

Kloramfenikol

Kloramfenikol er et antibiotikum med mange gode, og noen få, men *meget farlige* dårlige egenskaper. En samlet vurdering tilsier at:

KLORAMFENIKOL SKAL BARE BRUKES VED ALVORLIGE INFEKSJONER NÅR INTET ANNET ANTIBAKTERIELT MIDDEL HAR SAMME MULIGHETER TIL Å GI ET TILFREDSSTILLENDE KLINISK RESULTAT.

Virkningsmekanisme

Kloramfenikol hemmer proteinsyntesen, både hos ømfintlige mikrober og i celler fra raskt voksende vev hos pattedyr (bloddannende organer, antistoffproduserende celler etc.). Ved vanlig dosering fås en bakteriostatisk effekt, det er vanskelig *in vivo* å nå konsentrasjoner med baktericid effekt.

Antibakterielt spektrum og resistens

Kloramfenikol har et bredt antimikrobielt spektrum, men innen alle grupper av mikrober kan det bære resistente stammer. Resistensbestemmelse er derfor viktig.

Resistensutvikling kan forekomme, men spiller vanligvis liten rolle for den enkelte pasient.

Farmakokinetikk

Det kan være stor forskjell i absorpsjonen av synonyme perorale preparater. De beste absorberes raskt og nesten fullstendig fra intestinaltractus med maksimal blodkonsentrasjon 1–3 timer etter inntak. Halveringstiden er 3–5 timer. I serum er ca. 50 % proteinbundet. Kloramfenikol diffunderer meget godt ut i de fleste vev. Det går lett over i cerebrospinalvæsken, både ved normale og inflammerte meninger. Det passerer også placenta og kan påvises i morsmelk.

Kloramfenikol foreligger dels som alkohol (bitter smak, peroral og lokal bruk) og dels som mikrobiologisk inaktive esterforbindelser (palmitat- og stearatester, vel-smakende, til peroral bruk; succinatester, til parenteral bruk). Hydrolysen av esterforbindelser skjer raskt i tarmtractus.

Kloramfenikol omdannes på flere måter i organismen. Viktigst for utskillelsen er binding til glukuronsyre, dette foregår i leveren, og de dannede glukuronidene er mikrobiologisk inaktive. I plasma vil ca. 10 % av kloramfenikol være til stede som glukuronid, i urinen vil det være 90 % eller mer. Det er viktig å merke at den prosentvise mengden glukuronid i urinen stiger med synkende nyrefunksjon.

Bivirkninger

Kloramfenikol har vært den hyppigste enkeltårsak til medikamentelt betinget aplastisk anemi. Komplikasjonen er uavhengig av dosestørrelse, og anemien kan opptre 3–6 uker eller mer etter at terapien er avsluttet. Sammen med avtagende erythropoiese opptrer granulocytopeni som kan ende i agranulocytose og trombopeni. Utgangen er oftest letal, og det er faren for denne bi-

virkingen som gjør at man er så restriktiv i bruken av midlet.

Det forekommer også en mer doseavhengig, reversibel anemi, som man kan få den første advarsel om ved å registrere serumjernverdien. Hvis kloramfenikol straks seponeres, vil forholdene kunne normaliseres på kort tid.

En velkjent, men nå heldigvis meget sjelden bivirkning, er det såkalte «Greybabysyndrome». Det oppstår bare hos barn i de første leveuker og skyldes antagelig en opphopning av fritt kloramfenikol på grunn av nedsett glukuronisering og ekskresjon («umodne enzymsystemer»).

Andre bivirkninger, som kvalme, oppkast, diaré etc. forekommer også, likeså pruritus ani et vulvae.

Allergiske reaksjoner (eksantem, drug-fever) er sjeldne.

Interaksjoner

Kloramfenikol kan konkurrere med andre medikamenter om metabolismering i organismen. Det kan således forsterke effekten av f.eks. fenytoin, perorale antikoagulantia og tolbutamid.

Indikasjoner

Hovedregelen er at kloramfenikol bare skal brukes når intet annet antibiotikum kan forventes å gi likeverdig effekt. Som unntak fra regelen gjelder:

1. Initialt ved purulent meningitt av ukjent etiologi. Dette baserer seg på kloramfenikolets gode overgang til cerebrospinalvæsken og dets brede antibakterielle spektrum. Også når etiologien er blitt kjent, kan det, av de samme grunnene, være berettiget å fortsette med kloramfenikol.
2. Alvorlige infeksjoner hos leukemikere. Her frykter man ikke så meget effekten på benmargen. NB: Kloramfenikol må aldri brukes ved aleukemisk leukemi.
3. Som øyedråper/salve og øredråper. Det er ikke rapportert noe tilfelle av aplastisk anemi ved en slik anvendelse. Midlet brukes på grunn av sitt brede antibakterielle spektrum og den meget lave frekvensen av allergiske bivirkninger selv ved lokal applikasjon.

Dosering

Parenteral behandling benyttes kun unntaksvis og bare når peroral behandling ikke kan gjennomføres.

Vanlig peroral dosering til voksne er 250–500 mg 4 ganger daglig. Døgndosen bør ikke overskride 50 mg/kg hos spedbarn og 25 mg/kg hos premature.

Ved bruk av kloramfenikol, særlig i store doser og over lengre tid enn ca. 1 uke, er det viktig å kontrollere blodstatus (retikulocytter, serumjern).

Konklusjon

1. Kloramfenikol skal forsøkes unngått brukt.
2. Viktigste unntak er purulent meningitt av ukjent etiologi.
3. Resistensbestemmelse er viktig.
4. Kontroll av blodbildet er viktig.
5. Muligheter for legemiddelinteraksjon må has i mente.

Tore Midtvedt

6. Lancet 1965 (II), 691.
7. Ibid. 1972 (I), 542—543.
8. Ibid. 1972 (I), 1235—1236.
9. Goodman & Gilman, MacMillan Company, New York 1970, 178—179.
10. Ugeskr. Læg. 1969, 131, 2257—2258.
11. Clin. Pharmacol. Ther. 1972, 12, 849—857.
12. Ped. Pharmacol. Ther. 1971, 78, 329—337.
13. Lancet 1971 (I), 912.
14. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 1964, 23, 295—296.

Nitroglycerin og betablokkere: De eneste aktuelle medikamenter ved angina pectoris

Omtale av den

Svenske Socialstyrelsens informasjonshefte

«Läkemedel vid angina pectoris» 1971 Del 2 : I og 2 : II

Angina pectoris er med få unntak et symptom på atherosklerose i koronararteriene. Atherosklerosen er vanligvis generelt utbredt i arteriesystemet og progredierende av natur.

Når symptomet angina pectoris første gang opptrer, er det uttrykk for at atherosklerosens generelle utvikling er kommet så langt at en arterie, stor eller liten, er blitt så fornevret at det myokardområdet den forsyner blir hypoksisk under belastning. Vi ser oss lett blinde på dette fornevrede arteriesegment. Vi vil gjerne se det på angiogrammer og helst legge en aortakoronar bypass. Imidlertid er stenosen som oftest bare overvannsdelen av isfjellet, det er meget mer like under vannskorpen, og dette bare øker og øker i motsetning til isfjellet, som langsomt smelter.

Det må være tillatt å mene at legene altfor lenge har interessert seg for ensidig behandling av symptomet angina pectoris og overlatt til statistikerne å sysle med tanker omkring årsaker til atherosklerose og korreksjon av faktorer som medvirker til akselerasjon av denne prosess. Det må være på tide at vi ser hele saken i sammenheng.

Vi bør erkjenne at behandlingen av den individuelle koronarstenose kun er symptomatisk og palliativ, hvilket er viktig nok, men enda viktigere bør forebyggelse og forsinkelse av den atherosklerotiske prosess være.

Det beste ville naturligvis være både optimal symptomatisk, psykoterapeutisk og «etiologisk» behandling, men dette makter vi tydeligvis ikke, ikke uten at det går ut over andre viktige medisinske oppgaver. Man ser eksempler på at unge angina pectoris-pasienter som også er hyperkolesterolemikere, hypertonicere og storøkere, behandles med fullt symptomatisk regime, både medikamenter og kirurgi, men hvor blodfett, diét, blodtrykk og sigaretter ikke nevnes i journalen, epikrisen eller for pasienten.

På denne bakgrunn er *Läkemedel vid angina pectoris med kommentarer av Socialstyrelsens kommitte för läkemedelsinformation*, som nå er sendt ut i Norge, et blinkskudd. Man slår i disse små hefter fast at det er

symptomatisk behandling av angina pectoris forårsaket av atherosklerotisk forsnævring av koronararteriene man skriver om. Ved denne tilstand hjelper det ikke med noen form for koronar dilatasjon. Det er hemodynamikken som må forandres, slik at man får et gunstigere forhold mellom den begrensede oksygentilførsel og det aktuelle forbruk av oksygen i myokard. Bare hemodynamisk aktive medikamenter må forventes å ha gunstig effekt på angina pectoris-symptomet. Dette passer med at det grovt sett bare er nitroglyserin sublingualt som korttidsprofylakse og anfallsbehandling som kan regnes som sikkert virksomt, foruten betablokkere og eventuelt Isoptin som langtidsprofylakse. Alle andre medikamenter i bruk ved angina pectoris har man den største vanskelighet med å dokumentere noen som helst effekt av.

Konsekvensen av «Läkemedel vid angina pectoris» bør bli at samtlige medikamenter unntatt vanlig nitroglyserin og beta-blokkere bør gå ut av vanlig bruk ved angina pectoris. Helst burde legemiddelindustrien, eventuelt Spesialitetskontrollen, sørge for at overflødige medikamenter forsvinner fra markedet. Dersom man også kunne komme frem til at koronarkirurgi kun var berettiget hos relativt unge med isolerte stenoser og uten alvorligere tegn på utbredt atherosklerose, kunne man få sentrert interessen om det som kanskje betyr mest, slik som fett, kost, blodtrykk, røking og fysisk aktivitet, ville meget være vunnet. Det må være på tide av vi totalt omprioriterer vår innsats på dette området av medisinen. Vi må gå inn for et forenklet symptomatisk regime. «Läkemedel vid angina pectoris» passer med sine enkle anbefalinger inn i et slikt syn. Vi må så øke vår innsats for å påvirke grunn sykdommen, spesielt i de yngre årsklasser.

P. G. Lund-Larsen

Antibakterielle midler — 11

Bruk av antibiotika-kombinasjoner

Neppe noen medikamentgruppe har imponert legene mer enn antibiotika, og mange har vært fristet til å tro at hvis ett antibiotika er godt, skulle to være bedre, og tre skulle kunne helbrede nær sagt alle for en hvilken som helst bakteriell infeksjon. Muligens har dette vært en av årsakene til den utstrakte bruk av antibiotika-kombinasjoner. I USA får ca. 20 % av alle hospitaliserte pasienter antibiotika-behandling, og halvparten får to eller flere medikamenter samtidig (1, 2). Ved det vel ansette Johns Hopkins Hospital fikk 11 % av 7094 pasienter som var innlagt i en 3-månedersperiode i 1963, fra to til fem antibiotika (1, 2). Lignende tall finnes fra andre land (3), og selv om vi mangler gode nok data fra vårt eget land, er det liten grunn til å tro at situasjonen er stort annerledes her.

Virkingen på bakterier av antibiotika-kombinasjoner

Når to antibiotika samtidig virker på en bakteriepopulasjon, opptrer én av tre virkningsmekanismer: synergisme, indifferens eller antagonisme (2). I prinsippet gjelder følgende regel for virkingen av antibiotika-kombinasjoner:

1. Baktericide antibiotika (cefalosporiner, gentamycin, kanamycin, penicilliner, streptomycin) kan virke synergistisk.

2. Bakteriostatiske antibiotika (erytromycin, kloramfenikol, lincomycin, novobiocin, tetracykliner) har vanligvis indifferent virkning og

3. kombinasjonen av et baktericid og et bakteriostatisk antibiotikum kan virke antagonistisk.

Synergisme

Synergisme foreligger når effekten av to antibiotika er større enn den additive virkning. Dessverre forekommer slik virkning sjelden og lar seg langt lettere demonstrere på petriskålen enn ved sykesengen. Det lar seg heller ikke gjøre å sette opp et fast skjema for hvilke antibiotika som har synergistisk virkning på de forskjellige mikrober. Slike kombinasjoner kan bare «skreddersys» i det bakteriologiske laboratorium overfor hver enkelt mikrobe isolert fra hver enkelt pasient. Effekten av en antibiotika-kombinasjon varierer nemlig i betydelig grad fra bakteriestamme til bakteriestamme innenfor samme species. Dette har blant annet medført at salget av «faste» antibiotikakombinasjoner er falt bort i flere land i de senere år.

Et av de beste kliniske eksempler på synergistisk virkning er de langt bedre resultater som oppnås ved behandling av *Streptococcus faecalis*-(enterokokk-) endokarditt med kombinasjonen penicillin G eller ampicillin og streptomycin, eventuelt kanamycin, sammenlignet med penicillin G eller ampicillin alene (4, 5, 6). Alle enterokokker oppfører seg imidlertid ikke likt. Noen få kan drepes av penicillin G alene, mens noen må behandles med andre antibiotika (2, 6). Ved en del endokarditter forårsaket av *Streptococcus viridans*, synes også penicillin G og streptomycin å gi bedre resultater enn penicillin G alene (7). Ved urinveisinfeksjoner forårsaket av Gram-negative staver kan også synergistisk virkning oppnås når «skreddersyde» antibiotika-kombinasjoner anvendes (8).

Bare i få tilfelle er mekanismen bak den synergistiske virkning kjent. Trimetoprim/sulfonamid virker ved å hemme to ledd i mikrobenes purinsyntese. Meticillin/ampicillin-kombinasjonens virkning på penicillinase-produserende Gram-negative staver skyldes meticillinets hemning av penicillinase så ampicillinet ikke spaltes, men får virke på bakteriene. Den gode effekt av penicillin/aminoglukosid-kombinasjonen på enterokokker og *Pseudomonas aeruginosa* skyldes muligens at penicillinene ødelegger celleveggen og dermed øker penetrasjonen av aminoglukosidet inn i bakteriene der det har sitt angrepspunkt.

Indifferens

Når effekten av to antibiotika tilsvarer effekten av det mest virksomme eller effekten av begge medikamenter (additiv virkning), foreligger indifferens. Dette er den langt hyppigste virkning av antibiotika-kombinasjoner. Den forekommer ved alle tre kombinasjonsformer, men er mest karakteristisk for bakteriostatiske antibiotika. I stedet for å bruke to antibiotika kunne

den samme effekt ha vært oppnådd ved å øke dosen av det ene. Dessverre faller nok de langt fleste antibiotika-kombinasjoner som fremdeles brukes, i denne gruppen.

Antagonisme

Bakteriostatiske antibiotika kan enkelte ganger redusere effekten av baktericide midler. Baktericide medikamenter dreper bakteriene i delingsfasen. Hvis delingen hemmes av et bakteriostatisk antibiotikum, faller dermed forutsetningen bort for at det baktericide midlet skal virke (6).

Antagonisme mellom antibiotika lar seg lett demonstrere *in vitro* og i dyreforsøk. Virkningen har også vært demonstrert i kliniske forsøk. Lepper & Dowling (9) viste at pasienter med pneumokokk-meningitt behandlet med penicillin G og klorotetracyklin har dårligere prognose enn pasienter behandlet med penicillin G alene. Kloramfenikol/ampicillin synes også å være en dårligere behandling av bakteriell meningitt enn ampicillin alene (2). Ved behandling av streptokokk-infeksjoner i halsen har antagonistisk virkning vært vist både for kombinasjoner med erytromycin/penicillin G og tetracyklin/penicillin G. Samme virkning er også vist ved behandling av urinveisinfeksjoner med et bakteriostatisk og et baktericid middel (2, 6).

Indikasjoner for antibiotika-kombinasjoner

I de senere år har det vært reist sterk kritikk mot bruk av antibiotika-kombinasjoner. Likevel er det fortsatt en del velbegrunnede indikasjoner for slik behandling.

1. Alvorlige infeksjoner før bakteriologisk diagnose foreligger

Ved livstruende infeksjoner (sepsis, endokarditter, svære postoperative sårinfeksjoner o.a.) før bakteriologisk diagnose foreligger, må kombinasjoner av baktericide antibiotika som regel gis for å dekke et bredest mulig spektrum (10). Slike infeksjoner oppstår i dag hyppigst hos hospitaliserte pasienter med nedsatt infeksjonsresistens og er ofte forårsaket av multiresistente Gram-negative staver (10-12). Kombinasjon av penicilliner/cefalosporiner på den ene siden og et aminoglukosid (gentamycin eller kanamycin) ansees for velegnet initialbehandling. Det kan imidlertid ikke nok understrekes at før slik behandling institueres, må alle adekvate bakteriologiske prøver være sikret. Så snart bakteriologisk diagnose og resistensbestemmelse foreligger, skal spesifikk behandling gis.

Bakteriell meningitt hos barn blir fortsatt mange steder behandlet med penicillin G, sulfonamider og kloramfenikol. Undersøkelser har imidlertid vist at ampicillin er like godt (2, 6). Er imidlertid pasienten svært medtatt, skulle «trippelbehandling» være å foretrekke initialt. Sulfonamider og kloramfenikol trenger nemlig langt hurtigere og bedre inn i spinalvæsken enn penicilliner (6).

2. Hemme resistensutvikling

Ved enkelte tilstander kan hurtig utvikling av resistente mikrober redusere muligheten for helbredelse. Ved å gi flere antibakterielle midler samtidig kan denne utvikling enkelte ganger reduseres. Dette er grunnlaget for bruk av para-aminosalicylsyre, isoniazid og streptomycin i behandlingen av tuberkulose. På grunn av den langvarige behandling er imidlertid dette et spesialtilfelle og medfører neppe noen konsekvenser for behandling av akutte infeksjoner. Ved behandling av kroniske infeksjoner med erytromycin, lincomycin, novobiocin, fucidinsyre og enkelte sjeldnere anvendte antibiotika har imidlertid kombinasjonsbehandling vært anbefalt (2, 6).

3. Infeksjoner med blandingsflora

Ved blandingsinfeksjoner skulle f.eks. to antibiotika som hver virker på forskjellige mikrober, være bedre enn bare ett. Den kliniske erfaring stemmer imidlertid sjelden med denne antagelse. Ved urinveisinfeksjoner med blandingsflora oppnås gode resultater ved å rette behandlingen mot den mest patogene mikroben eller den som forekommer i størst mengde (2). Det samme gjelder kroniske lungeinfeksjoner og peritonitter (2). Bredspektrede antibiotika som ampicillin, cefalosporiner, tetracykliner og trimetoprim/sulfonamid vil her som regel føre til målet. Enkelte ganger kan det imidlertid bli nødvendig med to antibiotika, men da må man velge medikamenter som ikke har antagonistisk virkning.

4. Reduksjon av bivirkninger

Foreligger en alvorlig infeksjon med en lite følsom mikrobe, må det ofte gis så høye doser av et antibiotikum at faren for alvorlige bivirkninger blir stor. Ved å kombinere to antibiotika som begge har en viss virkning på mikroben, kan lavere doser gis og bivirkninger unngås (2, 11). Som regel gjelder dette alvorlige infeksjoner med Gram-negative staver, spesielt pseudomonas-infeksjoner hos pasienter med nedsatt infeksjonsresistens (11).

5. Synergistisk virkning

Dette gjelder spesielt behandling av enterokokk-endokarditt med penicillin G og streptomycin og dessuten noen få endokarditter forårsaket av *Streptococcus viridans* (2, 6). Sannsynligvis foreligger også synergistisk virkning mellom karbenicillin og gentamycin ved behandling av pseudomonas-infeksjoner (6, 11).

Bivirkninger ved bruk av antibiotika-kombinasjoner

Utstrakt bruk av antibiotika-kombinasjoner medfører en rekke uheldige virkninger. Forestillinger om «bredere antibakterielt spektrum» og «potensert virkning» gir ofte falsk trygghetsfølelse. Man anstrenger seg ikke nok når det gjelder å stille en spesifikk etiologisk diagnose, og pasienten får ofte utilstrekkelig behandling. Bruk av flere antibiotika øker også frekvensen av bivirkninger. Dette gjelder ikke minst de allergiske bivirkninger, og legen kommer ikke sjelden i den situasjon at han ikke vet hvilket antibiotikum som utløste symptomene. Utvikling av multiresistente bakteriestammer og dermed økt fare for alvorlige sykehusinfeksjoner er også en av kombinasjonsbehandlingens følger.

Konklusjon

Vårt kjennskap til virkningene av antibiotika-kombinasjoner er meget begrenset. Vi vet for lite om hvordan antibiotika-kombinasjoner virker på mikroben, og fremfor alt foreligger det for få undersøkelser der resultatene av *in vitro* forsøk er sammenholdt med resultatene av kliniske forsøk. Foreløpig bør derfor klinikerer nøye vurdere indikasjonene for bruk av mer enn et antibiotikum om gangen. Klare indikasjoner for kombinasjonsbehandling er i dag livstruende infeksjoner før bakteriologisk diagnose foreligger, enterokokk-endokarditt, alvorlige pseudomonasinfeksjoner og tuberkulose. Ved andre infeksjoner bør resultatene av *in vitro*-forsøk foreligge før avgjørelse om kombinasjonsbehandling tas. Den utstrakte bruk av kombinasjonsbehandling bør i ethvert fall reduseres mest mulig. Den må ikke få lov til å bli noen erstatning for adekvat diagnose og spesifikk behandling.

Claus O. Solberg

Litteratur

1. Amer. J. Med. 1965, 39, 796-803.
2. Ann. Rev. Pharmacol. 1968, 8, 151-170.
3. Arch. Intern. Med. 1957, 100, 529-534.
4. New Engl. J. Med. 1961, 264, 257-264.
5. Ibid. 1966, 274, 710-715.
6. Antibiotic and chemotherapy. E. & S. Livingstone, Edinburgh and London 1971.
7. Amer. J. Med. Sci. 1955, 230, 73-81.
8. New Engl. J. Med. 1965, 272, 1073.
9. Arch. Internal Med. 1951, 88, 489-494.
10. T. norske Lægeforen. 1969, 89, 560-564.
11. J. Chron. Dis. 1971, 24, 19-28.
12. Brit. med. J. 1971 (1), 18-23.

metoden er fullt tilfredsstillende i praksis. Urgiftene er forholdsvis små. Toilax-metoden kan derfor anbefales som en praktisk metode for tømning av tarm før røntgenundersøkelse og endoskopi.

Johan Hertzberg

Antibakterielle midler — 12

Nitrofurantoin (Furadantin)

Nitrofurantoin har vært i bruk i over 20 år og har fortsatt en plass blant de bedre midlene vi har til behandling av urinveisinfeksjoner. I enkelte nyere publikasjoner (1, 2) har man anbefalt nitrofurantoin i små doser til profylaktisk bruk ved residiverende urinveisinfeksjoner. Nitrofurantoin har gunstige økologiske egenskaper med henblikk på pasientens egen og miljøets bakterieflora, egenskaper som blir stadig mer vesentlige ved vurderingen av antibakterielle midler. Vi har på denne bakgrunn funnet det riktig å gi stoffet en nærmere omtale i «Terapispalten».

Farmakologi

Nitrofurantoin er en svak syre. Ved lav pH er den meget lite dissosiert og kan i ikke-dissosiert form diffundere gjennom cellemembraner. Stoffet metaboliseres og inaktiveres i vevshomogenater og av mikroorganismer. Etter peroral tilførsel absorberes nitrofurantoin meget godt fra tarmtractus. Det utskilles raskt i urinen, ved tubulær sekresjon og filtrasjon. Halveringstiden i serum er ca. 20 minutter. Omtrent halvparten av tilført mengde utskilles i urinen som inaktive metabolitter, resten (45–50 %) utskilles som antibakterielt virksom substans, og en meget liten del (2–4 %) gjenfinnes i fæces, vesentlig i inaktiv form.

Hos pasienter med normal nyrefunksjon er det ikke påvist antibakteriell effekt i serum etter peroral tilførsel av nitrofurantoin. I urinen derimot vil man ved konvensjonell dosering på 3–5 mg/kg legemsvekt/døgn og normal nyrefunksjon oppnå nitrofurantoin-konsentrasjoner på 100–500 µg/ml. Ved synkende pH vil utskillelsen i urinen avta noe, dog ikke så meget at det har praktiske konsekvenser. Ved lav pH vil man få en passiv diffusjon av ikke-dissosiert nitrofurantoin inn i nyrevevet. Man har i nyremarg og lymfe fra nyrene målt konsentrasjoner på 10–48 µg/ml (3). Det er ennå for tidlig å si om de høye konsentrasjonene av nitrofurantoin som nylig er påvist i galle hos hunder (4) (ca. 200 ganger serumkonsentrasjonen), vil få betydning for eventuelt bruk av nitrofurantoin ved antibakteriell terapi av galleveissykdommer hos mennesker. Det er ikke beskrevet fosterskader etter nitrofurantoinmedikasjon i svangerskapet (3). Ved gradvis reduksjon av nyrefunksjonen vil konsentrasjonen av nitrofurantoin i urinen synke, og serumkonsentrasjonen kan eventuelt stige til toksiske verdier. Enkelte mener derfor at nitrofurantoin ikke bør brukes i det hele tatt ved nedsatt nyrefunksjon. Andre hevder at det kan brukes i reduserte doser ved serumkreatininkonsentrasjoner opp til 3–5 mg/100 ml.

Antibakteriell effekt

Nitrofurantoin er prinsipielt bakteriostatisk, og den antibakterielle virkning er beskjedent sammenlignet med antibiotika. Grunnen til at stoffet likevel er brukbart, er at man oppnår så høye konsentrasjoner i urinen. Stoffet påvirker bakteriene både i hvilefase og i vekstfase, men virkningsmekanismen er fortsatt ukjent. Nitrofurantoin i konsentrasjoner på 200 µg/ml er effektivt mot ca. 90 % av Gram-negative staver som forårsaker urinveisinfeksjoner. Et meget viktig unntak er *Pseudomonas aeruginosa* som bare påvirkes i 10 % av tilfellene. Omkring 95 % av enterokokkene vil også påvirkes av disse konsentrasjonene.

Resistensutvikling under behandling med nitrofurantoin er ikke beskrevet *in vivo* ved korttidsterapi. Ved langtidsterapi kan man i meget sjeldne tilfelle se resistensutvikling. *In vitro* skjer resistensutviklingen langsomt og trinnsvis. Nitrofurantoin påvirker pasientens tarmflora minimalt under behandling (5). Det er beskrevet episomale resistensfaktorer som inkluderer nitrofurantoin (6), men disse er meget sjeldne. Nitrofurantoin's antibakterielle effekt er størst i svakt surt miljø. Ved pH 5,5–6 er effekten 5–10 ganger større enn ved pH 7–8,5. Resistensbestemmelsen skjer ved pH 7,4.

Administrasjon og dosering

Nitrofurantoin finnes i Norge kun registrert i tablettform. Som dosering ved korttidsterapi anbefaler *British Pharmaceutical Codex 1968* 5–8 mg/kg legemsvekt/døgn fordelt på 4 doser, eller ca. 400 mg pr. døgn til et voksent menneske. Dette er det dobbelte av hva som anbefales av stoffets skandinaviske produsenter. Også tysk litteratur (3) anbefaler 300–400 mg/døgn, men understreker at så høye doser ikke bør gis mer enn 7–10 dager. Ved langtidsterapi har man brukt varierende doser fra 50 mg x 4 til 50 mg vespere. Effekten synes å være omtrent den samme uansett dose med henblikk på å hindre reinfeksjon eller residiv (1, 8).

Surgjøring av urinen med ammoniumklorid eller askorbinsyre potenserer den antibakterielle effekten og øker preparatets diffusjon inn i nyreparenchymet.

Ved resistensbestemmelse ad modum Ericsson, som er den metodikk som brukes ved alle større laboratorier i Norge, angis nitrofurantoin's påvirkelighet enten som 1 (ømfintlig) eller 4 (resistent). Dette refererer seg til en grenseverdi mellom ømfintlig og resistent ved en minste hemmende konsentrasjon på 64 µg/ml. Ved såkalt «vanlig» dosering, som er Ericsson's referansedose, på 50 mg x 4 (ca. 3 mg/kg/døgn) vil man som regel oppnå høyere konsentrasjoner i urinen enn svarende til denne grenseverdien, minimum 100 µg/ml ved normal nyrefunksjon. Dette er en av forklaringene på at man kan oppnå klinisk effekt selv om den aktuelle bakteriestamme er karakterisert som resistent. Ved å doble dosene ved korttidsterapi kan man regne med urinkonsentrasjoner på minimum 200 µg/ml. Ved slike urinkonsentrasjoner vil man oppnå effekt på en meget stor del av de mikrobene som i dag blir registrert som resistente uten at bivirkningsfrekvensen øker vesentlig. Hvis man derfor slavisk følger resistensskjemaet etter

det nåværende system, utnytter man på langt nær nitrofurantoinets potensielle muligheter i behandlingen av urinveisinfeksjoner.

Klinisk anvendelse

Nitrofurantoin er kun indisert ved behandling av urinveisinfeksjoner. Nitrofurantoin har sammen med mandelsyrepreparatene økologiske fordeler som kan tale for å benytte det fremfor andre preparater i situasjoner hvor muligheten for residiv hos den enkelte pasient er spesielt stor, eller hvis man er engstelig for en uheldig utvikling av bakteriefloraen innen en institusjon, det være seg et pleiehjem eller en sykeavdeling. Nedsatt nyrefunksjon er en relativ kontraindikasjon mot nitrofurantoin. Ved serumkreatinin på over 3 mg/100 ml bør det ikke brukes.

Ved akutte infeksjoner synes effekten av nitrofurantoin i doser på 5 mg/kg/døgn å være nesten på linje med effekten av ampicillin, sulfonamider og de nye kombinasjonspreparatene med trimetoprim og sulfametozazol.

Ved akutte infeksjoner hvor man ikke har tatt bakteriologiske prøver av urinen og således ikke kjenner den aktuelle mikrobes resistensmønster, bør man, hvis man velger nitrofurantoin, gi dette i doser på 5 mg/kg/døgn. Foreligger det en resistensbestemmelse og den aktuelle mikrobe er karakterisert som ømfintlig, vil 3 mg/kg/døgn være tilstrekkelig. Hvis det foreligger en infeksjon med en multiresistent mikrobe hvor det er vanskelig å finne et egnet antibakterielt middel, kan det lønne seg å kontakte bakteriologen for å få rede på den minste hemmende konsentrasjon av nitrofurantoin overfor den aktuelle mikroben. Ved å øke dosene opp mot 6 mg/kg/døgn kan man ofte oppnå urinkonsentrasjoner som overskrider minste hemmende konsentrasjon tilstrekkelig til at man får klinisk effekt av behandlingen. Ofte vil det i slike situasjoner lønne seg å surgjøre urinen. Høyere enn 6 mg/kg/døgn bør man ikke dosere på grunn av bivirkningene.

Nitrofurantoin egner seg relativt godt til langtidsterapi. Nylig publiserte undersøkelser fra England tyder på at man ved å ta 50 mg nitrofurantoin hver kveld kan redusere residivfrekvensen ved kroniske urinveisinfeksjoner til under det halve (1). Enkelte har påpekt at coitus med derav følgende lesjoner av urethra er en hyppig årsak til reinfeksjon av de nedre urinveier hos kvinner. De har påpekt betydningen av en god perineal hygiene supplert med tømning av blæren etter coitus som viktige profylaktiske prosedyrer. Det foreligger ingen undersøkelser over effekten av et slikt regime. Et arbeid fra U. S. Public Health Service 1968 (8) synes imidlertid å vise at mandelsyre har bedre profylaktisk effekt enn nitrofurantoin og sulfametizol ved residiverende urinveisinfeksjoner. Man fant henholdsvis 22 % bakteriologiske residiv med mandelsyre og ca. 55 % residiv med sulfametizol og nitrofurantoin, mens 86 % fikk residiv på placebo. Observasjonstiden var 13 måneder.

Langtidsprofylakse/terapi på inneliggende pasienter synes generelt å være betenkelig. Oftest vil slike pasi-

enter være kronisk syke pleiepasienter, og mulighetene for utvikling av multiresistente stammer hos pasienten og i miljøet vil være betydelige. På ambulante pasienter synes de biologiske bivirkningene å være mindre enn man skulle forvente ut fra teoretiske betraktninger. Dosene ved langtidsterapi bør ligge under 3 mg/kg/døgn. Det vil ha betydelige praktiske og muligens også økologiske konsekvenser hvis alle pasienter med residiverende urinveisinfeksjoner blir satt på langtids-terapi med f.eks. 50 eller 100 mg nitrofurantoin vespere. Generell hygienisk rettleiding synes å være av særlig betydning hos kvinner, og man bør vel i første rekke satse på dette i profylaksen ved siden av vanlige kirurgiske korreksjoner hvor dette finnes indisert. Hvis man imidlertid i tillegg bestemmer seg for å gi medikamentell terapi, er nitrofurantoin i ovennevnte doser et godt alternativ.

Bivirkninger

Doseavhengige: Gastrointestinalt besvær med kvalme og brekninger opptrer hos 25 % ved dosering på 7 mg/kg/døgn eller mer. Neurologiske symptomer vil opptre hos 10–15 % av pasientene på så store doser. Hyppigst ser man polyneuritter, disse er reversible etter seponering. Man må være spesielt oppmerksom på disse bivirkningene hos predisponerte pasienter med anemi, diabetes, elektrolyttforstyrrelser, avitaminoser og dårlig ernæringsstilstand. Sentralnervøse symptomer med hodepine og svimmelhet forekommer også.

Doseuavhengige: Allergiske symptomer med feber og eksantem ofte ledsaget av dyspnoe er ikke uvanlig. Influensa-lignende, febrile reaksjoner er tidligere beskrevet i «Terapispalten» (10). I en del tilfelle forekommer også lungeinfiltrater, eosinofili og eksudativ pleuritt som går tilbake etter seponering. Sjeldne tilfelle av cholestase med eosinofili og feber, anafylaktisk sjokk og angioneurotisk ødem er også beskrevet. Det finnes også omtalt i litteraturen enkelte tilfelle av kronisk interstitiell pneumonitt med lungefibrose etter 1/2–2 års behandling med nitrofurantoin. Sammenfattende er bivirkningene ikke avgjørende hyppigere eller alvorligere enn dem man ser ved alternative preparater som ampicillin og sulfonamider hvis man doserer 5 mg/kg/døgn eller lavere. Bivirkningene ved langtidsprofylakse med små doser på under 3 mg/kg/døgn er ubetydelige.

Jan Sander

Litteratur

1. Lancet 1971 (II), 1112–1114.
2. Drug Ther. Bull. 1972, 10, 41–42.
3. Walter & Heilmeyer: Antibiotikafibel. 3. oppl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969, 136–142.
4. Brit. J. Pharmacol. 1971, 43, 140.
5. Kincaid Smith & Fairley: Renal Infection and Renal Scarring. Melbourne 1970, 151.
6. Schweiz. med. Wschr. 1969, 99, 397–404.
7. Lancet 1971 (II), 1129.
8. Ann. intern. Med. 1968, 69, 655–672.
9. Lancet 1971 (II), 1258.
10. T. norske Lægeforen. 1972, 92, 1344–1345.

betont. En slik situasjon kan vare i uker, i måneder — kanskje i år. Alt overflyttes fra det trivielle til det tragiske plan, en nervepåkjenning som kan føre til permanente fysiske og psykiske lidelser hos de som er friske og skal leve videre.

Hvis legen sier at situasjonen er meget alvorlig, vet både den syke og de pårørende at de må være forberedt på en dødelig utgang og da vet de nok.

Brevik, 18. august 1973

Ingeborg Midelfart

Antibakterielle midler — tetracykliner

Herr Redaktør!

Medisinske studenter i Oslo ser med forbauselse at opplysninger om medikamentpriser i artikkelen om tetracykliner i «Tidsskriftet» nr. 13/1973 er utelatt «av prinsipielle grunner» (Midtvedts innlegg på side 953).

Vi stiller oss uforstående til dette, da vi mener at prisen må være avgjørende ved valg mellom ellers likeverdige preparater.

Vi vil gjerne få klarhet i *hvilke prinsipielle grunner* «Tidsskriftet»s redaksjon viser til her — og ber om at disse blir offentliggjort i «Tidsskriftet».

Denne uttalelse ble støttet av 453 studenter, 18 avholdende, 3 stemte mot.

Oslo, 18. juni 1973

For Medisinsk Studentutvalg
Geirmund Myklebust

Dr. med. Tore Midtvedt krevde i forbindelse med en artikkel om tetracykliner i «Tidsskriftet» nr. 13/1973, side 946, at prislisten måtte med i en oversiktstabell. Da dette ville bety innføring av et nytt prinsipp i «Tidsskriftet»s medisinsk vitenskapelige del, ble saken drøftet i et møte i Redaksjonskomitéen. En enstemmig komité vedtok at prislisten *ikke* hører hjemme i slike artikler. Vedtaket ble meddelt Midtvedt som godtok at artikkelen ble publisert med nevnte oversiktstabell over tetracykliner *uten* prisliste på betingelse av at han fikk inn et korrespondanseinnlegg om saken i samme nummer av «Tidsskriftet», nr. 13/1973, side 953.

Midtvedts korrespondanseinnlegg er nå fulgt opp av foranstående henvendelse fra Medisinsk Studentutvalg, Universitetet i Oslo, idet man ønsker å «få klarhet i *hvilke prinsipielle grunner* «Tidsskriftet»s redaksjon viser til her — og ber om at disse blir offentliggjort i «Tidsskriftet».

Under behandlingen av saken i ovennevnte møte i Redaksjonskomitéen, var det enighet om at legene må være prisbevisste. Et medlem av komitéen, som har vært i almenpraksis i mange år og deltatt aktivt i organisasjonsarbeid, hevdet for øvrig at legene etter hans mening stort sett er prisbevisste når det gjelder medisinforskriving.

Det var imidlertid enighet om at det *ikke* er «Tidsskriftet»s oppgave å drive prispolitikk. Hvor skal man i så fall sette grensen? I mange tilfelle har man flere be-

handlingsalternativer. Det kan f. eks. være spørsmål om konservativ eller kirurgisk behandling ved en lidelse. Skal da spørsmålet om *prisen* være gjenstand for vurderinger i «Tidsskriftet»s medisinsk vitenskapelig del?

Komitéen var av den oppfatning at «Tidsskriftet»s oppgave er å gi legene godt underbygd faglig informasjon om de forskjellige behandlingstilbud, enten det gjelder medikamenter eller annen terapi. Det må så være opp til legene selv å *velge* den rette behandling, i dette tilfelle det rette preparat, også under hensyntagen til prisen.

Oslo, 29. august 1973

Redaksjonen

Næringstillegg til spedbarn

Herr Redaktør!

I mange industrialiserte land har det vært en tendens til å anbefale at man gir spedbarn tillegg til brystmelk/kunstig ernæring *i stadig tidligere alder*. I USA har det f. eks. ikke vært ualminnelig å gi tillegg i form av melprodukter (cerealier), eller mosede animalske produkter, fra 1-månedersalder av. I Norge har praksis i mange år vært å anbefale innføring av fast føde fra 3½-måneders alder. På industrielt fremstilt barnemat kan man imidlertid ofte lese anbefalinger om at den kan brukes fra 3-måneders alder.

Det synes derfor som om det ikke eksisterer full enighet om hvilken alder som er den ideelle i denne sammenheng. Så vidt de undertegnede forstår er den eksisterende norske anbefaling basert på tanken om at de erytrocytter barnet fødes med, har en levetid på 120 dager, og at jerntapet øker etter denne tid.

Vi vil likevel be de barneleger som gir anbefalingen om en 3-månedersgrense om å svare på de tre nedenstående spørsmål:

1. Har man målt hemoglobinmengden hos normale brysternærte barn som *ikke* har fått jerntilskudd, med jevne mellomrom i alderen 0–6 måneder, og funnet at den er synkende?
2. Har man regnet ut hvor mye jern barn *faktisk* får i seg ved det tilskudd av fast føde man anbefaler? Har man undersøkt hvor mye barn *faktisk* spiser av fast føde i alderen 3–6 måneder?
3. Hva mener man at en *svak* nedgang i hemoglobinmengden hos normale barn i alderen 3–6 måneder i praksis vil bety for barnet?

Vi ville være meget takknemlige over å få disse spørsmål besvart, fordi vi ofte får spørsmål fra mødre om hvorfor denne grensen er satt. Personlig stiller vi oss i dag tvilende til så vel 1-måneders-, 3-måneders- som 3½-månedersgrensen for tillegg av fast føde, og kunne tenke oss at 5–6 måneder kunne være mer hensiktsmessig, følgende fakta tatt i betraktning:

1. Barna får i seg litt jern både fra morsmelk (0,05 mg/100 ml), kumelkblandinger (0,05 mg/100 ml) og industrielt fremstilt spedbarnmelk (0,65 mg/100 ml).

Nalidixinsyre

Nalidixinsyre er et kjemoterapeutisk middel som ble introdusert i 1962 og markedsføres i Norge under handelsnavnet Negram.

Midlet har effekt på Gram-negative staver og gir relativt høye urinkonsentrasjoner, og det anvendes derfor ved behandlingen av urinveisinfeksjoner.

Farmakologi

Nalidixinsyre har en enkel kjemisk oppbygning, men dens farmakokinetikk er temmelig komplisert.

Nalidixinsyre absorberes raskt og godt ved peroral tilførsel (ca. 80–90 %). Stoffet konjugeres i leveren med dannelse av glukuronidforbindelser som er mikrobiologisk inaktive. Imidlertid oppnås det også en viss serumkonsentrasjon av uforandret nalidixinsyre og hydroksynalidixinsyre (som også er mikrobiologisk aktiv), og disse forbindelser utskilles i urinen i 15–20 % av den inngitte mengde.

Den maksimale serumkonsentrasjon av mikrobiologisk aktiv substans nås ca. 2 timer etter tilførsel, og halveringstiden oppgis til 90–120 minutter (1). Serumverdiene ved oral medikasjon viser store individuelle variasjoner, men man kan regne med en gjennomsnittsverdi av aktivt stoff på 3–8 µg/ml 2 timer etter en dose på 1 g (2). Om vevskonsentrasjonene foreligger det færre data, men det er oppgitt at de er lavere enn serumkonsentrasjonene (3), bortsett fra i nyrevev, hvor konsentrasjonen kan være lik eller større enn serumkonsentrasjonene. Disse data er imidlertid også trukket i tvil (2). Nalidixinsyre er proteinbundet i serum (65–90 %). Nalidixinsyre utskilles vesentlig gjennom nyrene, bare 4–5 % utskilles i fæces.

Etter en enkel oral dose på 0,5–1 g til voksne fås urinkonsentrasjoner på 25–250 µg/ml (hyppigst 100–200) med maksimum etter 4–5 timer. Ved tilførsel av 1 g hver 6. time øker urinkonsentrasjonen til 50–500 µg/ml (3).

Den antibakterielle effekt av nalidixinsyre er uavhengig av pH, men ved alkalisering av urinen øker urinkonsentrasjonen av mikrobiologisk aktivt stoff.

Ved nedsatt nyrefunksjon synker urinkonsentrasjonen av aktiv nalidixinsyre, mens man får en økning av serumverdiene, særlig av de inaktive metabolitter.

Ved redusert leverfunksjon nedsettes metabolismen av midlet.

Antibakteriell effekt

Nalidixinsyre virker baktericid, sannsynligvis på grunn av hemning av mikrobenes DNA-replikasjon, og effekten er begrenset til mikrober i vekstfase.

Midlet har en god *in vitro*-effekt overfor de fleste Gram-negative staver, blant annet de vanligste urinveispatogene mikrober (E.coli, Klebsiella og Proteus). Den minste hemmende konsentrasjon (MIC) av nalidixinsyre overfor disse mikrobenes vil vanligvis variere fra 0,5 til 15–30 µg/ml, mens enkelte stammer kan vise høyere MIC-verdier (2, 4). Grensen mellom følsomme og re-

sistente stammer ved urinveisinfeksjoner er ved den lap-pemetode for resistensbestemmelse som anvendes i norske mikrobiologiske laboratorier, satt ved en MIC på 8 µg/ml. De fleste stammer av de nevnte mikrobearter vil ved en slik grense rubriseres som følsomme for midlet. Urinkonsentrasjonen av nalidixinsyre vil også i noen tilfelle ligge så høyt at også enkelte stammer som rapporteres som resistente, kan bli påvirket.

Nalidixinsyre har god effekt *in vitro* også overfor andre mikrober, f. eks. Salmonella, Shigella og enteropatogene E. coli. Midlet har derfor vært en del anvendt ved enteritter forårsaket av disse mikrober. Deres antibakterielle terapi unnaksvis skulle være påkrevet ved disse tilstander, er andre midler mer egnet, og nalidixinsyre bør ikke anvendes (1, 5).

Pseudomonas aeruginosa er resistent overfor nalidixinsyre. Dette gjelder også Gram-positive kokker, f. eks. stafylokokker og enterokokker. Resistensutvikling hos vanligvis sensitive Gram-negative mikrober indueres lett *in vitro* som en «one-step»-mutasjon (som for streptomycin). Resistensutvikling kan også skje *in vivo* ved behandling av pasienten, slik at bakteriologiske kontroller både *under* og etter behandling er ekstra viktig. En slik resistensøkning kan skje allerede etter få dagers terapi.

Sammenlignende undersøkelser av urinveismikrobers resistensforhold isolert henholdsvis i 1962–1964 og 1970, viser imidlertid ingen sikker økning i resistente stammer overfor nalidixinsyre, til tross for en relativt utbredt bruk av midlet (2). Nalidixinsyre bør ikke gis samtidig med andre antibakterielle midler på grunn av mulig antagonisme. Dette gjelder spesielt kloramfenikol. Det foreligger ingen kryssresistens overfor andre antibakterielle midler.

R-faktorer med resistensdeterminanter for nalidixinsyre er påvist, men de forekommer sjeldnere enn for andre antibakterielle midler (6). I Norge er forekomsten av R-faktorer lite undersøkt, men det ble ikke funnet overførbare nalidixinsyreresistens i A n d a h l s undersøkelse fra 1967 (7). Derimot er dette funnet i Sverige (6).

I hvilken grad behandling med nalidixinsyre øker forekomsten av R-faktor bærende stammer, er lite undersøkt, men også dette er påvist, om enn også muligens i lavere grad enn ved behandling med andre antibakterielle midler (6).

Klinisk anvendelse

Nalidixinsyre har sitt viktigste anvendelsesområde ved urinveisinfeksjoner, men er ikke første valg ved disse infeksjoner (sulfonamider, nitrofurantoin).

Ved akutte infeksjoner hvor pasienten må behandles før resultatet av den bakteriologiske undersøkelse foreligger, er det derfor ikke indisert, så sant pasienten ikke er hypersensitiv overfor alle de nevnte midler. Nå resultatet av den bakteriologiske undersøkelse foreligger, kan det i ethvert fall ved nosokomiale infeksjoner hvor multiresistente stammer hyppig sees, være aktuelt å skifte preparat i henhold til resultatet av resistensbestemmelsen.

Ved stadig residiverende eller kroniske infeksjoner må terapien nøye avpasses mikrobenes resistensforhold, og hos disse pasienter kan behandlingsperioder med nalidixinsyre være nyttig når mikroben er sensitiv for midlet (8). Hos slike pasienter har nalidixinsyre også vært anvendt ved langtidsprofylakse, men sulfonamid og nitrofurantoin er også her mer aktuelle alternativer, både på grunn av økonomiske betraktninger og på grunn av manglende kontrollerte kliniske forsøk på definerte pasientgrupper (2).

Nalidixinsyre har som tidligere nevnt, vært anvendt til behandling av intestinale infeksjoner, f. eks. salmonellose, shigellose og E.coli-enteritter hos småbarn. Kort halveringstid, høy proteinbinding og lav serum- og vevskonsentrasjon gjør midlet uegnet til behandling av infeksjoner utenfor urinveiene. Dessuten vil resistensutvikling av mikrobenene lett bli et problem.

Bivirkninger

Ved en dosering på 4 g i døgnet hos voksne sees bivirkninger hos 5–10 % av pasientene. Ved høyere dosering stiger bivirkningsfrekvensen.

Gastrointestinale plager som kvalme, brekninger og diaré kan sees, men når sjelden alvorligere grader.

Sentralnervøse forstyrrelser sees av og til og kan gi varierende symptomer, f. eks. hodepine, forvirring, depresjon og hallusinasjoner. Synsforstyrrelser og depresjon av respirasjonssentret kan også forekomme. Hos barn kan det komme intrakraniell trykkstigning, og hos spedbarn er det observert kramper og koma. Disse neurotoksiske symptomer er doseavhengige.

Allergiske reaksjoner er beskrevet, særlig i form av hudmanifestasjoner som kløe, urticaria og andre eksantemer, dessuten feber og blodforandringer, både eosinofili, hemolytisk anemi og leukopeni.

Det er også sett *fototoksisitet* hos pasienter som får nalidixinsyre. Nalidixinsyre påvirker resultatene av en del laboratorieprøver. Størst praktisk betydning har det at glukuronidderivatene av nalidixinsyre gir falsk positiv sukkerreaksjon i urinen ved anvendelse av ikke glukosespesifikke påvisningsmetoder.

Kontraindikasjoner

Både nyresvikt og leversvikt er relative kontraindikasjoner for anvendelse av nalidixinsyre. Doseringen må tilpasses nyrefunksjonen (kreatinin-clearance på 30 ml/minutt krever halvering av dosen), og midlet skal ikke

gis til anuriske pasienter. Det må brukes med forsiktighet hos pasienter med leveraffeksjon.

Det er ikke rapportert teratogen effekt av nalidixinsyre ved dyreforsøk, og det er heller ikke beskrevet slik effekt hos mennesker. Det er imidlertid heller ikke vist at midlet er ufarlig i svangerskapets første trimester, og det bør derfor ikke brukes.

Siden det passerer placentabarrieren dårlig, er det mulig å bruke nalidixinsyre i siste del av graviditeten uten at fosterets mangelfulle evne til å metabolisere og utskille midlet får konsekvenser. Det bør likevel bare anvendes på meget strenge indikasjoner på grunn av mangelfulle kunnskaper og erfaring.

Hvis nalidixinsyre gis til nyfødte barn, kan man komme opp i toksiske konsentrasjoner. Det skal derfor ikke gis til barn som er under 4 uker gamle og bare med forsiktighet til barn under 3 måneders alder.

På grunn av de sentralnervøse bivirkninger skal midlet ikke gis til pasienter med epilepsi eller cerebral arteriosklerose og heller ikke til pasienter med respirasjonssvikt.

Administrasjon og dosering

Nalidixinsyre er registrert i Norge under navnet Negram og finnes i tablettar à 0,5 g og som suspensjon med 60 mg nalidixinsyre pr. ml. Vanlig dosering hos voksne er 1 g 4 ganger daglig, hos barn over 3 månedersalder 60 mg/kg legemsvekt pr. dag, fordelt på flere doser. Hos spedbarn i alderen 4 uker–3 måneder anbefales lavere dosering, f. eks. 20 mg/kg legemsvekt pr. dag.

Behandlingstiden er vanligvis 10–14 dager. Ved profylaktisk bruk av midlet gjennom lengre tid hos pasienter med stadig tilbakevendende infeksjoner bør dosen reduseres, f. eks. til det halve.

Midlet er dyrt, idet 56 tablettar (nok til 7 dagers behandling hos voksne) koster nesten 100 kroner.

Berit Hovig

Litteratur

1. Antibiotikafibel. 3. oppl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969, 128–134.
2. Postgrad. med. J. 1971 (Sept. suppl.) 47, 16–18.
3. The use of antibiotics. William Heinemann Medical Books Ltd., London 1972, 350–358.
4. Nord. Med. 1964, 71, 462–465.
5. Arch. Dis. Childh. 1973, 48, 305–312.
6. Scand. J. infect. Dis. 1972 (suppl. 5), 7–35.
7. Acta path. microbiol. scand. 1968, 74, 26–34.
8. Detection, prevention and management of urinary tract infections. Lea & Febiger, Philadelphia 1972, 187.

TRIMETOPRIM+SULFAMETOXAZOL — UNDERSØKELSE OVER RESISTENSFORHOLDENE HOS E. COLI

Av SIGV. TSCHUDI MADSEN

Fra Haukeland sykehus, Medisinsk avdeling B, sjef: professor, dr. med. Johs. Bæ

T. norske Lægeforen. 1973, 93, 2244—2245.

Det foreligger nå flere undersøkelser over forskjellige mikrobers resistensforhold overfor trimetoprim, sulfametoxazol og kombinasjoner av disse. De fleste materialene er relativt små, men alle viser at *Escherichia coli* hører til de mikrober som fremviser det største antall sensitive stammer, i enkelte store materialer er frekvensen av sensitive stammer nær 100 % (3). Dette er et meget viktig forhold fordi trimetoprim+sulfametoxazol synes velegnet til behandling av urinveisinfeksjoner hvor *E. coli* er den vanligste patogene mikrobe.

I nærværende undersøkelse har man forsøkt å skaffe seg et bilde av resistensforholdene hos *E. coli* i en befolkning utenfor sykehus, for eventuelt å kunne bekrefte den høye frekvens av sensitive stammer som angis, særlig fra Tyskland (3) og Danmark (2). Man har også villet undersøke resistensforholdene i de tilfelle hvor stammene er sulfonamid-resistente, fordi dette kan ha terapeutiske konsekvenser.

Materiale og metoder

Undersøkelsen omfatter 476 stammer *Escherichia coli* isolert fra urin eller fæces fra pasienter ved innleggelsen på sykehus. Pasienter som lå eller nylig hadde ligget i sykehus, ble ikke tatt med. Resistensundersøkelsene ble utført med lappemetoden på et medium fritt for sulfonamid- og trimetoprim-antagonister (Oxoid Agar DST) tilsatt 7,5 % gammelt blod (humant). Lappene inneholdt enten 1,25 µg trimetoprim, 23,75 µg sulfametoxazol eller begge deler. Lappenes diameter var 6,5 mm. Resistensundersøkelsen ble gjort med unge kulturer av de isolerte stammer, og avlest etter 18–20 timer ved 37°. Helt pålitelige regresjonskurver foreligger ikke, men man har i nærværende undersøkelse av praktiske grunner og for å gjøre det mulig å sammenligne resultatene med andre, benyttet følgende kriterier for resistens og sensitivitet (2, 3): En hemningssone større enn 18 mm ble betraktet som uttrykk for sensitivitet; var den 12 mm eller mindre ble stammen betraktet som resistent. Stammer som hadde hemningssoner mellom disse grenser, ble betraktet som lite følsomme.

Resultater

Den gjennomsnittlige sonediameter var: For sulfametoxazol 17,0 mm, for trimetoprim 24,4 mm og for sulfametoxazol+trimetoprim 31,3 mm. Av de undersøkte stammer var 33,2 % sulfametoxazol resistente, 3,1 % var trimetoprim resistente mens 1,9 % var resistente overfor sulfametoxazol+trimetoprim (tab. 1).

Resistensmønsteret. Med 3 forskjellige lapper (sulfametoxazol, trimetoprim og sulfametoxazol+trimetoprim) og 3 forskjellige grader av sensitivitet (>18 mm, 13–18 mm og ≤ 12 mm) er der teoretisk 27 forskjellige resistensmønstre. Imidlertid var sonen omkring sulfametoxazol+trimetoprim-lappen alltid like stor eller større enn den største sonen omkring sulfametoxazol, respektive trimetoprim-lappen, og dette forhold reduserer antall muligheter. Dessuten ser man at de aller fleste stammene blir samlet i et relativt lite antall grupper (tab. 2).

Den mest interessante gruppen er den som er resistent overfor sulfametoxazol, i alt 158 stammer. Til tross for at 14 av disse er resistente overfor trimetoprim, er bare 9 resistente overfor sulfametoxazol og trimetoprim når de brukes sammen. Bare 1 av stammene er resistent overfor trimetoprim, men sensitiv overfor sulfametoxazol. Totalantallet trimetoprim-resistente stammer er da 15 (3,2 %).

Synergisme. I nærværende undersøkelse er hemningssonen når komponentene testes sammen i alle tilfelle like stor eller større enn når de testes hver for seg (tab. 3). Det er vist (1) at hvis forskjellen er større enn 4 mm foreligger det synergisme. I nærværende undersøkelse gjelder dette 328 av 476 stammer = 69,1 %.

Diskusjon

Gjennomsnittstørrelsen av hemningssonen har bare teoretisk interesse. Den er for sulfametoxazols vedkommende forholdsvis liten, hvilket henger sammen med at 144 stammer ikke hadde noen synlig sone i det hele tatt. Gjennomsnittlig er sonen omkring sulfametoxazol+trimetoprim-lappen nesten dobbelt så stor som sonen omkring sulfametoxazol-lappen, et funn som stemmer godt overens med de funn andre har gjort (3).

Ni stammer var resistente overfor sulfametoxazol+

Tabell 1

Sensitivity of 476 *E. coli* strains to sulphamethoxazole and trimetoprim. Disc method

Drug	Zone of inhibition, diameter in mm			Total
	> 18	13–18	≤ 12	
Sulphamethoxazole	257 (54.0 %)	61 (12.8 %)	158 (33.2 %)	476
Trimetoprim	432 (90.8 %)	29 (6.1 %)	15 (3.1 %)	476
Sulphamethoxazole + trimetoprim	459 (96.4 %)	8 (1.7 %)	9 (1.9 %)	476

Tabell 2

Trimethoprim-sulphamethoxazole-sensitivity patterns of 476 *E. coli* strains

Zone of inhibition, diameter in mm		Number of strains
Sulphamethoxazole	Trimethoprim	
≤ 12	≤ 12	9
≤ 12	≤ 12	2
≤ 12	> 18	3
≤ 12	13–18	6
≤ 12	13–18	23
≤ 12	> 18	115
> 18	≤ 12	1
13–18	> 18	61
> 18	> 18	256
Total		476

trimetoprim. Dette er et lite antall (= 1,9 %), men det stemmer godt overens med de 1,4 % som Laur sen & Nielsen (2) fant i sitt materiale på 291 stammer. I en serie på 608 stammer *E. coli* angir Legler (3) at 99,7 % var sensitive og 0,3 % lite sensitive, men ikke resistente. I hans pilotundersøkelse som omfattet 54 % stammer var imidlertid 1 resistent.

Ifølge Böhni (1) foreligger det synergisme mellom sulfametoxazol og trimetoprim hvis sulfametoxazol+trimetoprim-hemningssonen er mer enn 4 mm større enn den største hemningssonen omkring en av enkeltkomponentene. Ifølge denne definisjon fant Laur sen & Nielsen synergisme i 71,4 % av deres 126 *E. coli*-stammer, mens den tilsvarende prosent i nærværende undersøkelse er 69,1 % (329 stammer av 476).

144 stammer hadde ingen synlig hemningssone omkring sulfametoxazol-lappen. Der var imidlertid synergisme i 35,4 % av tilfellene (51 stammer). Av 14 stammer som også var resistente, men som hadde en sonediameter mellom 8 og 12 mm, viste 12 synergisme (86 %). Dette understøtter den oppfatning at synergismen til en viss grad må være avhengig av sulfametoxazol-sonens størrelse.

Bokanmeldelse

Greither, A.: *Dermatologie und Venerologie. Eine Propädeutik und Systematik.* 212 s. Springer-Verlag, Berlin — Heidelberg — New York, 1972. Pris: DM 14.80. — Anmeldt av H. K. Krogh.

Dette er ikke en lærebok i vanlig forstand. Boken er ment som en innføring i dermato-venereologiens grunnbegreper og klinikk med stor vekt på en systematisk og god inndeling av forskjellige dermatoser. Den er i første rekke beregnet på den medisinske student. Hensikten er å gi leseren den nødvendige basis og støtte for et mer inngående studium av konvensjonelle lærebøker i faget. Forfatteren har derfor også erstattet vanlig billedmateriale med skjematisk og meget illustrerende tegninger — i alt 82. Med denne målsetning for øyet er boken god, til dels meget god. Særlig gjelder dette

Tabell 3

Difference between zones of inhibition for the agents tested in combination (sulphamethoxazole + trimethoprim) and the largest zone for the agents when tested separately (sulphamethoxazole or trimethoprim)

Difference between diameters in mm	Number of strains	Per cent
0	17	3.6
1–4	130	27.3
5–10	286	60.0
11–20	37	7.8
21–30	5	1.1
31–40	1	0.2
Total	476	100.0

Sammenheng

476 stammer *E. coli* ble isolert fra urin og avføring fra pasienter ved innleggelsen i sykehus. 158 stammer (33,1 %) var resistente overfor sulfametoxazol, 15 stammer (3,2 %) overfor trimetoprim og 9 (1,9 %) overfor den kombinerte virkning av de 2 farmaka. Synergisme ble påvist i 69,1 % av stammene og oftere i de tilfelle hvor det var en synlig sulfametoxazol-hemningssone enn i de tilfelle det ikke var det.

Av de stammene som var resistente overfor bare sulfametoxazol, var bare 5,7 % resistent overfor kombinasjonen av de 2 farmaka. Dette gjør det mulig å bruke kombinasjonspreparatet ved infeksjoner fremkalt av sulfonamid-resistente *E. coli*-stammer.

Litteratur

- Böhni, E.: Sensitivity testing and outcome of therapy with the combination Trimethoprim/Sulphamethoxazole in patients with Urinary Tract Infections. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy. 6th International Congress of Chemotherapy, Tokyo 1969, pp. 975–980.
- Laur sen, H. & Nielsen, Lykkegaard, M.: Urinary tract pathogens. — Sensitivity to trimethoprim/sulphamethoxazole. Scand. J. infect. Dis. 1970, 2, 205–209.
- Legler, F.: Laboratoriumsführung mit einer Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Dtsch. med. Wschr. 1971, 96, 823–829.

kapitelene som omhandler de histologiske og kliniske grunnbegreper samt de enklere dermatoser. Sjeldnere og mer «fine» dermatoser kunne med fordel vært sløffet selv om de finner sin naturlige plass i den systematiske gjennomgåelse av sykdomsgruppene.

Brukt på rett måte og uten å la seg forvirre av finere spesialdiagnoser kan boken trygt anbefales. Den inneholder utrolig meget kunnskap fremstilt på en didaktisk fortrinlig måte. Den er dessuten meget rimelig i pris og vil være et godt supplement til en større lærebok, samt velegnet som reppetorium. Boken har en god og oversiktlig innholdsfortegnelse, samt et fullstendig saksregister som så langt jeg har kontrollert er feilfritt. At boken er skrevet på tysk, bør ikke virke avskrekkende på grunn av forfatterens klare fremstilling og enkle sprogføring.

medikamentell terapi

i praksis

Denne spalte lages i samarbeid mellom «Tidsskriftet» og Institutt for Farmakoterapi. Hensikten er å gi legene kontinuerlig praktisk-klinisk informasjon om de viktigste legemidler. Spørsmål fra leserne av generell interesse vil vi forsøke å besvare.

Antibakterielle midler

I dette nummer av «Tidsskriftet» avsluttes serien om *Antibakterielle midler*, som i alt består av 15 oversikter. Det blir utarbeidet en særtryksamling av serien og denne ventes å foreligge i begynnelsen av desember 1973. Særtryksamlingen kan bestilles ved henvendelse til *Institutt for Farmakoterapi, Postboks 1065, Blinderen, Oslo 3* (telefon 46 68 00 linje 9050).

Serien blir gratis for studenter og til undervisningsformål for øvrig — ellers er prisen kr. 5,00 pr. eksemplar.

Jernbehandling hos barn

Jernbehandling har vært benyttet helt siden Hippokrates' tid. Likevel er jernmangel fortsatt den hyppigste mangelsykdom hos barn, spesielt i aldersgruppen 1/2-2 år.

Etter hvert er kostholdet blitt så godt, iallfall i de nordiske land, at jernmangelanemi er blitt langt sjeldnere enn tidligere. Infeksjonsanemi er nå hyppigere enn jernmangelanemi hos barn. Dette er et forhold som få er oppmerksomme på.

Jerntilsetning til spedbarnskosten er den viktigste årsaken til reduksjon i antall tilfelle av jernmangelanemi hos barn. MacKay fant i London i 1951 at 51 % av ca. 1 000 barn i alderen 1/2-2 år hadde jernmangelanemi. I Oslo hadde ca. 40 % av ettåringene i begynnelsen av 1960-årene under 11 g/100 ml i hemoglobin (1). I dag er jernmangelanemi sjeldnere og sees særlig hos barn som har fått insuffisient kosthold. Hvert år innlegges dog ca. 20 barn i Barneklivnikken i Bergen på grunn av markert jernmangelanemi (2).

Det ernæringsmessige jernbehov og den praktiske måten for dekning av dette hos spedbarn har tidligere vært omtalt i «Tidsskriftet» (1). I det følgende vil bare medikamentelt jern bli omtalt. Men det å gi fullverdig ernæring hører også med til behandling av jernmangelanemi og er særlig viktig for å hindre residiv av anemien.

Medikamentell jernbehandling

Indikasjoner. Jern brukes ofte kritikkfritt til barn. Det skyldes dels manglende kjennskap til hva som er normale blodverdier hos barn, og dels skyldes det en manglende utredning av anemiforholdet. Det foreligger bestemte indikasjoner for jernterapi, nemlig:

1. Profylaktisk bruk til barn som har økt jernbehov.
2. Jernmangel- og blødningsanemier.

Profylaktisk jernterapi benyttes til barn med fødselsvekt under 2 500 g og hos barn hvor det er foretatt utskiftningstransfusjoner. Det er en kunstfeil å unnlate å gi jern til barn med lav fødselsvekt. Jernet gis fra 4-6 ukersalderen og til barnet blir ca. 1 år gammelt, 30-45 mg pr. dag. Den første uken gis halv dose. Som regel benyttes et flytende jernpreparat.

Terapeutisk benyttes jern ved jernmangelanemi og blødningsanemier. Den første betingelsen for å stille diagnosen jernmangelanemi er at hemoglobinkonsentrasjonen ligger under det normale for alderen. Som en enkel huskeregel kan nedre normale grense settes til 11 g/100 ml — 74 % hos et barn som er over 1/2 år. Grensen blir noe høyere hos eldre barn, men først etter puberteten nås voksne verdier. Ved lettere grad av anemi kan en nedsettelse av hemoglobin være det eneste funn. Man må da søke å utelukke andre årsaker til anemien enn jernmangel, som f. eks. infeksjon eller hemolytisk prosess. Ved alle sværere grader av anemi må jernbehandling baseres på en klar påvisning av at det foreligger en jernmangel: Celle indices er under det normale for alderen, TIBC (total jernbindende kapasitet) er høy, serumjern lavt og transferrinmetning lav (2). Særlig viktig er påvisning av høy TIBC (over 400 µg pr. 100 ml) fordi sekundære hypotransferrinemier (lav TIBC) og hypokromasi, f. eks. ved maligne tumorer, kan gi svær sideropeni med mikrocytose og hypokromasi.

Standardmetoden ved jernterapi er å gi medikamentet pr. os. Man får da praktisk talt alltid en normalisering av hemoglobinkonsentrasjonen hvis det foreligger en ukomplisert jernmangelanemi. Jern absorberes i 2-verdig form, og det finnes en rekke ferroforbindelser i handelen: Ferroklorid, -sulfat, -karbonat, -fumarat, -succinat m. fl.

Jerndosen angis til 6 mg pr. kg/døgn fordelt på 3 enkelt-doser (3, 4). Vanlig praksis er å gi 60-100 mg til de mindre barna og 90-150 mg til større barn. Jern kan gis i flytende form, som granulat eller i tablettform og bør helst gis mellom måltidene for å hindre dannelse av uoppløselige jernsalter.

Terapeutisk respons. I løpet av noen dager kommer det en retikulocytose, og hemoglobinkonsentrasjonen kan stige 0,2 g pr. døgn. Det kan imidlertid ta 1-3 måneder å få full normalisering av blodverdiene. Jernterapien bør fortsette i ytterligere 1-2 måneder for å fylle jerndepotene.

eventuelt vil oppnås og hvor lenge den vil vedvare. Problemet har tidligere vært berørt av meg i «Tidsskriftet» et par ganger (1, 2), men poenget om den intramuskulære administrasjonsform har muligens ikke vært tilstrekkelig understreket. I disse innlegg har jeg anbefalt kombinert bruk av intravenøs og intramuskulær administrasjon for almenpraksis.

Hvis man gir 300 mg lidokain (bedre 4 mg/kg legemsvekt) intramuskulært i en 10 % oppløsning (apotekfremstilt lidokainoppløsning, 10 % Xylocain sprøyte kan ikke anvendes), vil man hos de fleste oppnå en adekvat serumkonsentrasjon etter gjennomsnittlig 10 minutter (3–5). Både det maksimale konsentrasjonsnivå som oppnås og tidsfaktoren varierer betydelig fra pasient til pasient, blant annet avhengig av hvor og hvorledes injeksjonen settes. Hos de fleste varer effekten i minst én time bedømt etter serumkonsentrasjonen, og hos mange varer den i 2 timer. Som spørsmålsstilleren antyder, er dette en vesentlig gevinst i en transportsituasjon, sett i forhold til varigheten av en enkelt intravenøs injeksjon på ca. 15–20 minutter: Intramuskulær injeksjon er således sannsynligvis en viktig administrasjonsform i praksis for dette medikament. Det må imidlertid understrekes at dokumentasjonen med hensyn til den praktiske terapeutiske effekt av intramuskulære injeksjoner enda er beskjeden.

Hvis man i praksis står overfor en pasient med en behandlingstrengende arytm med mer enn 15 minutters transportvei til sykehus, vil det rasjonelle være å gi en intravenøs bolus på 1–1,5 mg/kg legemsvekt, umiddelbart etterfulgt av en intramuskulær injeksjon på 4 mg/kg. Man vil da som regel få en rask effekt og en vedvarende beskyttelse. For å forhindre overdosering de første 10 minuttene, er det viktig å sette den intravenøse injeksjon før den intramuskulære, og man må være sikker på at den siste ikke kommer intravenøst.

Som tidligere omtalt (2), har det vært diskutert om praktiserende leger bør gi alle pasienter med et sannsynlig hjerteinfarkt lidokainprofylakse under transport, enten de har arytm eller ikke. Dette er foreløpig omstridt, men hvis lidokain blir gitt i en situasjon uten arytm, vil en intramuskulær injeksjon alene kanskje være tilstrekkelig i de fleste tilfelle.

Det har også vært diskutert om oral tilførsel av lidokain er brukbart. De fleste tilgjengelige data tyder på at dette ikke er tilfelle.

Knud Rasmussen

Litteratur

1. T. norske Lægeforen. 1970, 90, 1563–1564.
2. Ibid. 1973, 93, 252–253.
3. Arch. intern. Med. 1972, 129, 763–772.
4. Amer. J. Cardiol. 1971, 27, 291–293.
5. Lancet 1970 (I), 41.

Fenylbutazon og kromosomskader

Fra tid til annen antydes det at legemidler kan fremkalle kromosomskader, uten at resultatene er av den art at man med sikkerhet kan si noe om den praktiske betydning av dem. For en tid siden fremkom det imidlertid resultater som på en tilsynelatende ganske overbevisende

måte syntes å vise at fenylbutazon i terapeutiske doser kunne fremkalle kromosomskader som man ikke uten videre kunne neglisjere.

Dette var da også årsaken til at Institutt for Farmakoterapi fikk en forespørsel om den praktiske betydning av dette funn. Det dreier seg om et meget komplisert og spesialisert forskningsområde som krever betydelige bakgrunnskunnskaper og erfaring, og Instituttet overlot vurderingen av dette spørsmål til professoren i human genetik, Kåre Berg, som arbeider med problemer av denne art.

Under *Excerpta* finnes uttalelsen han har avgitt på grunnlag av en grundig gjennomgåelse av den foreliggende litteratur på området. Som man vil se av den praktiske konklusjon som avslutter artikkelen, avviser ikke Kåre Berg muligheten for at det kan forekomme kromosomskade som kan være av betydning for arveanlegget hos menn. Fenylbutazon er imidlertid ikke av de medikamenter som nevnes i forbindelse med teratogen skade, men så har man da heller aldri forsøkt å etterspore en eventuell skadelig virkning av medikamenter på spermienes arveanlegg.

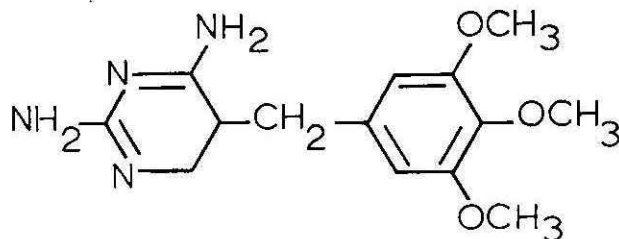
Når det gjelder spørsmålet om aktuelle alternativer til fenylbutazonbehandling, bør man være oppmerksom på at ingen av disse alternativer er så grundig undersøkt som fenylbutazon. Den mulighet foreligger at også andre antiflogistisk virkende medikamenter kan ha en lignende tendens til å gi en mindre kromosomskade uten at dette har vært påvist. Tiden er uten tvil inne for en mer systematisk undersøkelse på dette området, undersøkelser som bør foregå i et samarbeid mellom spesialskolerte forskere innen genetik og farmakologer med tilstrekkelig farmakokinetiske kunnskaper.

K. N.

Antibakterielle midler — 15

Trimetoprim-sulfametoxazol (co-trimoxazol)

Trimetoprim er en folinsyreantagonist med formelen 2,4-diamino-5-(trimetoxylbenzyl)-pyrimidin. Det er fargeløst, luktløst og har en svakt bitter smak. Kjemisk er det nær beslektet med pyrimetamin, og på samme måten som dette blir virkningen potensert av sulfonamider.



Trimetoprim

Virkningsmekanisme

Trimetoprimets antibakterielle virkning skyldes utelukkende dets evne til å hemme virkningen av dihydrofolinsyre-reduktasen, og på samme måte som sulfonamidene virker det derfor bare på de mikrober som er hen-

vist til å produsere sin folinsyre selv. Virkningsmekanismen må derfor sees i sammenheng med sulfonamidvirkingen. Sulfonamidene hindrer bakterienes dihydrofolinsyresyntese ved å hindre inkorporering av paraaminobenzosyre i dihydrofolinsyremolekylet. Det neste trinn i syntesen er at dihydrofolinsyren reduseres til tetrahydrofolinsyre av dihydrofolinsyreduktasen, og det er denne prosess som hemmes spesifikt av trimetoprim. Herved stopper også de videre syntese opp; det blir ikke dannet purin og ikke DNA eller RNA.

Nå finnes det også dihydrofolinsyreduktase i humane celler, men det bakterielle enzym er 10 000–20 000 ganger følsommere enn det humane, og med de anvendte doser vil derfor trimetoprim ikke spille noen vesentlig rolle for den humane cellemetabolisme.

Antibakteriell aktivitet

Trimetoprim virker som regel bakteriehemmende i mindre konsentrasjoner enn sulfonamidene, og hos de fleste følsomme stammer ligger konsentrasjonen under 1 µg/ml. Virkningen er rent bakteriostatisk. Hvis midlet brukes sammen med sulfonamid, er virkningen som regel baktericid, og da de to midler dessuten virker synergistisk, vil man nå til målet med mindre doser (1, 2).

Det antibakterielle spektrum er bredt og faller i alt vesentlig sammen med sulfonamidene. Kombinasjonspreparatets spektrum omfatter stafylokokker, streptokokker, pneumokokker, gonokokker, meningokokker, Klebsiella, Enterobacter, Escherichia coli, Salmonella, Shigella og de fleste Proteusarter samt Haemophilus influenzae. Derimot er Treponema pallidum, Mycoplasma og Mycobacterium tuberculosis helt resistente. I praksis er også enterokokkene og Pseudomonas aeruginosa resistente.

Resistensutvikling overfor trimetoprim så vel som overfor kombinasjonspreparatet forekommer, signifikant MIC-økning er beskrevet allerede i 1969 (3), men resistensutviklingen overfor kombinasjonspreparatet er både langsommere og sjeldnere enn overfor enkeltkomponentene. Resistensoverføring med R-faktor er rapportert.

Hyppigheten av resistente stammer innenfor de forskjellige sensitive species varierer betydelig, men er for de viktigste mikrober lav. Når det gjelder E.coli, angis det presenter fra 0 til 1,4 (4, 5). Undersøkelsene er utført med lappemetoden, og resultatene må tas med en klype salt. Sammen med at resistensutvikling skjer sjeldnere når to antibakterielle midler gis sammen, vil denne lave primære resistensfrekvens og kombinasjonsmidlets baktericide virkning være av avgjørende betydning for valg av preparat.

Kryssresistens mellom trimetoprim og antibiotika er ikke påvist (6).

Farmakokinetikk

Trimetoprim gis kun peroralt. Absorpsjonen fra tarmen er rask og nesten fullstendig. Etter en engangsdose på 250 mg vil blodkonsentrasjonen være maksimal innen 1–3 timer. Denne konsentrasjonen er antibakterielt effektiv og holder seg i 7–8 timer, mens den antibakterielle urinkonsentrasjon holder seg i 24 timer etter nevnte dose. Gis

trimetoprim sammen med sulfonamid, vil konsentrasjonen av det ene ikke påvirke konsentrasjonen av det andre (6). Ved vanlig dosering (2 tabletter 2 ganger daglig, 1 tablett inneholder 80 mg trimetoprim og 400 mg sulfametoxazol) vil 4 % utskilles i avføringen, mens resten utskilles i urinen, hvor konsentrasjonen kan bli 100 ganger serumkonsentrasjonen. 80 % utskilles som aktivt trimetoprim. Konsentrasjonen i nyrene kan bli 10 ganger plasmakonsentrasjonen (7).

Plasmahalveringstiden for trimetoprim er ca. 10 timer, omtrent det samme som for sulfametoxazol. Ved redusert nyrefunksjon øker halveringstiden for omdannet sulfametoxazol og trimetoprim, men er omtrent uforandret for biologisk aktivt sulfametoxazol (8).

Proteinbindingen i plasma ligger mellom 43 og 46 % når konsentrasjonen er innenfor det terapeutiske område. Da trimetoprim alltid gis sammen med sulfonamid, vil bindingen på grunn av konkurransen ligge 3–4 % lavere, idet sulfametoxazol også beslaglegger protein.

Bivirkninger

De fleste av bivirkningene skyldes antagelig sulfametoxazolkomponenten, idet kombinasjonspreparatet har vært gitt til sulfonamidoverfølsomme pasienter. Av bivirkningene er kvalme, oppkast, anoreksi og dyspepsi de vanligste. Det er også rapportert en god del hudreaksjoner (eksantem, pruritus og urticaria). Blodforandringer forekommer. Disse regnes som spesifikke trimetoprim/sulfametoxazolbivirkninger, fordi man mener å kunne forklare dem ut fra kombinasjonspreparatets spesielle virkningsmekanisme. De har hittil alltid vist seg å være reversible. Leukopeni og trombopeni er de vanligste og utgjør 2/3 av de rapporterte tilfelle. På rotter har man kunnet påvise teratogen effekt med meget store doser, mens doser under 128 mg/kg/dag ikke hadde slik effekt. Til sammenligning kan nevnes at normaldoseringen hos mennesker er 4–5 mg/kg/dag. Man fraråder likevel å gi gravide kvinner trimetoprim/sulfametoxazol (9). Midlet bør foreløpig ikke brukes i første trimester, og bare på strenge indikasjoner i resten av svangerskapet.

Indikasjoner

Trimetoprim + sulfametoxazol har etter hvert hevdet seg på områder hvor man hittil har nyttet sulfonamider, tetracykliner, kloramfenikol og ampicillin: luftveisinfeksjoner, urinveisinfeksjoner og febris typhoidea og paratyphoidea.

Luftveisinfeksjoner. Selv om co-trimoxazol er effektivt mot Gram-positive kokker, skal slike infeksjoner fortrinnsvis behandles med penicillin. Derimot er akutte purulente bronkitter og akutte eksacerbasjoner av kronisk bronkitt, med eller uten emfysem og bronkiektasier takknemlige behandlingsobjekter. Dette henger sammen med at floraen domineres av pneumokokker, Haemophilus influenzae og Gram-negative tarmbakterier. Sammenlignende undersøkelser viser at co-trimoxazol er like godt eller bedre enn de bredspektrede antibiotika ved slike tilstander, når det brukes over kort tid. Det ser ut til at midlet også er hensiktsmessig ved langvarig bruk, slik det

har vært gjort i England hvor bronkitt-astma-emfysempasientene er særlig utsatt i vinterhalvåret, og hvor langvarig bruk (flere måneder) med små doser på 2 tabletter daglig synes å ha god effekt.

Ved infeksjoner i de øvre luftveier er det foreløpig ingen grunn til å forlate penicillin hvor floraen er Grampositiv, og ampicillin hvor det er påvist Haemophilus influenzae.

Urinveisinfeksjoner. Også her viser co-trimoxazol like gode behandlingsresultater som tetracyklin, kloramfenikol og ampicillin. En del rapporter viser at resultatene kanskje er bedre, men denne bedre effekt er som regel ikke statistisk signifikant. Resultatene burde i ethvert fall overbevise om at kloramfenikol som urinveisterapeutikum nå er ferdig. Ved infeksjoner som er refraktære overfor sulfonamid og trimetoprim brukt hver for seg, har kombinasjonen vist seg effektiv, og de fleste pasienter med sulfonamidresistente infeksjoner vil kunne bedres eller helbredes med kombinasjonspreparatet.

Gonoré bør ikke behandles med co-trimoxazol. Helbredelsesprosenten kan riktig nok drives opp i 96 %, men dette er for lite i forhold til hva man kan oppnå ved ampicillin (10).

Tyfoid og paratyfoid. Dette er lite aktuelt i Norge, men de undersøkelser som foreligger, viser at co-trimoxazol antagelig er å foretrekke fremfor kloramfenikol. Bæretilstanden helbredes hvis galleveiene er normale.

Akutte salmonellosler skal som regel ikke behandles med antibiotika eller kjemoterapeutika. Hvis slik behandling er påkrevd, vil co-trimoxazol antagelig være å foretrekke fremfor ampicillin eller tetracyklin som tidligere har vært brukt.

Ved toksoplasmose er resultatene ikke bedre enn dem man oppnår med sulfonamid + pyrimetamin.

Konklusjon

Selv om kombinasjonspreparatet trimetoprim-sulfametoxazol må ansees å ha indikasjoner i tillegg til urinveisinfeksjoner, bør det ikke benyttes som førstehåndsmiddel. Urinveisinfeksjoner som er sulfonamidresistente, vil kunne bedres eller helbredes med kombinasjonspreparatet.

Kontraindikasjoner

Co-trimoxazol er kontraindisert ved sulfonamidoverfølsomhet og bloddyskrasier. Det bør brukes med stor

forsiktighet hos alle pasienter med nedsatt nyrefunksjon, fordi farmakokinetikken (spesielt eliminasjonen) for sulfonamid- og trimetoprim-komponenten ikke forandres parallelt. Det bør unngås ved nyresvikt hvor kreatininclearance er under 30 ml/minutt med mindre konsentrasjonsbestemmelser kan utføres. Selv da skal doseringen reduseres til 1 dose pr. dag. Midlet bør heller ikke brukes ved uttalt leversvikt og i de første leveuker. Svangerskap regnes som en relativ kontraindikasjon, men midlet har vært ganske mye brukt under graviditeten uten at frekvensen av medfødte anomalier har vært større enn i komparable, ubehandlede materialer.

Dosering

Midlet markedsføres i Norge under navn av Bactrim «Roche» og Eusaprim «B. W. & Co.». I begge tilfelle lages det dels tabletter som inneholder 80 mg trimetoprim og 400 mg sulfametoxazol, dels *mite* tabletter (beregnet for barn) med et innhold av 20 mg trimetoprim og 100 mg sulfametoxazol. Begge produsenter markedsfører også en suspensjon som inneholder 800 mg trimetoprim og 4 g sulfametoxazol pr. 100 ml.

Standarddoseringen er 2 tabletter 2 ganger daglig, som i alvorlige tilfelle kan økes til 3 tabletter 2 ganger daglig og ved langvarig behandling reduseres til 1 tablett 2 ganger daglig. Hos barn reduseres dosene, og her kan man med fordel følge de retningslinjer som er anført i *Felleskatalogen*. Noen vesentlige avvikelser fra disse retningslinjer har ingen hensikt.

Sigv. Tschudi Madsen

Litteratur

1. Brit. J. Pharmacol. 1968, 33, 72–90.
2. J. clin. Path. 1968, 21, 202–209.
3. Postgrad. med. J. 1969 (suppl. 45), 71–76.
4. Dtsch. med. Wschr. 1971, 96, 823–829.
5. Scand. J. infect. Dis. 1970, 2, 205–209.
6. Drugs 1971, 1, 39.
7. Ibid. 1971, 1, 39–41.
8. Acta med. scand. 1972, 192, 483–492.
9. Drugs 1971, 1, 41–43.
10. Brit. J. vener. Dis. 1970, 46, 214–216.
11. Felleskatalog over farmasøytiske spesialpreparater registrert i Norge og et utvalg av apotekfremstilte legemidler, Oslo 1973, 72–73 og 240–242.

Oversikter:

- T. norske Lægeforen. 1972, 92, 265–269 og 274–277.
Drugs 1971, 1, 3–5.
Postgrad. med. J. 1969 (suppl. 45).

Nytt trafikkmedisinsk tidsskrift

International Association for Accident and Traffic Medicine presenterer med *Journal of Traffic Medicine (IAATM Newsletter)* sitt offisielle tidsskrift. Som for moderorganisasjonen er hensikten først og fremst å bringe informasjon om forebygging av trafikkuulykker, først og fremst fra området trafikkmedisin. Planen er å publisere både originalartikler og referater, forskningsresultater og bokanmeldelser. Kongresser vil bli omtalt, og redaktørene Rune Andreasson og Matts Haldin lover oss at man skal holdes orientert om utviklingen på området. Man har også planlagt spesialnumre som tar for seg spesielle områder innen trafikkmedisinen. Det første spesialnummeret utloves som et nummer viet førstehjelp ved veitrafikkulykker.

Tidsskriftet skal komme 4 ganger i året, og abonnementsprisen er US \$ 10.00 eller tilsvarende, som kan tegnes i Karlavägen 119, S-115 26, Stockholm, Sverige. K. Solheim

1. Ackerman, G. L. & Nolan, C. M.: Adrenocortical responsiveness after alternate-day corticosteroid therapy. *New Engl. J. Med.* 1968, 278, 405-409.
2. Brown, H. M., Storey, G. & George, W. H. S.: Beclomethasone dipropionate: A new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Brit. med. J.* 1972 (I), 585-590.
3. Clark, T. J. H.: Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients with asthma. *Lancet* 1972 (I), 1361-1364.
4. Cope, C. L.: Adrenal steroids and disease. 2nd ed. Pitman Medical Publishing Co., London 1972.
5. Frey, H.: Binyrebarkens funksjon under og etter langvarig behandling med kortikosteroider. *T. norske Lægeforen.* 1970, 90, 2025-2031.
6. Goodman, L. S. & Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. 4th ed. Macmillan Company, New York 1970, 1611-1642.
7. Grant, S. D., Forsham, P. H. & DiRaimondo, V. C.: Suppression of 17-hydroxycorticosteroids in plasma and urine by single and divided doses of triamcinolone. *New Engl. J. Med.* 1965, 273, 1115-1118.
8. Greaves, M. W. & McDonald-Gibson, W.: Inhibition of prostaglandin biosynthesis by corticosteroids. *Brit. med. J.* 1972 (II), 83-84.
9. Maunsell, K., Bruce Pearson, R. S. & Livingstone, J. L.: Long-term corticosteroid treatment of asthma. *Ibid.* 1968 (I), 661-665.

ANTIBIOTIKA VED LUNGEINFEKSJONER

Av AMUND GULSVIK

Fra Rikshospitalet, Lungeavdelingen, sjef: professor, dr. med. Trygve Wessel-Aas

T. norske Lægeforen. 1973, 93, 2414-2416.

Bruk av antibiotika krever kunnskap om sykdommens naturlige forløp, vurdering av pasientens tilstand og om mulig opplysninger om den aktuelle mikroorganisme og dens resistensforhold. Doseringen må være tilpasset kroppsvekten, lever- og nyrefunksjonen slik at man oppnår tilfredsstillende konsentrasjon av antibiotika i det infiserte vev. De bakterier som hyppigst forårsaker luftveis- og lungeinfeksjoner, er pneumokokker, Haemophilus influenzae, stafylokokker, streptokokker og Gram-negative bakterier. Mykoplasma pneumoniae og ornithose-virus lar seg også påvirke av antibiotika. Sopp- og protozoieinfeksjoner i lungene er sjeldne i vårt land.

Den aktuelle mikrobe kan påvises ved Gram-farving og/eller ved dyrkning av materiale fra blod, pleuravæske, lunge- eller trachealspirat. Tilblending av halsflora reduserer verdien av vanlig ekspektoratprøve, og i praksis har man derfor liten nytte av mikrobiologisk undersøkelse i første omgang. Hos hospitaliserte pasienter med lungeinfeksjon bør man foreta perkutan tracheal aspirasjon når det har avgjørende betydning å bringe infeksjon og resistensforhold på det rene. Pneumonier forårsaket av Mykoplasma pneumoniae, gir ofte positiv kuldeagglutinasjon i slutten av sykdommens første uke. En hurtig-test for påvisning av kuldeagglutinasjon i pasientens blod er utarbeidet av Garrow (7), og denne prøven kan utføres i pasientens hjem. Virologisk diagnostikk som bygger på isolering av virus eller påvisning av økt antistoff i serum, krever tid, og virologens svar kommer først i rekonvalesensfasen.

Akutte luftveisinfeksjoner

Ved akutte luftveisinfeksjoner hos voksne i Stockholm fant Fransén (4) som infeksjonsagens hos 29 % vi-

rus, 28 % bakterier, 4 % Mykoplasma pneumoniae og 1 % ornithosevirus. Hos en relativt stor gruppe av pasientene kunne man ikke påvise patogene mikroorganismer. Hos barn er det rapportert hyppigere forekomst av virus, og da i første rekke respiratorisk syncytialt (RS) virus, parainfluenzavirus type 1 og 3, adenovirus og influensavirus. De fleste virus forårsaker en relativt ufarlig og symptomfattig luftveisinfeksjon, som vertsorganismen overvinnes uten større problemer. En unntagelse er influensavirus som kan forårsake letale pneumonier hos disponerte individer, og som er lite tilgjengelig for medikamentell terapi. Amantadin, interferon, tiosemicarbazon og nukleosidanalogene idoxuridin og arabinosid er alle antivirale medikamenter med virkning *in vitro*, men etter kliniske, kontrollerte forsøk har de ikke hevdet seg som behandlingsmidler ved lungesykdommer.

Pneumoni

Hos ca. 600 hospitaliserte pasienter med pneumoni påviste Fransén (4) hos 45 % bakterier, 26 % virus, 22 % Mykoplasma pneumoniae og 6 % ornithosevirus. Av de bakterielle pneumoniene var ca. 60 % forårsaket av pneumokokker, 7 % av stafylokokker og 23 % av Gram-negative bakterier. Ved bakteriell pneumoni er fortsatt vårt minst toksiske antibiotikum, penicillin, å foretrekke. Man oppnår adekvat serumkonsentrasjon ved å gi 1,2 g fenoksymetylpenicillin (penicillin V) fordelt på 3 perorale doser. Ved alvorligere sykdomsbilder bør man hos voksne initialt gi benzympenicillin (penicillin G) 3,6 g fordelt på 4 injeksjoner. Behandlingen ved akutte bakterielle infeksjoner bør vare i minst 7 dager. Selv ved ukomplisert forløp vil man anbefale røntgenbilde av thorax et par uker etter at temperaturen er blitt normal.

Fra kurs nr. 279, Terapeutiske fremskritt, ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, 27.-28. august 1973

Ved penicillinallergi kan man benytte erytromycin, cefalosporiner og kombinasjonen trimetoprim med sulfametoksazol. Disse er imidlertid mindre effektive overfor pneumokokker enn penicillin.

Mykoplasma pneumoniae og ornithose-virus forekommer hos ca. 1/4 av alle pneumonier (4). Sykdommene opptrer ofte som små epidemier og er kjennetegnet ved relativt sparsomme lungesykdommer og lite fremtredende røntgenologiske lungeforandringer. Disse mikroorganismer er resistente overfor penicillin og cefalosporiner (6). Erytromycin synes å være det beste middel, og vanlig dose til voksne er 250-500 mg ganger 4 peroralt mellom måltidene. Det er blant våre minst toksiske antibiotika og har et spektrum som i tillegg til Mykoplasma pneumoniae omfatter de fleste Gram-positive bakterier.

Lungeabscess og pleuraempyem

De alvorlige pneumonier med og uten lungeabscess krever sykehusinnleggelse. I et pasientmateriale av 55 primære lungeabscesser fant Fifer og medarbeidere (2) gule stafylokokker, Gram-negative bakterier og anaerobe bakterier hos henholdsvis 29 %, 29 % og 21 % av pasientene. Finegold (3) hevder at mer enn 50 % er forårsaket av anaerobe bakterier. Disse gir stinkende puss, og det er ingen vekst på rutinekulturer. De aktuelle anaerobe bakterier er alle ømfintlige for kloramfenikol og, med unntagelse av Spherophorus, også for benzympenicillin.

Disponert for Gram-negative pneumonier er eldre personer som har en annen grunnsykdom som f. eks. alkoholisme, hjertesvikt, diabetes mellitus eller nyresykdom og eventuelt samtidig er under behandling med steroider, cytostatika eller antibiotika (8). Letaliteten er høy, spesielt ved pseudomonas, og skyldes i første rekke infeksjonssjokk og disseminert intravaskulær koagulasjon. Kombinasjonen gentamycin 3-5 mg pr. kg kroppsvekt fordelt over 4 injeksjoner og store doser benzympenicillin intravenøst virker synergistisk og har betydelig antibakteriell aktivitet mot de fleste Gram-negative staver. Pasientens nyrefunksjon og serumkonsentrasjonen av gentamycin bør kontrolleres for å unngå vestibularisskade. Hvis det er sannsynlig at pseudomonas er det etiologiske agens, må karbenicillin supplere den nevnte medikamentkombinasjon.

Stafylokokkpneumoni rammer fortrinnsvis pasienter i rekonvalesens etter thoraxoperasjon og som superinfeksjon ved influensaepidemier. Letaliteten er høy, opp til 20 % (8). Ved mistanke om stafylokokkpneumoni innledes behandlingen med benzympenicillin, 6 g intravenøst fordelt over 4 injeksjoner, samt penicillinase-resistent penicillin (meticillin) 6 til 8 g daglig intravenøst eller intramuskulært fordelt på 4 doser. Alternative midler er cefalosporiner, fucidin og lincomycin.

Ved empyem er antibiotikabehandlingen prinsipielt den samme som ved lungeabscess. Kirurgisk intervensjon med drenasje, lapisskyllinger og senere dekortikasjon er fortsatt aktuelt hos disse pasientene.

Kronisk bronkitt

Selv om infeksjon primært ikke er fremtredende som etiologisk faktor ved kronisk bronkitt, er det ikke tvil om at eksacerbasjoner og det videre forløp kan være preget av bakterielle infeksjoner. Dyreforsøk har vist at luftforurensning og spesielt tobakksrøk sammen med inhalasjon av bakterier eller virus forårsaker hyppigere og alvorligere lungeinfeksjoner. Hereditær mangel på alfa-1-antitrypsin forekommer hos en gruppe pasienter med emfysem, og det er sannsynlig at mangelen på denne antiproteasen har patogenetisk betydning. Ved infeksjon vil nemlig elastolytiske proteaser i fagocytene frigjøres og kunne destruere lungevev når alfa-1-antitrypsin ikke er til stede i tilstrekkelig konsentrasjon.

I det purulente ekspektorat hos pasienter med obstruktiv lungesykdom finner man hyppigst Haemophilus influenzae og pneumokokker. Klebsiella, proteus, coliforme basiller og pseudomonas opptrer gjerne etter antibiotikabehandling, og det kan være vanskelig å avgjøre om de har patogen betydning (9). Det bakteriologiske spekeret ved kronisk bronkitt er så stereotypt at man ifølge *British Medical Journal* (1) bare finner indikasjon for bakteriologisk undersøkelse av ekspektorat ved mistanke om stafylokokker og resistente stammer av de vanligvis normale sensitive grupper. Ved eksacerbasjon av kronisk bronkitt har man påvist fra 5 til 55 % virusinfeksjoner.

Den bakterielle superinfeksjon ved kronisk bronkitt forårsaker purulent ekspektorat. Pasientene får gjerne noe mer hoste, fremmedlyder i brystet og åndenød. Feber og leukocytose er vanligvis ikke til stede. Purulent utseende ekspektorat er ikke alltid tegn på infeksjon. Ved astmatisk bronkitt kan tilsynelatende purulens skyldes rikelig innhold av eosinofile granulocytter uten pyogene mikroorganismer.

Den gunstige effekten av antibiotika ved alvorlige eksacerbasjoner av kronisk bronkitt er vel dokumentert, og en stor, kontrollert undersøkelse med placebo har vist at bredspektret antibiotika også ved moderate eksacerbasjoner virker gunstig på ekspektoratmengden, ekspektoratets utseende, temperaturen, leukocytosen og almentilstanden (10). En måned etter at behandlingen ble seponert, var det imidlertid ingen forskjell mellom den behandlede og ubehandlede gruppen.

Sammenligning av ulike antibiotika ved behandling av purulent eksacerbasjon har ikke vist noen prinsipiell forskjell ved bruk av oksytetracyklin, doxicyklin, ampicillin, pivampicillin, kloramfenikol og kombinasjonen trimetoprim og sulfametoksazol (5). Hos meget alvorlig syke synes kloramfenikol å være mer fordelaktig enn ampicillin når det gjelder rask remisjon av feber og leukocytose. Kloramfenikol gir imidlertid hos 5 % av de behandlede en benmargsdepresjon, som riktignok i de fleste tilfelle er av temporær art. Det smalspekrede penicillin er klart mindre effektivt enn de bredspektrede antibiotika ved kronisk bronkitt. Vanligvis vil man foretrekke oksytetracyklin 250 mg ganger 4 i 10 døgn. Doxicyklin kan tas samtidig med måltidene og resorberes mer fullstendig fra tarmen, men faller langt dyrere. Ampicillin må anvendes i relativ høy dose, nemlig 4 g

fordelt på 4 dagsdoser de første 3 døgn, hvoretter dosen halveres. Ulempene er allergiske reaksjoner og tendensen til diaré ved de doser som er nødvendig når man tilstreber baktericid effekt. Kombinasjonen trimetoprim og sulfametoksazol kan antagelig sidestilles med ampicillin hva angår terapeutisk effektivitet, og det faller også noe rimeligere i pris.

Kontinuerlig tetracyklinbehandling ved kronisk bronkitt har i dobbelt blindforsøk vist en liten reduksjon i antall eksacerbasjoner og sykmeldingstid (5). Det økende antall tetracyklinresistente pneumokokker har imidlertid lagt en demper på den tidligere entusiasme for profylaktisk bruk i vinterhalvåret (1).

Det endelig beviset for at antibiotika på lang sikt er gunstig ved kronisk bronkitt mangler fortsatt. Respirasjonsfunksjonen reduseres gradvis enten man behandler med antibiotika eller ikke. Man må informere pasientene om sammenhengen mellom kronisk bronkitt, røyking og luftforurensning av annen art, og iallfall skal eksacerbasjon av obstruktiv luftveissykdom også behandles med andre midler enn antibiotika; fysioterapi, bronkolytika og eventuelt kortikosteroider kommer her i første rekke.

Konklusjon

Banale luftveisinfectionsjoner skal vanligvis ikke behandles med antibiotika i første omgang. Mer alvorlige infeksjoner i luftveiene eller lungene og eksacerbasjoner av kronisk obstruktiv bronkitt skal behandles med anti-

biotika som er effektive mot de vanlig forekommende bakterier. Ved komplikasjoner som abscessdannelser, empyem eller sepsis må behandlingen baseres på inngående bakteriologiske undersøkelser og resistensbestemmelser.

Litteratur

1. Editorial: Chemotherapy of bronchitis. Brit. med. J. 1970 (I), 125-126.
2. Fifer, W. R. et al.: Primary lung abscess. Analysis of therapy and results in 55 cases. Arch. intern. Med. 1961, 107, 100-112.
3. Finegold, S. M.: Necrotizing pneumonias and lung abscess. Pp. 339-350 i Hoeprich, P. D., ed. Infectious Diseases. Harper & Row Publisher Inc., New York, Evanston and London 1972.
4. Fransén, H.: Clinical and laboratory studies on the role of viruses, bacteria, mycoplasma pneumoniae, and bedsonia in acute respiratory illness. Scand. J. Infect. Dis. 1970, 2 (suppl. 1), 1-38.
5. Freeman, E.: The present status of antibiotics in the treatment of chronic bronchitis. Practitioner 1972, 209, 743-750.
6. Freundt, E. A.: Mykoplasmer. Medisinsk Årbok 1971, 14, 148-165.
7. Garrow, D. H.: A rapid test for the presence of increased cold agglutinins. Brit. med. J. 1958 (II), 206-208.
8. Laake, H.: Behandling av alvorlige infeksjoner før diagnosen foreligger. Medisinsk Årbok 1970, 13, 223-231.
9. May, J. R.: Chemotherapy of chronic bronchitis and allied disorders. 2nd ed. The English Universities Press Ltd., London 1972.
10. Pines, A. et al.: Antibiotic regimens in moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. Brit. J. Dis. Chest 1972, 66, 107-115.

TERAPI VED CANCER BRONCHIALIS

Av TOR TOFTE

Fra Rikshospitalet, Lungeavdelingen, sjef: professor, dr. med. Trygve Wessel-Aas

T. norske Lægeforen. 1973, 93, 2416-2418.

Kreft i lungene finner vi som 1) metastaser fra primærtumor annet sted i kroppen og 2) som den egentlige lungekreft som i praksis oppstår i bronchialtreet og altså er bronchialcancer.

Noe forenklet kan vi regne med 3 hovedtyper:

Plateepitelkarsinom eller epidermoid karsinom oppstår fra bronchialtreets sylinderepitel som ved «slitasje» (f. eks. røyking) er omdannet til plateepitel.

Adenokarsinom dannes fra kjertelepitel i bronchialslimhinnen.

Lite differensiert karsinom har også sitt opphav i bronchialslimhinnen, men er som navnet antyder så lite differensiert at det mikroskopisk ikke er mulig å henføre det til noen av de to foran anførte typer. En undergruppe av denne type er «småcellet anaplastisk karsinom»,

ofte kalt «oatcell» karsinom, som har spesielle biologiske egenskaper.

Ved bronchialcancer foreligger prinsipielt 3 behandlingsmetoder: 1) Thoracotomi med kirurgisk fjernelse av tumor, 2) strålebehandling og 3) cytostatisk behandling.

Selv om det er rapportert tilfelle av 5 års overlevelse etter strålebehandling, er det i praksis bare radikal kirurgisk behandling som gir pasienten sjanser til helbredelse. Stråler og cytostatika blir således palliative behandlingsmetoder som nyttes når pasienten ikke kan tilbys sjansen til radikal terapi.

Det første spørsmål man må ta standpunkt til, er således om pasienten er egnet for operativ behandling. Dette avhenger av alder, almentilstand, kardiopulmonal

Fra kurs nr. 279, Terapeutiske fremskrift, ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, 27.-28. august 1973