale overfor tuberkulose. I de kommende år vil man rimeligvis i økende grad måtte bruke disse medikamenter. Pasientene trenger dog nøye overvåking, både på grunn av eventuelle alvorlige bivirkninger som kan opptre, og fordi disse pasientene hyppig trenger oppmuntring og overtalelse til å fortsette behandlingen når mindre alvorlige, men for pasienten ubehagelige, bivirkninger melder seg.

Behandlingen bør alltid starte i sykehus som råder over tilstrekkelig laboratorieservice. Pasienter som har vist god toleranse i 4-8 uker, vil det være forsvarlig å behandle ambulant med cycloserin og/eller ethionamid, hvis pasienten kan kontrolleres hyppig. Pyrazinamid bør bare unntaksvis gis utenfor sykehus, og bare hvis kontrollen kan gjennomføres omtrent like nøyaktig som om pasienten lå i sykehuset.

Primære tuberkulostatica bør være med i kombinasjonen når dette er mulig og riktig ved vurdering av den terapeutiske situasjon.

Det er meget viktig i starten å gi en kombinasjon av medikamenter som gir størst mulig terapeutisk bredde, og gjennomføre denne behandling til nøyaktige opplysninger om resistensforholdene foreligger.

Sekundær trippelmedikasjon kan i en del tilfelle gjennomføres med gode terapeutiske resultater, men man må være forberedt på å møte mange vansker ved langtidsbehandling.

Trass i at vårt terapeutiske arsenal overfor tuberkulose er relativt stort, må man dog medgi at vi fortsatt venter på det absolutt ideelle tuberkulostaticum.



Fig. 3 a.

H. V. Svær kaverne i høyre topp. Thoracoplastikk venstre topp. Totalt utbredt i begge lunger ferske smådestruktive foci.

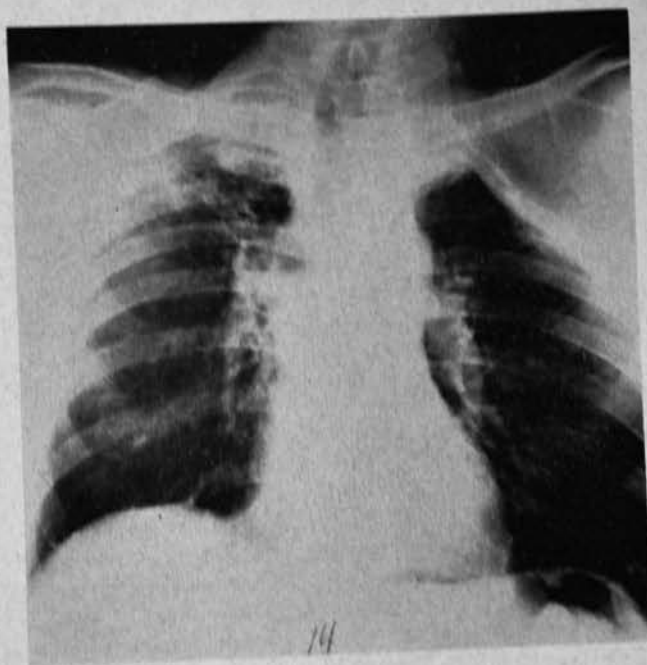


Fig. 3 b.

Etter 9 måneders behandling. Skrumping og bronchiektasier i høyre overlapp. Sannsynlig kavernelukning. Ellers sparsomme fibrose restfortetninger i begge lunger.

Litteratur

1. Army & Navy: Quarterly progress study on chemotherapy of tuberculosis. Hepatotoxicity of pyrazinamide. Quarterly Progress Rep. 1954, p. 46-48.
2. Bronet, G.: Thioamide de l'acide & -ethylisonicotinique 1314 Th. Etudes cliniques. Bull. Un. int. Tuberc. 1958, 28, 228.
3. Birkeland, K. & Nissen-Meyer, S.: Pyrazinamide and cycloserine in treatment of pulmonary tuberculosis. Acta tuberc. scand. 1958, 59, 98-109.
4. Conn, H. D. et al.: Ethionamide-induced hepatitis. A

- review with a report of an additional case. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1964, 92, 39-42.
5. Cummings, M. M. et al.: Effects of Cycloserine on mycobacterium tuberculosis in vitro. *Antibiotic and Chemother.* 1955, 5, 198.
 6. Committee on therapy. Interim report of the Amer. Thoracic Society: *Amer. Rev. resp. Dis.* 1960, 81, 438-440.
 7. Dessau, F. J. et al.: Pyrazinamide in experimental tuberculosis of the guinea pig. *Amer. Rev. Tuberc.* 1952, 65, 519-522.
 8. McDermott, W. et al.: The effectiveness of pyrazinamide - Isoniazid in human tuberculosis. *Trans. 13th. Conf. Chemother. of tuberc. St. Louis, Mo, V. A. Army & Navy.* 1954, 170-172.
 9. McDermott, W. et al.: Pyrazinamide - isoniazid in tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.* 1954, 69, 319-333.
 10. Epstein, J. G. et al.: Cycloserine, a new antibiotic, in the treatment of human pulmonary tuberculosis. A preliminary report. *Human. Med.* 1955, 1, 80.
 11. Idem.: The treatment of human Tuberculosis with cycloserine. A years progress. *Antibiot. Ann.* 1955-1956, p. 141.
 12. Idem.: Cycloserine combined with other antituberculous agents in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.* 1957, 75, 553.
 13. Fouquet, J. et al.: Meningite tuberculeuse a germes résistants d'embolée à l'Isoniazid et à la Streptomycine. *Rev. Tuberc.* 1958, 22, 490.
 14. Harned, R. L. et al.: Cycloserine. I. A preliminary report. *Antibiot. and Chemother.* 1955, 5, 204.
 15. Harris, D. A. et al.: Discovery, development, and antimicrobial properties of D-4-amino-3-isoxazolidinone (Oxamycine) a new antibiotic produced by *Streptomyces garaphylus*. *Ibid.* 1955, 5, 183.
 16. Mathews, J. H.: Pyrazinamide and isoniazid used in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1960, 81, 348-351.
 17. Moyer, R. E. et al.: Results of long-term chemotherapy with Pyrazinamide and isoniazide on human tuberculosis. *Trans 13th. Conf. Chemother. of Tuberculosis St. Louis, Mo., V. A. Army & Navy* 1954, 166-168.
 18. Nair, K. G. S. et al.: Absorption, distribution and excretion of cycloserine in man. *Antibiot. An.* 1955-1956, 169.
 19. Perod, J.: Hepatic tolerance of ethionamide. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1965, 92, 39-42.
 20. Report from the Research Committee of the British Tuberc. Ass.: 1) *Tubercle* 1961, 42, 269-286. 2) *Tubercle* 1963, 44, 195-215.
 21. Rothstein, E.: The 24th research Conf. in pulmonary diseases of the Veterans Adm. Armed Forces in Chicago 1965 (Jan.) A preliminary report. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1965, 92, 135-146.
 22. Smidt, L. H.: Studies on the therapeutic properties of cycloserine. *Trans. 15th. Conf. on chemother. of tuberc. V. A. Army & Navy* 1956, 353.
 23. Sommer, R. A. & Brace, A. A.: Late results of treatment of chronic drug resistant pulmonary tuberculosis. *Brit. Med. J.* 1966, 1, 775-778.
 24. Schwartz, W. S. Moyer, R. E.: Pyrazinamid. The effect on tuberculosis. A preliminary report. *Trans. 11th. Conf. of Chemother. of tuberc. St. Louis, Mo. V. A. Army & Navy* 1952, 302-304.
 25. Idem.: Pyrazinamide alone, or in combination with other drugs in treatment of pulmonary tuberculosis. *Trans. 12th. Conf. on Chemother. of tuberc. St. Louis, Mo. V. A. Army & Navy* 1952, 296-300.
 26. U. S. Public Health Cerbice Trial: Hepatic toxicity of pyrazinamide used with isoniazid in tuberculosis patients. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1959, 80, 371-387.
 27. Veterans Adm. Armed Forces study on Chemotherapy on tuberculosis Quarterly Progress Rep. 1956, (April).
 28. Yeager et al.: Pyrazinamide in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.* 1952, 65, 523-546.

Bøker mottatt i Redaksjonen

- Biørk, G.: *Själ och hjärta. Om hälsa och sjukdom. Om hjärtsjukdomar. Om gränsen mellan liv och död.* 187 s., ill. Bokförlaget Aldus/Bonniers, Stockholm. Pris: Sv. kr. 11.00.
- Bromage, P. R. et al.: *Anesthesiology and Resuscitation 8. Band: The World Congress of Anaesthesiology.* 173 s., ill. Springer-Verlag, Berlin 1966. Pris: DM 24,-.
- Brown & Barker: *Basic Endocrinology for Students of Biology & Medicine.* 2. ed. 219 s., ill. Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford. Pris: Sh 36/-.
- Christensen, Halvar N. and Palmer, Graham, A.: *Enzyme kinetics.* 124 s., ill. W. B. Saunders Company Ltd., London, 1967. Pris: £ 1.4s. 6.
- Ciba Foundation: *Development of the lung.* Edited by A. V. S. de Reuck, M.se. DIC., A. R. C. S. and Ruth Porter, M. R. C. P. 408 s., 134 ill. J. & A. Churchill Ltd., London 1967. Pris: Sh 65/-.
- Doerr W./Uehlinger, E.: *Spezielle pathologische Anatomie.* Band 5. 586 s., ill. Springer-Verlag, Berlin, 1966. Pris: DM 96,-.
- Evans, F. T. & Gray, C. T. (ed): *Modern Trends in Anaesthesia - 3.* 304 s., 72 ill. Butterworths, London 1967. Pris: £ 3.15sh.
- Feldman & Ellis: *Principles of Resuscitation.* Blackwell Scientific Publications, Ltd., London 1967. Pris: Sh. 30/-.
- Gemperle, M.: *Anesthesiology and Resuscitation 18. Band: Fortschritte der Neuroleptanalgesie.* 148 s., 51 ill. Springer-Verlag, Berlin. Pris: DM 19,80.
- Haller, H./Strauzenberg, S. E.: *Orale Diabetes-therapie.* 556 s., 140 ill. VEB. Georg Thieme, Leipzig 1966. Pris: DM 67.20
- Hansen, K. & Werner, M.: *Lehrbuch der Klinischen Allergie.* 571 s., 138 ill., 56 tab. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. Pris: DM 126,-.
- Krayenbühl, H., Maspes, P. E. & Sweet, W. H. (eds): *Progress in Neurological Surgery.* Vol. 1. 308 s., 142 ill., 28 tab. Karger, Basel 1966. Pris: DM 64,50.
- Langfeldt, G.: *Overgangsalderen og alderdommens problemer og sinnslidelser.* 91 s. M. Aschehoug & Co. 1966. Pris: Kr. 10,-.
- Lindenmann, J. & P. A. Klein: *Immunological Aspects of Viral Oncolysis,* vol. 9. 86 s., 25 ill. Springer-Verlag, Berlin 1967. Pris: DM 18,-.
- Low, Ona: *Lower certificate english course for foreign students.* 320 s. Edward Arnold, London, 1966. Pris: Sh 12/6.
- Manuila, L., Moles, S. & Rentchnick, P.: *New Trends in the Treatment of Cancer.* 206 s., 37 ill. Springer-Verlag, Berlin. Pris: DM 32,-.
- Mentz, Kluthe: *Aktuelle Probleme der klinischer Nephologie.* 186 s., 88 ill., 38 tab. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967. Pris: DM 29,70.
- Prokop, O. & Uhlenbruck, G.: *Lehrbuch der menschlichen Blut- und serumgruppen.* 924 s., ill. 2. ed. VEB. Georg Thieme, Leipzig 1966. Pris: DM. 78,-.
- Ravin, A.: *Auscultation of the Heart.* 242 s., 63 ill. Year Book Medical Publishers, 1967, 2. ed. Pris: \$ 8.00.
- Royer, P. et al.: *Nephologie im Kindesalter.* 461 s., ill. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. Pris: DM 94,-.

En del av disse bøker vil bli anmeldt i senere numre av «Tidsskriftet».

STAFYLOKOKK-ENTEROCOLITT

Av OLE J. MALM

T. norske Lægeforen. 1967, 87, 929-931.

Sykdommen seiler under mange navn, *stafylokokk-enterocolitt*, *pseudomembranøs enterocolitt*, *akutt postoperativ enterocolitt*, *nekrotiserende eller difterisk enterocolitt*, og endelig *antibiotisk enterocolitt*. Det siste navn presiserer at behandling med bredspektrede antibiotica (tetracykliner), penicillin G pluss streptomycin, eller preoperativ «tarmsterilisering» med neomycin, bacitracin eller ikke-resorberbare sulfonamider, kan endre ileum-colon-mikrobefloraen så radikalt at superinfeksjon med stafylokokker, nedsvelget fra nese-hals, koloniserer tynntarm og colon før den normale stafylokokkhemmende mikrobebalanse er gjenopprettet. Hvis stafylokokkene er enterotoxin-produserende, utvikles en mer eller mindre fulminant enterocolitt.

Som kjent er de fleste matforgiftninger fremkalt av stafylokokkens enterotoxin (exotoxin), som er meget varmeresistent. Koking i en halv time inaktiverer ikke toxinet. Mennesker, aper og kattunger er de eneste species som er sensitive for enterotoxinet, som gir en voldsom slimhinne-irritasjon med hyperemi, ødem, eksudasjon av proteinrik væske til lumen og eventuelt avstøtning av deler av mucosa med fibrin som pseudo-membraner, først og fremst fra colon.

Matforgiftning på grunn av stafylokokk-enterotoxin er en forbigående, ikke-infeksiøs gastroenteritt som kommer 1-3 timer etter måltid som inneholder toxinet, med brekninger og koleriform diaré.

Stafylokokkenterocolitten er derimot en *infeksjon* med høy letalitet hvis ikke spesifikk behandling setter inn tidlig, dette gjelder særlig hos eldre pasienter.

At sykdommen opptrer først og fremst etter abdominale operasjoner, forklares ved at nedsatt peristaltikk med stuvning av tarminnhold favoriserer rask vekst av patogene stafylokokker. Tynntarmens og colons selvrensning for mikrober avhenger i høy grad av normal peristaltikk.

Stafylokokker er nå solid endemisk etablert på de fleste sykehus, særlig på de kirurgiske avdelinger. 60-80 % av pasienter og personale har stafylokokker ett eller flere steder på sin kropp og sprer dem til miljøet (4). Frekvensen av penicillinase-produserende stammer på sykehus stiger proporsjonalt med bruk av antimikrobiell terapi (1).

Stafylokokk-enterocolitten er derfor i økende grad en iatrogen sykdom i kjølvannet av såkalt profylaktisk antibiotikabehandling etter operative inngrep og av preoperativ «tarmsterilisering» ved colon-kirurgi.

Særlig utsatt er pasienter som faller i en eller flere av følgende kategorier:

1. Eldre med nedsatt almentilstand.
2. Diabetikere.
3. Uremikere.

4. Malign grunnlidelse.
5. Steroidbehandlede.
6. Bredspektret antibiotica-behandlede.
7. «Tarm-steriliserende» behandling.
8. Ligget lenge nok i sykehus (1-2 uker?) til å bli koloniseret (nese-hals) med endemiske stafylokokker (ofte penicillinase-produserende).

Stafylokokk-kolonisering av vestibulum nasi uten kliniske symptomer (symptomfri bærer-tilstand) betyr imidlertid ikke at pasienten nødvendigvis vil utvikle entero-colitt, selv om stafylokokkene koloniserer gastrointestinaltractus postoperativt. Dette skjer bare hvor stafylokokkene er enterotoxindannende, og heldigvis synes ennå bare et fåtall stammer å være sterke enterotoxin-produserer. *Staph. albus* er en nærmest normal saprofytt i colon og danner aldri enterotoxin. Noen koagulasepositive *Staph. aureus* (penicillinresistente eller sensitive) kan lage enterotoxiner, 4 serologisk forskjellige typer er identifisert (A-D; A og B er alminneligst). Enterotoxinet i tarm gir direkte lokalvirkninger (enterocolitten), men kan også gi fjernvirkninger etter resorpsjon (toxemi med hypotensjon-sjokk-, i sjeldne tilfelle nyrebarknekrose). Invasiv stafylokokkinfeksjon (sepsis) kan opptre ved sterkt nedsatt immunforsvar.

Stafylokokk-enterocolittens symptomatologi

Merk at *diaré kan være et sent symptom!* Man kan (4) regne med tre symptomatologiske typer av enterocolitt:

1. *Koleriform*, med rikelige, vanntynne, oftest grønne uttømmelser, meteorisme, diffuse abdominalsmerter, høy feber, snart fulgt av sirkulasjonssvikt (sjokk) med oliguri.
2. *Paralytisk ileus*, uten diaré initialt, denne kan komme senere i forløpet, økende meteorisme, brekninger, ofte rikelige, eventuelt fekulente. Sjokk utvikler seg gradvis, hele sykdomsforløpet er mer protrauert enn ved den koleriforme type.
3. *Sjokk initialt*, diaré kan mangle helt eller komme senere. Tilstanden kan simulere hjerteinfarkt eller svær lungeemboli.

Diagnosen er i første rekke en klinisk diagnose (3). Behandlingen må startes uten opphold på mistanke, uten å vente på bakteriologisk bekreftelse (fæces-kultur eller mikroskopi, nese-halskultur).

Sjokk-mekanismene er eksudativ hypovolemi med større eller mindre komponent av motstandskar-paralyse.

Mange liter extracellulær væske kan akkumuleres på kort tid i hele tarmtractus og precipitere dehydreringssjokk endog før det er kommet ytre væsketap (diaré, brekninger).

Behandlingen har to komponenter som settes inn samtidig:

1. Antisjokk-terapi (volumterapi).
2. Spesifikk antibiotisk terapi.

Ad 1. Reduksjonen av interstitiell væske og plasma-volum må erstattes raskt og rikelig med *kombinasjon av isotone elektrolyttløsninger og plasmasubstitutt*. Blodtransfusjon er bare indisert hos anemiske pasienter. Som elektrolyttsubstitusjon foretrekkes Ringers laktat, eller en blanding av 3 deler 0,9 % NaCl og 1 del 1,4 % NaHCO₃. Som plasmavolumøkende middel kan brukes dextran i isotont saltvann (Macrodex 6 %, Intradex 6 %, Rheomacrodex 10 %). Rheomacrodex er det raskest volumekspanderende preparat, men volumeffekten er mindre varig enn for de mer høymolekulære dextraner, Macrodex og Intradex. Gelatin-preparater (Gelifundol, Haemaccel) er også effektive. Vanlig citratplasma er som volumekspanderende middel ofte mindre effektivt enn andre kolloider på grunn av rask lekkasje ut av kar-systemet, betinget av immunologiske faktorer som er umulig å forutsi hos den enkelte pasient.

Volumterapien skal gjøres under *kontroll av time-diurese*. Hos eldre eller meget dårlige pasienter er måling av det sentrale venetrykk under volumterapi ofte til stor hjelp for å kunne vurdere hjertets pumpekapasitet i forhold til infusjonshastigheten. Volumterapien fortsetter til pasienten er ute av sjokket; dvs. til pasienten er tørr og varm på hender og føtter, timediuresen er 40 ml eller mer, og blodtrykket adekvat og stabilt med vidt pulstrykk. Så lenge diaréen fortsetter, må mengden så vidt mulig måles og væsketapet erstattes med de foran omtalte elektrolyttløsninger. Vanntilførsel i form av kullhydratløsninger må heller ikke glemmes hos de ofte høyfebrile pasienter: i tillegg til volumterapien med kolloider og elektrolytter gis 1500–2500 ml 10 % invertose pr. døgn, de høyere doser hos febrile pasienter.

Osmotisk diurese med mannitol (20 %) eller sorbitol (40 %) kan bli nødvendig hvor ikke diuresen øker til minst 40 ml/time etter at pasienten er ute av sjokk etter kriteriene ovenfor. 100–200 ml mannitol eller sorbitol intravenøst bør da gi signifikant diureseøkning i løpet av 1–2 timer. Hvis ikke diuresen øker som ventet, kan sjokket ha ført til renalt betinget oliguri (akutt tubulær nekrose) som kan gjøre dialysebehandling nødvendig (peritoneal eller hemodialyse). Hos sterkt dehydrerte pasienter hvor volumterapien innledes først når det er etablert oliguri (timediurese 20 ml eller mindre), bør man ikke starte volumterapien med lavmolekulært dextran (Rheomacrodex) da man kan risikere en så høyviskøs urin at dette *per se* kan forverre nyrefunksjonen og akselerere utvikling av akutt tubulær nekrose.

Tidlig og energisk volumterapi med elektrolytter og kolloider vil i de aller fleste tilfelle gjøre vasopressor-behandling overflødig. Finner man å måtte supplere med

vasopressor (Aramin), bør dosen være moderat (5–10 mg/time i drypp) slik at man fortrinnsvis utnytter metaraminolets positiv ionotrope effekt på myokard. Noen «kosmetikk på det systoliske blodtrykk» må ikke praktiseres, da gjennomblødningen av viscerale organer (nyrer særlig) kan reduseres av større doser og bringe pasienten fra en reversibel prerenal, funksjonell oliguri over i akutt tubulær nekrose.

Det akutte *kalium-tap* kan være betydelig (diarévæskene inneholder 40 mEqv/l eller mer kalium). Det er tilrådelig ikke å gi kalium intravenøst før diuresen er kommet i gang, hvis ikke pålitelige serumanalyser viser en signifikant hypokalemi (under 3 mEqv/l). Det er observert opptil 16 liter diaré pr. døgn ved stafylokokk-enterocolitt, og ved obduksjon er funnet opptil 5 liter tarminnhold, tall som ekvivalerer funn ved kolera.

Ad 2. Da de fleste stafylokokk-enteritter på sykehus nå skyldes penicillin G-resistente stafylokokker, er det spesifikke middel mot infeksjonen et av de penicillinase-resistente stafylokokk-medikamenter:

- a) Methicillin (Belfacillin, Lucopenin)
- b) Oxacillin (Prostaphlin)
- c) Cephalotin (Cephaloridin, Keflin)
- d) Vancomycin (Vancocin)
- e) Lincomycin (Lincocin).

Disse preparater gis parenteralt, da de er syreømfintlige og inaktiveres i ventrikelen hvis syresekresjonen er bevart. Det er dog referert (5) at vancomycin gitt oralt har utmerket effekt ved stafylokokk-enterocolitt, formodentlig fordi syreinaktiveringen har vært minimal i den akutte sykdomsfase.

- f) Cloxacillin (Ekvacillin)
- er virksomt både parenteralt og oralt tilført, og
- g) Fucidin er virksomt oralt.

Man skal gi store doser av det medikament man velger. Effekten er oftest dramatisk: temperaturfall og avtagende diaré allerede etter 1–2 døgn behandling, stafylokokkene forsvinner fra avføringen etter 1–3 døgn. Da det hos debile eller steroidbehandlede pasienter alltid er sjanse for septiske komplikasjoner, foretrekkes intensiv parenteral behandling, eventuelt sammen med oral spesifikk medikasjon. Vår rutine er nå Ekvacillin intravenøst eller intramuskulært 1 g, deretter 0,25 g hver 4. time i 4–5 døgn. Når brekninger er stoppet, 2 tabletter (à 0,25 g) hver 6. time i 4–5 dager. All annen antibioticabehandling seponeres under den spesifikke stafylokokk-behandling.

For å påskynde reetablering av normal tarmflora har klystér med oppslemmet normal-fæces gitt gode resultater.

Pasienten bør isoleres så lenge det er diaré med positive fæceskulturer. Alt stell gjøres med munnbind og plasthansker for å minske risikoen for spredning av stafylokokkene.

Profylakse

Mekanismen for kolonisering av gastro-intestinaltractus postoperativt med stafylokokker er formodentlig alltid denne: pasienten er symptomfri bærer av stafylokok-

ker i nese, eventuelt også hals, og infiserer tarmen via nedsvelget slim i den hypacide eller anacide postoperative fase. Hvor mulig, bør det alltid tas preoperative nese-halskulturer. Hos de pasienter som har stafylokokk-positive kulturer, synes det rasjonelt å gi et penicillinase-resistent stafylokokkmiddel fra operasjonsdagen i 5 døgn. Denne profylakse er så vidt jeg vet ennå ikke systematisk gjennomført eller undersøkt med hensyn på frekvens av postoperativ stafylokokk-enterocolitt. I de få tilfelle hvor vi har brukt dette prinsipp hos preoperative bærere av (resistente) stafylokokker, har det til tross for preoperativ tarmantiseptis (Bacimycin) ved colon-kirurgi ikke kommet symptomer på enterocolitt, og fæceskulturer har ikke inneholdt stafylokokker.

Forfatterens adresse: Ullevål sykehus, Oslo 1.

Litteratur

1. Eriksen, K. L.: Penicillinresistente Stafylokokker. Deres Egenskaber og Opstaaelsesmaade samt det Teoretiske Grundlag for Behandling af Stafylokokkinfektioner med Antibiotica. Thesis, Aarhus stiftsbogtrykkerie 1965.
2. Johnston, J. H., Brennan, C. D. & Heard, K. H.: Pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1956, 39, 957-981.
3. Refsum, S. B. & Haukebo, A.: Pseudomembranøs enterocolitt behandlet med methicillin. T. norske Lægeforen. 1962, 82, 74-76.
4. Solberg, C. O.: A study of carriers of Staphylococcus aureus with special regard to quantitative bacterial estimations. Acta med. scand. 1965, suppl. 436.
5. Wallace, J. F., Smith, R. H. & Petersdorf, R. G.: Oral administration of Vancomycin in the treatment of Staphylococcal Enterocolitis. New Engl. J. Med. 1965, 272, 1014-1015.

SLUTTBEMERKNINGER

Av J. MYREN

T. norske Lægeforen. 1967, 87, 931-932.

Kurset i gastroenterologi, Del I, oesophagus, ventrikel og tynn- og tykktarm, har understreket at en eksakt diagnose er det mål vi bør stille oss når vi står overfor en pasient med plager fra gastrointestinaltractus. Det er spesielt viktig med en nøyaktig anamnese og klinisk undersøkelse, laboratorieprøver inkludert. Men dette er ikke nok. Vi må vite nøyaktig hvor lesjonen sitter, av hva natur den er, og hvilke funksjonsforstyrrelser den har ført til. Til dette formål har man i dag forfinede røntgenundersøkelsesmåter, endoskopi, endofotografi, cytologi, biopsi, endotoniregistreringer, telemetri og sekretundersøkelser. Hertil kommer en rekke absorpsjonstester og isotopundersøkelser.

I dag er det således ikke nok å nøye seg med en alminnelig røntgenundersøkelse og en serie benzidinprøver i avføringen for å finne en tumor ventriculi eller stille differensialdiagnosen mellom benigne og maligne ulcera. Forutsatt at man erkjenner at noe kan ytes overfor disse pasientene, må det være berettiget å si at de har krav på en undersøkelse som omfatter både de forfinede røntgenundersøkelser som kan bys, gastroskopi eventuelt supplert med gastrofotografi, en eller flere cytologiske undersøkelser og om mulig biopsi. Det er også nyttig å utføre en kvantitativ undersøkelse av ventrikelsekresjonen etter store doser histamin eller histalog i tillegg til de kliniske undersøkelser. Hvis man likevel ikke kan komme til noen sikkerhet for hva som foreligger, må disse pasientene kontrolleres tilstrekkelig ofte inntil man har sikkerhet for at det foreligger en benign lesjon. I denne forbindelse kan det være på sin plass å minne om at en kronisk gastritt med metaplasi kanskje kan skape en viss grobunn for utvikling av maligne tumores, muligens ved at det oppstår polypper som etter lang tid kan

bli maligne. Den eneste sikre måten å stille diagnosen gastritt på er ved biopsi fra et kjent område i ventrikel, helst både canalis og corpus. En maksimalt uttalt atrofisk gastritt finnes ved anæmia perniciosa, som bør følges mer nøye.

Den medisinske behandling av ulcus pepticum har ikke brakt noe vesentlig nytt i den siste mannsalder bortsett fra at man ikke lenger er så streng med kurbehandlingen som før. Tvert imot har man gått over til en mer individuell behandling og tar i størst mulig utstrekning hensyn til pasientens sosiale miljø og arbeidsforhold. Det er sannsynlig at anticholinergica kan være av betydning, men det er ennå ikke kjent om de på lang sikt virker nedsettende på den høye hvilesekresjon av saltsyre som mange pasienter med ulcus duodeni har.

Noen klare linjer for den kirurgiske behandling av ulcussykdommen synes det heller ikke å være. Man blir mer og mer oppmerksom på de uheldige virkninger som oppstår i forløpet etter store ventrikelseksjoner av Billroth II typen. Hvis man erkjenner at en viktig hensikt med de operative inngrep er å redusere saltsyreproduksjonen eller ventrikelsekresjonen til et passe lavt nivå, må man anta at det ikke er nødvendig med det samme store inngrep hos pasienter med høy og lav sekresjon. Med andre ord, man må kunne gradere ventrikelsekresjonen eller de operative inngrep etter de preoperative saltsyreverdier man finner etter en «maksimal» stimulasjon. At dette lar seg gjøre i praksis, mener vi å ha vist hos pasienter med ulcus duodeni som er blitt operert ved kirurgisk avdeling B, Rikshospitalet, hvor en tredjedels ventrikelseksjon er utført hos dem som utskilte mindre enn 30 mEqv/l pr. time etter store doser histamin,