

## ANTIBIOTIKAPROFYLAKSE VED KIRURGISKE INNGREP

JOHAN N. BRUUN

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

T. norske Lægeforen, 1974, 94, 741—745.

Profylaktisk bruk av antibiotika har vært meget utbredt i kirurgien. Vissheten om at man har effektive midler mot infeksjoner har ført til at mange ikke er så nøye med å overholde tidligere anerkjente aseptiske og antiseptiske forholdsregler. Antibiotika og andre antibakterielle midler kan imidlertid ikke erstatte hygieniske forholdsregler mot spredning av bakterier, og disse midler kan heller ikke hindre den økte infeksjonsrisiko som en mangelfull kirurgisk teknikk kan medføre. Blant annet på grunn av faren for resistensutvikling hos bakteriene er det alment akseptert at antibiotikaprofylakse ikke er indisert ved alle kirurgiske inngrep hvor det er mulighet for infeksjon. Der er også enighet om at bruk av antibiotika kan være indisert ved enkelte kirurgiske inngrep, men når det gjelder i hvor stor utstrekning antibakteriell behandling og profylakse bør anvendes, er der stor meningsforskjell.

Enkelte mikrobiologer fordømmer all profylakse. Valigvis anses dog antibiotika som indisert hvis der i tilknytning til en operasjon har vært søl av f. eks. puss eller avføring i ellers rent vev. Mange vil si at det da ikke lenger er tale om profylakse, men om behandling av en foreliggende bakteriell infeksjon. Flere undersøkelser har imidlertid vist at selv i sår etter rene operasjoner vil det i mange, sannsynligvis i de fleste tilfelle, finnes adskillige bakterier (7). Det synes derfor mer rimelig å definere profylaktisk bruk av antibakterielle midler som bruk av disse midler i tilknytning til kirurgiske inngrep når der ikke er manifest *klinisk* infeksjon, i den hensikt å hindre at det utvikler seg en slik infeksjon.

Hensikten med profylaksen har ikke bare vært å hindre sårinfeksjoner, men også å hindre f. eks. postoperative lungeinfeksjoner og eventuelle andre infeksjøs komplikasjoner.

Tre former for antibiotikaprofylakse er vanlig, generell eller systemisk behandling, lokalbehandling av operasjonssåret under eller etter operasjonen og såkalt preoperativ tarmsterilisering.

### *Systemisk profylakse*

Infeksjonsfrekvensen hos antibiotikabehandlede og ikke antibiotikabehandlede pasienter har vært undersøkt av en rekke forfattere. Materialer på fra noen hundre til

over femten tusen operasjoner (19) har gitt infeksjonsfrekvenser som har vært over 3 ganger høyere i antibiotikagruppen enn i kontrollgruppen. Slike resultater har vært brukt til generell fordømmelse av all antibiotikaprofylakse. Det dreier seg imidlertid her om retrospektive undersøkelser som har omfattet en rekke forskjellige operasjonstyper, og hvor profylaksen har vært gitt mer eller mindre tilfeldig, ofte bare postoperativt og sannsynligvis først og fremst til pasienter med økt infeksjonsfare.

Burke (6) har i eksperimentelle undersøkelser vist at effekten av profylaktisk antibiotikabehandling er avhengig av at behandlingen starter innen 2–3 timer etter at den bakterielle infeksjon har skjedd, og effekten er best hvis antibiotika er til stede før infeksjonen. En eventuell antibiotikaprofylakse bør derfor startes under eller helst før operasjonen.

Tabell 1 oppsummerer resultatene av en rekke nyere undersøkelser som alle er lagt opp som kontrollerte forsøk med randomisering av pasientene mellom gruppene. En del av undersøkelsene er dobbelt blindundersøkelser.

Ved alle undersøkelsene i øvre del av tabell 1 er det kommet en betydelig reduksjon i infeksjonsfrekvensen hos de pasienter som har fått antibakteriell profylakse. Denne profylaksen startet før operasjonen ble påbegynt. Profylaksen fortsatte under operasjonen og eventuelt i kort tid etter at operasjonen var avsluttet. Ved enkelte undersøkelser ble antibiotikaprofylaksen også fortsatt noen dager postoperativt. Campbell brukte i sin undersøkelse 10 millioner IE penicillin hver annen time under operasjonen (8). Ved slike høye doser med penicillin fås en meget høy konsentrasjon i vevene under operasjonen, og penicillin vil da kunne drepe, ikke bare de bakterier som vanligvis er følsomme, men også de fleste Gram-negative staver og penicillinaseproduserende stafylokokker. Effekten mot disse mikrober er delvis avhengig av at bakterieantallet er lite i forhold til det som vil finnes ved en manifest klinisk infeksjon.

Ved undersøkelsene referert i nedre del av tabell 1 var det ikke mulig å påvise noen gunstig effekt av antibiotikaprofylakse. Tvert imot var infeksjonsfrekvensen ved disse undersøkelsene høyere i profylaksegruppen enn i kontrollgruppen. Ved de 2 første av disse undersøkelser

Tabell 1  
Kontrollerte undersøkelser over generell antibiotikaprofylakse

Forfattere	Operasjonstype	Antibiotikaprofylakse-gruppe		Kontrollgruppe			
		Antibiotikum	Tidspunkt	Antall pasienter	Infeksjonsfrekvens	Antall pasienter	Infeksjonsfrekvens
Ketcham & al., Surg. Gynec. Obstet. 1963, 117, 1—6	Diverse cancerkirurgi	Kloramfenikol	Pre-, per- og postoperativt	45	8,8 %	36	52,8 %
Bernhard & Cole (4)	Gastrointestinaltractus, galleveier, pancreas	Penicillin, methicillin og kloramfenikol	Pre-, per- og postoperativt	66	7,6 %	79	26,6 %
Campbell (8)	Diverse operasjoner	Penicillin	Pre- og peroperativt	67	9,0 %	78	16,7 %
Miller & al., S. Afr. J. Obstet. Gynaec. 1968, 6, 69—70	Keisersnitt	Ampicillin	Pre- og postoperativt	150	8,6 %	150	15,3 %
Polk & Lopez— Mayor (22)	Gastrointestinaltractus	Cefaloridin	Pre- og postoperativt	101	5,9 %	98	29,8 %
Brown & al., Antimicrob. Agents Chemother. 1969, 1970, 9, 421—423	Diverse operasjoner	Cefaloridin	Pre- og postoperativt	90	4,4 %	92	9,8 %
Fogelberg & al., J. Bone Jt Surg. 1970, 52, 95—98	Ortopediske	Penicillin	Pre-, per- og postoperativt	120	1,7 %	112	8,9 %
Hughes & al. (16)	Colon	Penicillin	Peroperativt	50	10,0 %	44	25,0 %
Barnes & al., Arch. Surg. 1959, 79, 190—196	Diverse operasjoner	Penicillin og streptomycin	Postoperativt	449	11,4 %	558	9,8 %
Schonholtz & al., J. Bone Jt Surg. 1962, 44A, 1548—1552	Ortopediske	Kloramfenikol	Postoperativt	172	6,4 %	159	3,8 %
Karl & al. (17)	Diverse operasjoner	Methicillin og kloramfenikol	Pre-, per- og postoperativt	65	18,5 %	70	12,9 %

ble antibiotikaprofylaksen startet postoperativt, og dette kan forklare den manglende effekt. Karl og medarbeidere (17) startet behandlingen 1–2 timer preoperativt, og den ble avsluttet like etter operasjonen. Størstedelen av infeksjonene ved denne undersøkelsen skyldtes Gram-negative staver. Følsomheten for kloramfenikol er ikke angitt i publikasjonen, men selv om disse skulle være følsomme kan den manglende effekt av profylaksen skyldes at det har vært anvendt et bakteriostatisk middel.

Konklusjonen må bli at profylaktisk bruk av antibiotika i tilknytning til kirurgiske inngrep kan redusere infeksjonsfrekvensen når det anvendte middel gis preoperativt og under operasjonen, og når dessuten de aktuelle bakterier er følsomme for det anvendte antibiotikum i den aktuelle konsentrasjon. Det anvendte antibiotikum bør sannsynligvis helst være bactericid. Ved sammenligning av forskjellige antibiotika har Bernard (3) funnet cefalotin mer effektivt enn penicillin, og Bloom (5) fant at kombinasjonen gentamycin/carbenicillin sannsynligvis var bedre enn ampicillin. Valget av antibiotikum må imidlertid delvis skje ut fra resistensforholdene for bakteriene på det enkelte sykehus.

Selv om disse undersøkelser viser effekt hos den en-

kelte pasient i undersøkelsesperioden, er det usikkert hvordan en slik profylakse vil virke på lang sikt. Det vil da være fare for utvikling av multiresistente mikrober. Denne fare og faren for spredning av resistente mikrober er imidlertid betydelig mindre når de antibakterielle midler brukes bare i kort tid før, under og eventuelt i første døgn etter operasjonen, enn ved den form for profylaktisk anvendelse som har vært vanlig tidligere hvor behandlingen ofte fortsatte i mange dager, eventuelt i opptil 1–2 uker. Antibiotikabehandling i flere dager forut for en operasjon må også unngås, da slik behandling medfører fare for kolonisering med resistente mikrober og dermed økt fare for infeksjon.

Generell eller systemisk antibiotikaprofylakse har også vært brukt mot lungekomplikasjoner etter kirurgiske inngrep. En rekke undersøkelser taler for at dette vanligvis ikke har noen hensikt (9). Pusteevner og fysikalsk behandling postoperativt er sannsynligvis av adskillig større betydning for å forebygge slike infeksjoner. Pasienter med f. eks. kronisk bronkitt vil imidlertid ha en sterkt økt infeksjonsrisiko, og det kan derfor hos disse være indisert med antibiotikabehandling f. eks. i forbindelse med thoraxoperasjoner og operasjoner i øvre

Tabell 2  
Kontrollerte undersøkelser over lokal antibiotikaprofylakse

Forfattere	Operasjonstype	Antibiotikaprofylakse-gruppe		Kontrollgruppe		
		Antibiotikum	Antall pasienter	Infeksjonsfrekvens	Antall pasienter	Infeksjonsfrekvens
Stoller, Brit. J. clin. Pract. 1965, 19, 687—688	Appendicitt	Neomycin, bacitracin og polymyxin B	47	12,8 %	37	27,0 %
Nash & Hugh (18)	Colon	Ampicillin	36	2,8 %	34	41,2 %
Nachamie & al., J. Amer. med. Ass. 1968, 204, 687—689	Ortopediske	Neomycin	219	5,1 %	247	4,4 %
Brockenbrough & Moylan, Amer. Surg. 1969, 35, 789—792	Intestinaltractus, galleveier, peritonitt	Kanamycin	124	9,7 %	116	19,8 %
Rickett & Jackson, Brit. med J. 1969 (IV), 206—207	Appendicitt	Ampicillin	64	3,1 %	66	24,2 %
Seidenstein & al., Surgery 1970, 68, 809—812	Ekstremitetsoperasjoner	Kanamycin	155	3,9 %	156	7,1 %
Mountain & Seal, Brit. J. clin. Pract. 1970, 24, 111—115	Appendicitt	Ampicillin	76	9,3 %	74	24,3 %
Jackson & al., Brit. J. Surg. 1971, 58, 565—566	Diverse operasjoner	Neomycin, bacitracin og polymyxin B	340	10,9 %	364	14,3 %

del av abdomen. Behandlingen bør i så fall dirigeres etter forutgående bakteriologisk undersøkelse og resistensbestemmelse av de bakterier som finnes i sputum (9).

#### Lokal profylakse

De gode resultater av generell profylakse startet preoperativt synes å bekrefte at det vesentlige ved profylaksen er å drepe bakteriene i såret under operasjonen (6). Foruten ved en systemisk behandling kan dette oppnås ved lokal anvendelse av antibakterielle midler i såret under operasjonen.

De hyppigst anvendte midler til dette formål er ampicillin, kanamycin, neomycin alene og neomycin i kombinasjon med bacitracin og polymyxin B. Midlene kan enten sprøytes inn i såret, sårene kan pudres eller de kan skylles med antibiotikaholdig oppløsning som da også delvis blir deponert i sårhulen.

Neomycin, bacitracin og polymyxin B i spray ble forsøkt i 2 større undersøkelser av Gibson i 1958 på en neurokirurgisk avdeling (12) og av Forbes i 1961 på en generell kirurgisk avdeling (11). Ved begge undersøkelser kom det en betydelig reduksjon i infeksjonsfrekvensen.

Tabell 2 viser resultatene av en del nyere undersøkelser som er lagt opp som kontrollerte forsøk med randomisering av pasientene. Bortsett fra i undersøkelsen av Nachamie og medarbeidere var det i alle undersøkelser en betydelig, og i de fleste tilfelle, signifikant lavere infeksjonsfrekvens i profylaksgruppen. De fleste av disse undersøkelsene omfatter potensielt infiserte eller infiserte operasjoner. Undersøkelsen av Nachamie og medarbeidere omfattet forskjellige ortopediske inngrep, også potensielt infiserte, og antibiotika-profylakse

ble brukt annen hver måned. Dette opplegget kan muligens kritiseres noe.

Alt i alt tyder disse undersøkelsene på at lokal profylakse med effektive antibiotika kan gi en signifikant og betydelig reduksjon i infeksjonsfrekvensen iallfall ved potensielt infiserte og infiserte operasjoner. Ved sammenligning av forskjellige antibiotika er ampicillin funnet signifikant bedre enn penicillin og sulfadiazin (26).

Det er selvsagt en forutsetning at de aktuelle mikrober er følsomme for det anvendte antibiotikum. Neomycin-resistente stafylokokker har fått en stadig større utbredelse, og det er flere ganger beskrevet epidemier med slike stafylokokker. Ved disse epidemiene har en uttalt bruk av neomycinholdige preparater blant annet til spraying av sår vært ansett som en sterkt medvirkende årsak til epidemien (1). Ved uttalt bruk av disse midler som spray eller pudder vil det spres adskillig neomycin også til luften hvilket kan påvirke bakteriefloraen, ikke bare i såret, men også andre steder på kroppen både hos den behandlede pasient og hos andre pasienter.

Lokalbehandling med ulike antibakterielle midler som ikke kommer i antibiotikagruppen, har også vært forsøkt med varierende resultat. Nyere undersøkelser med bruk av iodofor («povidone iodine») synes meget lovende, og det er mulig at dette kan erstatte bruk av bredspektrede antibiotika (13).

#### Ulemper ved antibiotikaprofylakse

På tross av at det med stor sikkerhet er vist at både generell og lokal behandling med antibakterielle kjemoterapeutika kan redusere den postoperative infeksjonsfrekvens, er det en rekke ulemper ved et stort forbruk av slike antibakterielle midler. Den viktigste ulempe er

utvikling av resistente sykehusstammer og økt fare for spredning av disse bakterier. Resistensutvikling og spredning av R-faktorer skjer lettere jo mer antibiotika det brukes. Sensitive bakterier utryddes, og bærerfrekvensen for resistente mikrober øker både hos pasienter og personale. Disse ulemper går hovedsakelig utover andre og fremtidige pasienter.

Antibiotikaprofylaksen kan også være mer direkte uheldig for den individuelle pasient. Organismens normale flora av apatogene eller lite patogene bakterier vil under vanlige forhold beskytte mot invasjon av andre bakterier utenfra. Ved antibiotikabehandling vil det være stor fare for at denne normale bakterieflora erstattes av antibiotikaresistente og eventuelt også mer virulente «sykehusmikrober». Disse bakteriene kan f. eks. slå seg ned i tarmkanalen, i nesen, i svelget eller på huden. Brukes det mye antibiotika på en avdeling, er faren for at et operasjonssår kan bli kontaminert med slike resistente bakterier, enten fra pasienten selv eller fra andre pasienter, meget stor, og en antibiotikaprofylakse vil da bare øke faren for infeksjon ved å undertrykke de mindre patogene bakterier tilhørende normalfloraen, mens de antibiotikaresistente sykehusstammer får bedre vekstbetingelser. Dette forhold illustreres godt av en undersøkelse av Price & Sleight (23) fra en neurokirurgisk intensiv avdeling, hvor en stor del av pasientene fikk infeksjoner med multiresistente klebsiellastammer. Epidemien stoppet først etter at all antibiotikaprofylakse og all antibiotikabehandling av infeksjoner ble forbudt.

Som ved all medikamentell behandling er der også ved bruk av antibiotika fare for allergiske og toksiske reaksjoner, og det har også vært hevdet at antibiotikabehandling kan hemme antistoffproduksjon og fagocytose.

#### Indikasjoner for systemisk eller lokal antibiotikaprofylakse

Ovennevnte ulemper gjør at man må foreta en avveining mellom de skader et stort antibiotikaforbruk medfører på kortere eller lengre sikt, og den mulige gevinst hos den enkelte pasient. Når infeksjonsfaren er liten og de eventuelle følger av en infeksjon er små, bør antibiotikaprofylakse ikke brukes. Det vil si at vanligvis bør slik profylakse ikke brukes ved rene og potensielt infiserte operasjoner hos pasienter med lav infeksjonsrisiko. Når infeksjonsfaren er stor og eventuelle følger av en infeksjon katastrofale eller meget alvorlige, vil det derimot kunne være indisert med antibiotikaprofylakse.

De viktigste indikasjonene for profylaktisk antibiotikabehandling er satt opp i tabell 3. Ved operasjon i infisert vev (punkt 1) kan det vel kanskje diskuteres om det er tale om en profylakse eller om en behandling, og det er vel liten uenighet om at egnede antibiotika bør brukes i disse tilfelle.

Antibiotikaprofylakse er også indisert ved en del potensielt infiserte operasjonssår, f. eks. ved åpne frakturer hvor en kompliserende osteomyelitt vil ha meget alvorlige konsekvenser for resultatet av behandlingen. Likeledes antas antibiotikaprofylakse å være indisert ved operativ behandling av andre større kontaminerte trau-

Tabell 3

#### Indikasjoner for antibiotikaprofylakse ved kirurgiske inngrep

1. Ved operasjoner i infisert vev
  - perforerte diverticulitter, cholecystitter, appendicitter
  - abscessdrainasje gjennom større område med friskt vev
  - hjerneabscess
  - tuberkulose
2. Ved en del potensielt infiserte operasjoner
  - åpne frakturer med kontaminasjon av såret
  - større traumatisk sår med utbredt vevskade
  - åpning av colon eller infiserte urin- eller galleveier (?)
  - sectio etter påbegynt fødsel (?)
3. Ved enkelte større rene operasjoner når faren for infeksjon er stor eller infeksjonsresistensen nedsatt
  - åpne hjerteroperasjoner
  - implantasjon av fremmedlegeme
  - defekt infeksjonsforsvar (hypogammaglobulinemi etc.)
  - cytostatika eller immunosuppressiv behandling
  - operasjoner i særlig dårlig vaskularisert vev

matiske sår (9). Det er ved tidligere refererte undersøkelser vist at antibiotikaprofylakse med sikkerhet reduserer infeksjonsfrekvensen ved colonoperasjoner (4, 16, 18, 22), og dette antas også å være tilfelle ved operasjon på potensielt infiserte urin- eller galleveier (4) og ved sectio etter at fødsel er startet (27). Hvis det ved slike operasjoner samtidig er andre faktorer som nedsetter motstandskraften mot infeksjon, vil der være indikasjon for antibiotikaprofylakse. Hos «good-risk»-pasienter hvor en infeksjon neppe vil være særlig alvorlig, er det rimelig at man er noe mer tilbakeholden med antibiotika ut fra «antibiotikapolitiske synsmåter».

Ved hjerteroperasjoner med innsettelse av klappепrotese foreligger det en del forsøk som taler for at en antibiotikaprofylakse kan være effektiv, og i slike tilfelle hvor en infeksjon vil være katastrofal og meget vanskelig å behandle, må profylakse ansees som indisert (10). På lignende premisser vil profylakse være indisert ved f. eks. større ortopediske inngrep med bruk av fremmedlegemer og ved operasjoner i særlig dårlig vaskularisert vev. Forholdene som operasjonen utføres under, vil her kunne ha betydning for indikasjonsstillingen. Bruk av såkalte sterilrom eller «laminar air flow» vil således antagelig kunne redusere behovet for antibiotikaprofylakse.

En systemisk eller generell behandling har den fordel at antibiotika finnes overalt i såret, og iallfall ved åpne hjerteroperasjoner og ved operasjoner hvor lokalt applisert antibiotikum vanskelig kommer til, bør man derfor anvende systemisk behandling. Lokal antibiotikabehandling har imidlertid den fordel at det ikke undertrykker den normale bakterieflora andre steder hos pasienten, og de foreliggende undersøkelser taler for at slik behandling kan være like effektiv.

#### Preoperativ tarmsterilisering

Tungt resorberbare sulfonamider og aminoglykosid-antibiotika som neomycin, kanamycin eller gentamycin har i stor utstrekning vært gitt preoperativt til pasienter hvor tarmkanalen, spesielt colon, skal åpnes. Midlene gis peroralt, og hensikten er å redusere bakteriemengden i tarmen og dermed kontaminasjonsfaren under operasjonen. Det foreligger en rekke undersøkelser over effek-

ten både på bakteriemengden og på infeksjonsfrekvensen. Ved flere av undersøkelsene foreligger det imidlertid ikke tilfredsstillende kontrollgrupper, og det er oftest ikke undersøkt skikkelig på anaerobe mikrober. Størstedelen av bakteriene i colon er anaerobe, og selv om de fleste postoperative infeksjoner skyldes aerobe bakterier, er det sannsynlig at anaerobe bakterier spiller en større rolle enn vanligvis antatt.

Ved undersøkelse over bakteriemengden etter preoperativ tarmsterilisering er det i gjentatte undersøkelser funnet et betydelig redusert bakterieantall i tarmkanalen. Neomycin-bacitracin, kanamycin og gentamycin er her mest effektivt (15, 20). Suppresjon av de følsomme bakterier medfører imidlertid økt fare for overvekst med resistente mikrober, særlig resistente stafylokokker og gjæringsopp (2, 15). Effekten på anaerobe bakterier er liten (20), og utstrakt bruk av neomycin eller kanamycin til preoperativ tarmsterilisering medfører økt fare for spredning av neomycinresistente stafylokokker. Diaré og alvorlige enterocolitter fremkalt av disse bakteriene har i noen undersøkelser vært meget hyppige (2). Ved andre sykehus har man imidlertid ikke kunnet påvise noen skadelig effekt ved bruk av disse preparater. Dette kan skyldes at det disse stedene ikke har forekommet neomycinresistente stafylokokker.

Herter & Slanetz (14) har i en større retrospektiv undersøkelse som omfattet 1 042 colonreseksjoner, ikke kunnet påvise noen sikker effekt av preoperativ tarmsterilisering, mens Polacek & Sanfelippo (21) i en undersøkelse over 270 colonreseksjoner fant høyere infeksjonsfrekvens blant dem som hadde fått preoperativ tarmsterilisering. Ved førstnevnte undersøkelse syntes imidlertid behandlingen å ha ført til en reduksjon i infeksjonsfrekvensen ved lave colonreseksjoner hvor anastomosen ble liggende extraperitonealt. I en kontrollert undersøkelse av Rosenberg og medarbeidere (24) over 128 colonoperasjoner ble det imidlertid funnet en signifikant reduksjon i infeksjonsfrekvensen hos dem som fikk preoperativ tarmsterilisering, mens andre kontrollerte undersøkelse ikke har vist noen signifikant reduksjon (2, 25).

Effekten av preoperativ tarmsterilisering må derfor ansees som usikker. Den mekaniske tømning av tarmen preoperativt er sannsynligvis mye viktigere enn den antibakterielle profylakse når det gjelder å redusere tarmfloraen (9). Når der forekommer neomycinresistente stafylokokker i sykehusmiljøet, medfører bruk av neomycin, kanamycin og lignende preparater økt fare for stafylokokkenterocolitter. Denne fare er mindre ved ftalysulfatiazol, men da er også effekten på bakteriefloraen tvilsom (20). Skal antibiotika anvendes ved colonkirurgi, er det sannsynligvis mer fornuftig å bruke dem lokalt i såret ved operasjonen eller som systemisk virkende midler like før og under en operasjon.

#### Litteratur

1. Alder, V. G. & Gillespie, W. A.: Influence of neomycin sprays on the spread of resistant staphylococci. *Lancet* 1967 (II), 1062—1063.
2. Altemeier, W. A., Hummel, R. P. & Hill, E. O.: Prevention of infection in colon surgery. *Arch. Surg.* 1966, 93, 226—233.

3. Bernard, H. R. et al.: Chemoprophylaxis of postoperative infection: Cephalothin versus penicillin G. *Arch. Surg.* 1969, 99, 388—390.
4. Bernard, H. R. & Cole, W. R.: The prophylaxis of surgical infection: The effect of prophylactic antimicrobial drugs on the incidence of infection following potentially contaminated operations. *Surgery* 1964, 56, 151—157.
5. Bloom, S. R.: Combined carbenicillin and gentamicin for prophylaxis of post-operative infection following major abdominal surgery. *Postgrad. med. J.* 1969, 45, 761—766.
6. Burke, J. F.: The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961, 50, 161—168.
7. Burke, J. F.: Preoperative antibiotics. *Surg. Clin. N. Amer.* 1963, 43, 665—676.
8. Campbell, P. C.: Large doses of penicillin in the prevention of surgical wound infection. *Lancet* 1965 (II), 805—810.
9. Ellis, H.: The place of antibiotics in surgical practice today. *Ann. roy. Coll. Surg. Engl.* 1969, 45, 162—173.
10. Finland, M.: Current problems in infective endocarditis. *Mod. Conc. cardiov. Dis.* 1972, 41, 53—58.
11. Forbes, G. B.: Staphylococcal infection of operation wounds with special reference to topical antibiotic prophylaxis. *Lancet* 1961 (II), 505—509.
12. Gibson, R. M.: Application of antibiotics (polybactrin) in surgical practice, using the aerosol technique. *Brit. med. J.* 1958 (I), 1326—1327.
13. Gilmore, O. A. J., Martin, T. D. M. & Fletcher, B. N.: Prevention of wound infection after appendectomy. *Lancet* 1973 (I), 220—222.
14. Herter, F. P. & Slanetz, C. A.: Influence of antibiotic preparation of the bowel on complications after colon resection. *Amer. J. Surg.* 1967, 113, 165—172.
15. Houghton, G. W.: The use of gentamicin for preoperative preparation of the large bowel. *Med. J. Aust.* 1968 (I), 796—799.
16. Hughes, E. S. R. et al.: Chemoprophylaxis in large bowel surgery. *Med. J. Aust.* 1970 (I), 305—308.
17. Karl, R. C. et al.: Prophylactic antimicrobial drugs in surgery. *New Engl. J. Med.* 1966, 275, 305—308.
18. Nash, A. G. & Hugh, T. B.: Topical ampicillin and wound infection in colon surgery. *Brit. med. J.* 1967 (I), 471—472.
19. National Research Council: Postoperative wound infections: The influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. *Ann. Surg.* 1964, 160 (suppl. 2), 1—192.
20. Nygaard, K., Ronglan, E. & Midtvedt, T.: Preoperative antibiotic treatment in surgery of the large intestine. *Acta chir. scand.* 1972, 138, 415—419.
21. Polacek, M. A. & Sanfelippo, P.: Oral antibiotic bowel preparation and complications in colon surgery. *Arch. Surg.* 1968, 97, 412—417.
22. Polk, H. C. & Lopez-Mayor, J. T.: Postoperative wound infection: A prospective study of determinant factors and prevention. *Surgery* 1969, 66, 97—103.
23. Price, D. J. E. & Sleight, J. D.: Control of infection due to Klebsiella aerogenes in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. *Lancet* 1970 (II), 1213—1215.
24. Rosenberg, I. L. et al.: The relative significance of preoperative mechanical bowel preparation, phthalysulphathiazole, and neomycin in the avoidance of sepsis after radical large-bowel surgery. *Brit. J. Surg.* 1970, 57, 389.
25. Rubbo, S. D. et al.: Role of preoperative chemoprophylaxis in bowel surgery. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* — 1965, pp. 649—658. American Society for Microbiology, Ann Arbor, Michigan 1966.
26. Stoker, T. A. M. & Ellis, H.: Wound antibiotics in gastrointestinal surgery. *Brit. J. Surg.* 1972, 59, 184—186.
27. Weissberg, S. M., Edwards, N. L. & O'Leary, J. A.: Prophylactic antibiotics in cesarean section. *Obstet. and Gynec.* 1971, 38, 290—293.

## Profylaktisk bruk av antibakterielle midler

Antibiotika er *ikke* universalmidler som hindrer at infeksjoner oppstår. Tvert imot kan antibiotika ved å utrydde kroppens normalflora legge veien åpen for infeksjoner med mer patogene og antibiotikaresistente mikrober. Antibiotika kan imidlertid hindre veksten av sensitive bakterier, og på spesielle veldefinerte indikasjoner kan profylaktisk bruk være indisert. Med profylaktisk bruk av antibiotika menes her bruk av antibiotika for å hindre at infeksjoner oppstår, når det ikke foreligger en manifest *klinisk* infeksjon.

Den største ulempe ved stort antibiotikaforbruk er økt fare for resistensutvikling og spredning av resistente mikrober. Denne fare er størst i sykehus på grunn av høyere frekvens av R-faktorer i sykehusmiljøet og de tallrike smittemuligheter som finnes der. Toksiske og allergiske reaksjoner forekommer også. Den øyeblikkelige individuelle gevinst må derfor avveies mot de alvorlige ulemper infeksjoner med resistente mikrober kan få for fremtidige pasienter. Antibiotikaprofylakse bør derfor bare brukes for å hindre alvorlige infeksjose komplikasjoner og når der er en rimelig sjanse for at profylaksen kan være effektiv.

Hvis profylakse finnes indisert, bør også varigheten av profylaksen være så kort som mulig. Baktericide midler er å foretrekke fremfor bakteriostatiske. Visse antibiotika, som f. eks. kanamycin, gentamycin og kloramfenikol, bør forbeholdes *behandling* av infeksjoner med resistente mikrober og derfor ikke brukes profylaktisk.

Profylaksen kan være generell (systemisk behandling) eller lokal ved applikasjon i sår, på hud eller på slimhinner. Ved lokalbehandling kommer i tillegg til antibiotika også andre antibakterielle midler, som klorheksidin, i betraktning. Ved lokalbehandling bør man foretrekke midler som ikke brukes systemisk. Det er også viktig å være oppmerksom på at resultatene av antibiotikaprofylakse på *en* avdeling ikke direkte kan anvendes på en annen avdeling, da det kan være betydelig forskjell både i resistensforhold og andre faktorer.

### Indikasjoner

#### Kirurgiske inngrep

Rutinemessig bruk av antibiotika ved kirurgiske inngrep er forkastelig. Bare unntaksvis kan profylakse være indisert (1). Ved rene operasjoner har antibiotikaprofylakse vanligvis ingen effekt. Et unntak danner *rene operasjoner med implantasjon av større fremmedlegemer*. Ved slike operasjoner vil relativt apatogene bakterier som finnes på huden og i luften på operasjonsstuen, kunne gi alvorlige infeksjoner. Disse infeksjoner kan til en viss grad unngås ved bruk av antibiotika. Profylakse ansees derfor indisert ved åpne hjerteoperasjoner og ved ortopediske inngrep med implantasjon av *store fremmedlegemer* (f. eks. hoftelddsprotese).

Ved operasjoner i *særlig dårlig vaskularisert vev* kan selv få bakterier fremkalle infeksjon. På grunn av faren for gassangren ansees derfor profylaktisk bruk av anti-

biotika berettiget ved f. eks. underekstremitetsamputasjon på grunn av sirkulasjonsforstyrrelser.

Kontrollerte kliniske forsøk har vist at bruk av antibiotika kan redusere infeksjonsfrekvensen ved kontaminerte og potensielt infiserte operasjoner. På grunn av ulempene ved utbredt antibiotikaprofylakse er profylaktisk bruk av antibiotika ved potensielt infiserte operasjoner bare indisert når det er *betydelig* fare for sårinfeksjon. Profylakse bør derfor ikke brukes ved f. eks. mindre colonoperasjoner, men bør overveies ved *kompliserte inngrep på colon* som f. eks. abdomino-perineale reseksjoner der faren for betydelig kontaminering med tarmbakterier er større. Operasjoner på *infiserte urin- og galleveier* indiserer også profylakse når sjansene for å få alvorlige infeksjoner som kan ødelegge operasjonsresultatet, er store. *Apne frakturer* med kontaminasjon av såret indiserer alltid antibiotikaprofylakse. Ved andre *traumatiske sår* er revisjon av såret det viktigste, og antibiotikaprofylakse er ikke indisert ved mindre skader. Ved utbredte bløtdelsskader er infeksjonsrisikoen større, og profylakse kan da være indisert. Pasienter med økt fare for endokarditt (klapfeil etc.) bør også få antibiotikaprofylakse i tilknytning til potensielt infiserte operasjoner (jfr. senere).

Grensen mellom profylakse og behandling med antibiotika i tilknytning til kirurgiske inngrep kan være vanskelig å trekke. Ved operasjoner i infisert vev, som f. eks. ved perforerte divertikulitter, cholecystitter og appendicitter, ved abscessdrenasje og ved operasjoner for tuberkulose, gis antibiotika ofte som et ledd i behandlingen. En av hovedfarene ved disse operasjoner er imidlertid spredning av infeksjonen til tidligere ikke infisert vev, og profylakse mot spredning av infeksjonen er i disse tilfelle en like viktig indikasjon for å gi antibiotika. Profylakse er ikke indisert ved incisjon av overflatiske bløtdelsabscesser.

Forutsetningen for effektiv profylakse er at den blir riktig gjennomført. Den skal være kortvarig, så faren for resistensutvikling blir minst mulig. Systemisk behandling bør anvendes når lokal applikasjon er vanskelig gjennomførbar eller vanskelig kan nå frem. Ved lokal profylakse deponeres antibiotika i såret under operasjonen. Fordelen ved denne behandlingsform er at den i lav grad influerer på den øvrige bakterieflora.

Både generell og lokal antibiotikaprofylakse virker nesten utelukkende på de infeksjoner som oppstår på grunn av bakteriell kontaminasjon av operasjonsfeltet under operasjonen. Ved systemisk profylakse er effekten størst når behandlingen startes preoperativt, slik at antibiotika er til stede i operasjonssåret når kontamineringen oppstår. De anvendte antibiotika må være effektive mot de bakterier man ønsker å beskytte seg mot, og det må derfor tas hensyn til bakterienes resistensforhold på avdelingen ved valg av middel. Profylaksen bør ikke fortsette ut over operasjonsdagen eller eventuelt første postoperative døgn.

Såfremt mulig anvendes penicilliner og cefalosporiner. Penicillin G i milliondoser vil, når bakteriemengden er liten, som ved profylakse, også være effektivt mot Gram-negative staver (2). Doseringsforslag: 5 millioner

IE penicillin G eller 1 g cefalotin intravenøst ved operasjonenes begynnelse og deretter gjentatt hver annen time under operasjonen. Ved åpne hjerteroperasjoner og implantasjon av større fremmedlegemer bør man i tillegg gi meticillin på grunn av faren for infeksjon med penicillinaseresistente stafylokokker.

Lokal profylakse er mest aktuelt ved abdominaloperasjoner og større traumatiske sår. Deponering av  $1/2$ -1 g ampicillin eller 1 g kanamycin (oppløst i saltvann) i såret har vært brukt med godt resultat.

Bruk av antibiotika til preoperativ «tarmsterilisering» er omdiskutert. Slik bruk medfører imidlertid betydelig fare for spredning av resistente mikrober, og bør unngås.

#### Brannskader

Nyere undersøkelser synes å vise at systemisk antibiotikaprofylakse gir høyst en marginal gevinst ved brannskader. Lokal profylakse for å hindre kolonisering av brannsårene og redusere bakteriemengden er imidlertid indisert (3, 4). Sølvnitratopløsning ( $1/2$  %) applisert på kompresser, hører til de mest effektive lokale midler og bør foretrekkes fremfor antibiotika. Sulfamylonkrem (10 %) og sølvsulfadiazinkrem (1 %) penetrerer bedre i allerede infiserte skorper, men disse preparater medfører større fare for allergiske reaksjoner, og de er foreløpig heller ikke registrert i Norge. Karbenicillin og gentamycin skal ikke brukes til lokalbehandling på grunn av faren for utvikling av resistente stammer (3). Gentamycin kan også gi alvorlige toksiske bivirkninger.

#### Urinveisinfeksjoner

Systemisk profylakse er ikke indisert hverken ved enkeltkateterisering, cystoskopier eller ved inneliggende katetre (5, 6). Ved kateterisering anbefales lokal profylakse, f. eks. i form av klorheksidin tilsatt glidemidler (Citanestgel) (7). Klorheksidin vil drepe bakteriene i ytre del av urethra og nedsette infeksjonsfrekvensen, samtidig som det ikke medfører fare for spredning av resistente stammer.

Ved inneliggende katetre er den viktigste profylakse bruk av et lukket drenasjesystem som ikke infiseres ved tømming av urinen. Systemisk antibiotikaprofylakse vil bare øke faren for infeksjoner med resistente stammer. Behandling er heller ikke indisert så lenge en infeksjon ikke gir symptomer. Skylling av blære og kateter med 0,25 % eddiksyre eller 0,02-0,05 % klorheksidin kan imidlertid nedsette infeksjonsfrekvensen uten større fare for spredning av resistente stammer (1, 5, 6).

Infeksjon av blæren ved inneliggende katetre kan foruten via lumen også skje langs utsiden av kateteret. Dette er vanlig hos kvinner, men forekommer også hos menn. Infeksjonen skjer da med bakterier som koloniserer urethralåpningen. Daglig rengjøring av området rundt urethralåpningen, og applikasjon av antibakterielle midler (f. eks. klorheksidin) i salve eller oppløsning, kan motvirke dette (5, 8).

Hypig residiverende urinveisinfeksjoner hos kvinner

kan i stor utstrekning hindres ved profylaktisk bruk av nitrofurantoin 50 mg om kvelden. Faren for spredning av resistente mikrober ved slik profylakse er liten (9).

#### Epidemisk diaré hos spedbarn og småbarn

Ved epidemisk diaré hos spedbarn er dietetisk behandling, spesielt væsketerapi, det viktigste, og antibiotikabehandling eller profylakse er vanligvis ikke indisert (1).

Under enkelte epidemier kan sykdomsbildet være spesielt alvorlig og smittefaren særlig stor. Når slike epidemier opptrer i barneinstitusjoner og på pediatrike avdelinger, og de dessuten er fremkalt av enteropatoogene *E. coli*-stammer, kan det være indisert å anvende antibiotikaprofylakse for å stoppe epidemien (3, 10). Samtidig må imidlertid den angrepne avdeling lukkes for nyinnleggelse og generelle hygieniske tiltak innføres. Hvis det er praktisk gjennomførlig, bør alle barna i avdelingen undersøkes med gjentatte prøver, og de som er infisert, behandles. Hvis dette ikke er mulig, kan det bli aktuelt å behandle kontaktene til angrepne barn. De fleste stammer er følsomme for colistin, som gis i doser på 100 000-150 000 IE/kg daglig *per os*.

#### Endokardittprofylakse

Det er alment anerkjent at antibiotikaprofylakse skal gis til pasienter med økt risiko for utvikling av endokarditt når disse utsettes for prosedyrer som kan gi bakteriemi. Det foreligger imidlertid ikke kontrollerte forsøk som beviser effekten av slik profylakse (11).

Profylakse antas indisert ved kongenitte hjertefeil, ervervede klappfeil, tidligere endokarditt og ved innlagt permanent pacemaker, samt hos pasienter som er operert for klappfeil (11, 12).

Antibiotikaprofylakse skal ifølge American Heart Association anvendes hos disse pasienter under følgende forhold (11, 12):

Tannuttrekning og andre «tannprosedyrer» som medfører blødning.

Instrumentering i øvre respirasjonsveier (bronchoskopi), urogenitaltractus (cystoskopi, kateterisering) og gastrointestinaltractus (sigmoideoskopi o. l.).

Operative inngrep i øvre respirasjonsveier, urogenitaltractus og gastrointestinaltractus.

Ved tannekstraksjon og ved operative inngrep og instrumentering i respirasjonstractus anbefales penicillin. For prosedyrer som omfatter urogenitaltractus og gastrointestinaltractus, anbefaler American Heart Association kombinasjonen penicillin/streptomycin (12), men ampicillin skulle være like effektivt og bør derfor foretrekkes. Antibiotikaprofylaksen anbefales startet 1 time før inngrepet og fortsettes i 2 dager etter avsluttet behandling.

#### Andre indremedisinske indikasjoner

Effekten av penicillinprofylakse mot residiv av febris rheumatica er vel dokumentert. Pasientene bør stå kontinuerlig på penicillinprofylakse i minst 3 år etter at de har gjennomgått febris rheumatica (13, 14). Amerikans-

ke undersøkelser har vist at månedlig intramuskulær injeksjon av benzatinpenicillin er bedre enn peroral profylakse (15). Årsaken er antagelig blant annet at pasienter på peroral profylakse lett glemmer å ta tablettene. Den perorale profylakse medfører imidlertid mindre ulemper for pasientene, og frekvensen av alvorlige bivirkninger er lavere.

Ved akutt glomerulonefritt synes det ikke å være indikasjon for langvarig profylakse, blant annet fordi få streptokokkstammer er nefritogene (6).

Behandling med immunosuppressiva og cytostatika indiserer ikke antibiotikaprofylakse. Et unntak danner pasienter med tidligere tuberkulose, som bør settes på tuberkulostatika (3). Feber hos f. eks. leukemipasienter på massiv cytostatikabehandling betyr imidlertid oftest infeksjon, og antibiotikabehandling bør da hos disse pasienter startes så snart som mulig. Før behandlingen starter, må man ha sikret seg adekvate prøver fra blod, urin, luftveier og eventuelle infiserte sår (16).

Undersøkelser over effekten av antibiotikaprofylakse hos komatøse pasienter (17, 18) og pasienter med hjertesvikt (19) har vist at slik profylakse ikke har noen effekt. Antibiotikaprofylakse er heller ikke indisert ved akutte øvre luftveisinfeksjoner eller bronkitt.

Ved leverkoma ansees neomycin *per os* indisert for å redusere tarmfloraen og dannelsen av toksiske produkter.

Spredningen av sulfonamidfølsomme meningokokker kan motvirkes ved profylaktisk sulfonamidbehandling av kontakter til pasienter med meningokokkinfeksjon. Økende forekomst av sulfonamidresistente meningokokker har imidlertid gjort slik profylakse verdiløs (20). Selv om penicillin er effektivt mot meningokokkinfeksjon, har det vist seg ineffektivt mot bærertilstanden (20).

Som konklusjon må det nok en gang poengteres at antibiotikaprofylakse bare må anvendes på strenge kriterier, og den kan aldri erstatte gode hygieniske forholdsregler.

Johan N. Bruun

#### Litteratur

1. Geddes, A. M. & Williams, J. D., eds.: Current antibiotic therapy. Churchill Livingstone, Edinburgh 1973.
2. Lancet 1965 (II), 805-810.
3. Proceedings of the international conference on nosocomial infections. Center for Disease Control, August 3-6, 1970. American Hospital Association, Chicago 1971, 306-317.
4. T. norske Lægeforen. 1973, 93, 471-472.
5. J. Urol. 1971, 105, 295-300.
6. Postgrad. Med. 1972, 51, No. 1, 105-109.
7. Nord. Med. 1968, 79, 751-753.
8. Ann. intern. Med. 1964, 60, 903-914.
9. Lancet 1971 (II), 1112-1114.
10. Lancet 1969 (I), 1122-1123.
11. Modern Conc. cardiov. Dis. 1972, 41, 53-58.
12. J. Amer. dent. Ass. 1972, 85, 1377-1379.
13. Circulation 1971, 43, 983-988.
14. J. Amer. med. Ass. 1966, 197, 949-952.
15. New Engl. J. Med. 1971, 285, 641-647.
16. Läkartidn. 1972, 69, 4395-4398.
17. Nord. Med. 1968, 80, 1618-1621.
18. New Engl. J. Med. 1957, 257, 1001-1009.
19. New Engl. J. Med. 1959, 260, 565-575.
20. Scand. J. Infect. Dis. 1970, 2, 111-116.

#### Spersadex og Spersadex med kloramfenikol øyedråper

Av Institutt for Farmakoterapi er undertegnede bedt om å kommentere disse nylig registrerte øyedråper:

Spersadex inneholder dexametason 0,1 % og er således hva virksomt stoff angår identisk med Decadron «MSD» og Isopto-Maxidex «Alcon». Disse preparater representerer markedets mest potente kortikosteroidholdige øyedråper. De er meget effektive og applikeres inntil 8 ganger daglig ved akutt iridocyklitt, uveitt, skleritt og episkleritt. I indikasjonslisten for Spersadex er også angitt dype keratitter og visse overflatiske keratitter og konjunktivitter som er allergisk betinget. Vanligvis kommer man dog til målet med et mindre potent steroid ved sistnevnte indikasjoner, hvilket må ansees som en fordel, da Spersadex har en del bivirkninger. Mest fryktet er kortisonglaukomet, som hos disponerte individer kan utvikle seg i løpet av få dager til uker etter at behandlingen ble startet. Ved bruk av Spersadex må derfor øyetrykket stadig kontrolleres. Hvis dette neglisjeres, kan pasienten bli varig blind som følge av behandlingen. Faren for utvikling av grå stær ansees minimal ved lokal applikasjon av steroider, selv om man ikke helt kan se bort fra den.

Kontraindikasjonene omfatter praktisk talt alle overflatiske keratitter og konjunktivitter, hvorav keratitis dendritica er den viktigste. Ved denne tilstand finnes Herpes simplex-virus i corneaeplet, som i det affiserte området danner et grenformet infiltrat som tar farve med fluorescein. Sensibiliteten er nedsatt, hvorfor pasienten ofte bare merker moderate plager fra øyet. Denne tilstand er så vanlig og alvorlig at kortikosteroidholdige øyedråper, inkludert Spersadex, ikke må forskrives før man har undersøkt pasientens øye i spaltelampe eller farvet med fluorescein. Det er derfor klokt å overlate til oftalmolog å instituere behandling med dette medikament.

Spersadex med kloramfenikol er en kjærkommen tilvekst til våre blandingspreparater av steroider og antibiotika, idet kloramfenikol er valgt som antibiotikum. Dette preparat kommer på linje med, eller kanskje endog foran Maxitrol «Alcon», hvor antibiotikafraksjonen blant annet utgjøres av neomycin, som angivelig lettere vil kunne medføre allergisering. Iallfall foretrekkes det fremfor Sofradex «Roussel», som tidligere var et ypperlig preparat. Etter at konserveringsmidlet nylig ble skiftet ut, gir Sofradex ved inndrypning nå så sterk svie at mange av pasientene har vondt for å gjennomføre behandlingen.

Indikasjonene for bruk av Spersadex med kloramfenikol utgjøres av de tilstander hvor man trenger en antibiotikumprofylakse, samtidig som man har behov for et potent steroid. Dette er særlig aktuelt i den postoperative fase. Hornhinnetransplantasjoner, amotio retinae-, katarakt- og glaukomoperasjoner samt øyeskader, danner hovedtyngden av indikasjonsområdet. Ved zoster oftalmicus-iridocyklitt kan man også ha god nytte av dette medikament. Det må derimot aldri benyttes ved herpes simplex-keratitt (= keratitis dendritica), andre over-

tuasjonen og den tilstrekkelige veiledning fra dem som satt inne med viten.

Det er viktig at disse problemer ikke tilhører bare en enkelt kategori sykehus. De tilhører i høy grad også de vanlige kirurgiske avdelinger. Man kan eksempelvis peke på en kreftform som nå diagnostiseres i stadig økende antall, *cancer pancreatis*, som vist i tabell 1.<sup>5</sup>

For det foreliggende problem er det likegyldig om økningen skyldes bedret diagnostikk eller hyppigere utvikling av denne kreftform. Det som er viktig er at den betyr et hurtig økende terapiproblem. Det ville være av stor interesse å få vite hvilken behandling disse pasientene får i dag, og hva som kan bys dem.

Den ultimate kreftbehandling er i dag åpenbart ikke tilfredsstillende, til tross for det gode arbeid som ytes fra mange hold. Hvilke er botemidlene?

*På kort sikt* kan man ta et viktig skritt. De som er mest kyndige, bør snarest stille sin viten og sin erfaring til disposisjon for de mange som åpenbart ikke er tilstrekkelig orienterte. Det er ikke tale om en lettvinnt kur, men om de riktige prinsipper og om samarbeid.

*På lang sikt* vil et viktig skritt være å spre kreftbehandlingen i høyere grad enn tilfellet er i dag, først og fremst ved en styrkelse av universitetsklinikkene og Trondheim sykehus, slik som det alltid har vært forutsetningen – på papiret – tiltrådt av alle sakkyndige fra året 1932 og til i dag og akseptert av våre helsemyndigheter, men ennå urealisert.

Leiv Kreyberg

<sup>5</sup> Cancer Registration in Norway, 1973

## ANTIBIOTIKA OG KJEMOTERAPI I ALMENPRAKSIS

I dette nummer av «Tidsskriftet» publiseres resultatet av en undersøkelse foretatt av en gruppe på 24 almenpraktikere angående forbruk og bivirkninger av antibiotika og kjemoterapeutika<sup>1</sup>. Undersøkelser med en rekke registrerende leger vil alltid ha sine svakheter, uansett opplegg og på hvilket plan de foregår. Ofte vil slike undersøkelser imidlertid være hensiktsmessige eller nødvendige for å få samlet et tilstrekkelig stort antall pasienter. Å få almenpraktikere engasjert i undersøkelser av denne art vil være av stor betydning, fordi vi bare på denne måten kan holde oss i kontakt med denne gruppes aktivitet og erfaringer.

<sup>1</sup> T. norske Lægeforen. 1974, 94, 777–782.

Undersøkelsen viser at man med et beskjedent opplegg kan skaffe seg en allsidig og lærerik oversikt over emner av sentral betydning. Samtidig må det være tilfredsstillende for de almenpraktikere som deltar i slike undersøkelser, å være vitne til at de med en ikke altfor tidsrøvende innsats kan være med å fremskaffe erfaringer som vi kan bygge videre på. Vi har derfor grunn til å være takknemlig både overfor dem som har ledet dette arbeid og de deltagende leger. Resultatene frister absolutt til at man følger opp med lignende undersøkelser på andre områder. Også utprøving av nye medikamenter i almenpraksis er en oppgave som man til dels har gjort gode erfaringer med i andre land. Selv om slike undersøkelser ofte vil være beheftet med betydelige svakheter, vil de undertiden være den mest adekvate måte for undersøkelser av virkninger overfor ikke altfor alvorlige sykdommer og symptomer.

Som det fremgår av artikkelen, må man også når det gjelder de foreliggende resultater ta en rekke reservasjoner. Vi skal stort sett ikke komme nærmere inn på disse her, men kun fremheve visse forhold som bør kunne være av spesiell interesse.

Undersøkelsen tok opprinnelig sikte på å skaffe seg rede på hyppigheten av bivirkninger og komplikasjoner ved anvendelse av de aktuelle legemidler i almenpraksis. Samtidig forelå også muligheten for å få inntrykk av andre sider ved bruk av antibiotika og kjemoterapeutika. Det dreier seg om en korttidsundersøkelse, og materialet er forholdsvis lite og vil således ikke gi opplysninger om de mer sjeldne og ofte alvorligere komplikasjoner. Men det var heller ikke hensikten.

Enkelte vil i denne undersøkelsen savne visse detaljer når det gjelder enkelte sjeldnere anvendte medikamenter. Det skulle være mulig å supplere denne undersøkelsen med en mer langvarig «monitoring» for disse medikamenters vedkommende.

Det som aller først faller i øynene, er aldersfordelingen ved bruk av disse legemidler, dvs. det forholdsvis meget store forbruk i den tidlige barnealder med jevnt avtagende forskrivning til pasienter med økende alder, bortsett fra aldersgruppen 10–14 år. Man vil spontant undre seg over om dette gjenspeiler et reelt behov eller om andre faktorer skjuler seg bak en del av denne påfallende kurven. Pediatre med spesialerfaring burde sannsynligvis gi visse råd når det gjelder å redusere forbruket i barnealderen. Ellers kan man spørre seg om det markerte fall som foreligger i voksen alder skyldes at pasientene selv har fått mer erfaring, sjeldnere søker leger for infeksjoner eller etter hvert blir mer motvillige innstilt til bruk av antibakterielle midler. Det er teoretiske overveielser som kunne trenge en kommentar fra praktisk hold.

Ellers er det overraskende at sulfonamider med langtidsvirkning som gruppe fremdeles er de mest forskrevne preparater. Som man alltid har visst, fremgår det også av denne undersøkelsen at allergi forekommer forholdsvis hyppig ved bruk av sulfonamider. Preparater med en langvarig eliminasjon kan derfor gi alvorlige komplikasjoner i enkelte, riktignok sjeldne tilfelle. Tendensen går nå i retning av bruk av sulfonamider med kort eller midlere virkningstid, selv om disse ikke er så praktiske å anvende for pasientene, se for øvrig «Terapisalten»<sup>2</sup>. At tetracykliner hyppig gir dyspepsi og diaré, er jo et kjent faktum. Undersøkelsen er ikke omfattende nok til å fortelle oss noe om et middel som doksycyklin (Vibramycin), som absorberes hurtig og mer fullstendig, skiller seg ut fra de øvrige i så måte, noe som fremgår av andre undersøkelser. Derimot er det forbausende at fenoksymetylpenicillin gir diaré like hyppig som tetracyklinene. Det er noe man ikke ville ventet ut fra den vanlige omtale av dette medikament og kjennskap til dets antibiotiske virkning. Den mulighet foreligger at man med de relativt store doser som nå anvendes, får en bredspektret virkning på tarmfloraen. Om dette kan ha noe med formuleringen av de mest anvendte medikamenter å gjøre, skal være usagt.

Undersøkelsen kan ikke fortelle oss noe om de almensymptomer som publikum ofte klager over i forbindelse med bruk av antibiotika, skyldes selve sykdommen eller behandlingen. Man kan ikke se bort fra at en kraftig baktericid virkning med hurtig henfall av bakterier vil kunne fremkalle almensymptomer ved innledningen av behandlingen. Dette burde da særlig gjelde virkende baktericide midler. Det er forbausende at fenoksymetylpenicillin og de mer toksiske sulfonamider gir almensymptomer i omtrent tilsvarende grad. Påfallende er det at almensymptomene slår særlig kraftig ut for tetracyklinenes vedkommende. Det er et fenomen som man ikke tidligere har sett omtalt, og som vel neppe beror på rene tilfeldigheter. Dertil blir man overrasket over at tetracyklinene i denne undersøkelsen faktisk har gitt allergiske symptomer hyppigere enn fenoksymetylpenicillin.

Når det gjelder valg av preparater, er det tydelig at tilbud ikke vil si det samme som forbruk, idet bare 29 av 99 forekommende preparater på markedet er blitt anvendt av de 24 deltagende leger. At hver lege forskrev gjennomsnittlig 7 forskjellige preparater, viser også at det ikke er uoverkommelig å

holde seg å jour innen et passende antall preparater i denne gruppen. Variasjon i antall brukte preparater fra 2 til 13 viser tydelig at det neppe kan foreligge en helt rasjonell innstilling til medikamentene selv innen denne utvalgte gruppen av leger.

Det er tydelig at informasjonen mot et for liberalt forbruk av ampicillin har slått an til tross for en solid reklame for bruk av preparater som inneholder dette penicillin. Injeksjon av benzylpenicillin er også helt for utadgående blant de deltagende leger, og med det har man altså redusert faren for alvorlige allergiske reaksjoner.

At den gjennomsnittlige forskrivningshyppighet av antibiotika/kjemoterapeutika varierer fra 2,4 % til 11,0 % blant de samme leger, peker også i den retning at variasjonene mellom en restriktiv og liberal innstilling på dette området er større enn man skulle tro. Man skulle tro at et rasjonelt forbruk skulle tendere mot gjennomsnittsprosenten 6,7 i en vanlig ikke særpreget almenpraksis. Under ideelle forhold, som vanligvis ikke eksisterer, med lett adgang til bakteriologisk service, skulle vel prosenten kunne bringes enda lenger ned.

Det er påfallende at hele 14,0 % av pasientene ikke møtte til kontroll selv ved denne undersøkelsen, hvor de var blitt forklart hensikten og anmodet spesielt om å komme igjen. Dette viser blant annet at det fremdeles er et stort sprang mellom det som kan oppnås i praksis og ideelle krav. Dette skyldes mange forhold, men blant annet en manglende generell informasjon om medikamenter, slik at de råd pasientene får fra legene ikke blir tatt tilstrekkelig høytidelig. Her er det meget som kan gjøres, og det vil være nødvendig å benytte seg av «gjentagelsens hemmelighet» og forskjellige andre pedagogiske prinsipper. Det er imidlertid virksomhet som ikke blir særlig høyt vurdert innen legestanden, men her kunne også vel utdannede farmasøyter være oss til god hjelp.

Skriftlig informasjon som følger med medikamenter, er anbefalt av Sosialstyrelsen i Sverige, noe undertegnede også tidligere har gått inn for<sup>3</sup>. Sentralstyret i Den norske lægeforening har imidlertid nylig tatt avstand fra en slik direkte skriftlig informasjon til pasientene sammen med utlevering av legemidlene. Når man fra svensk side får utarbeidet sitt opplegg, vil det være ønskelig med en bredere debatt om dette emnet, som sikkert også vil interessere den nye Legemiddelkontroll.

*Knut Næss*

<sup>2</sup> T. norske Lægeforen. 1973, 93, 2252—2255

<sup>3</sup> Nord. Med. 1972, 87, 78—80

- Før et poliklinisk inngrep i narkose må pasientene så vel muntlig som skriftlig orienteres om de forsiktighetsregler som bør tas.
- Til tross for en høy frekvens av plager etter anestesi, er propanidid godt egnet til polikliniske narkoser, fordi pasientene våkner raskere enn etter andre intravenøse anestesimidler.

## PIVAMPICILLINBEHANDLING AV INFEKSJONER I URINVEIER OG GENITALIA HOS GYNEKOLOGISKE PASIENTER

### Klinisk vurdering

ODD JORDHEIM

Drammen sykehus, Gynekologisk-obstetrisk avdeling, sjef: overlege K. Hoftun Knutsen

T. norske Lægeforen. 1974, 94, 1390-1392.

Pivampicillin (Pondocillin) har vært på markedet til klinisk bruk de siste par år. Absorpsjonen av ampicillin fra tarmkanalen er ufullstendig, og man har derfor forsøkt å finne frem til derivater som kunne gi en økt konsentrasjon. I pivampicillin har det lyktes å finne en slik forbindelse, og den utgjøres av hydrokloridet av pivaloyloksymetyleren av ampicillin. Dette stoff absorberes fullstendig fra tarmkanalen og spaltes under frigjøring av ampicillin. En rekke undersøkelser har vist at man oppnår betydelig høyere konsentrasjoner enn med vanlig ampicillin (4-7, 9).

Forsøk viser at man med peroral tilførsel av pivampicillinklorid oppnår ampicillinkonsentrasjoner i blodet som ligger opptil 3 ganger høyere enn med ekvivalente mengder ampicillin. Denne forskjell beror muligens på at pivampicillin er mindre bipolarert som følge av at ampicillinmolekylets karbonylgruppe er forestret. I urinen kan gjenfinnes ca. 70 % av den peroralt tilførte pivampicillin, mens det etter en tilsvarende dose ampicillin gjenfinnes bare 30 % (7).

Hos friske forsøkspersoner oppnådde man etter tilførsel av 125 mg pivampicillinklorid samme serumkonsentrasjon som etter tilførsel av 500 mg vanlig ampicillin. Undersøkelser synes imidlertid å tyde på at serumkonsentrasjonen hos syke mennesker varierer mer enn i normalmaterialene (3-5).

### Klinisk erfaring

I de publiserte kliniske studier over pivampicillinklorid er den terapeutiske effekt funnet meget lik vanlig ampicillin.

Brumfitt og medarbeidere (2) har utført et klinisk forsøk hos 103 pasienter med urinveisinfeksjoner. Det

### Litteratur

- Bellville, J. W. et al.: Postoperative nausea and vomiting. VI: Factors related to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1960, 21, 186-193.
- Lind, B. & Roland, P.: Methohexitone and propanidid. A comparative investigation of the side effects. *Brit. J. Anaesth.* 1969, 41, 150-154.
- Ogg, T. W.: An assessment of postoperative outpatient cases. *Brit. med. J.* 1972 (IV) 573-576.

ble oppnådd signifikant høyere konsentrasjoner i urin og serum, men det kliniske resultat var nokså likt det man oppnår med vanlig ampicillin. Ved luftveisinfeksjoner er oppnådd meget tilfredsstillende resultater med dosering 175 mg 4 ganger daglig i 7 dager (5). Stoffets baktericide effekt synes å være bredspekret og omfatter både Gram-negative og Gram-positive bakterier.

Som følge av spaltingsproduktene formaldehyd og pivalinsyre, har det vært en del interesse og undersøkelser over toksisitet og bivirkninger ved pivampicillin. De toksiske egenskaper ved pivalinsyren synes imidlertid å være små, og formaldehyd nedbrytes sannsynligvis like raskt som det produseres.

Bivirkningene synes å være de samme som for vanlig ampicillin og opptrer med samme frekvens. Det er en allmenn erfaring at gastrointestinale symptomer kan unngås om medikamentet tas i tilslutning til måltider. Kutane, allergiske reaksjoner sees i en del tilfelle, og det er mulig dette kan ha sammenheng med det fraspaltede formaldehyd. I en samlestudie fra 34 arbeider omfattende 2 100 pasienter fant man en gjennomsnittlig bivirkningsfrekvens på 15 %. Herav ble preparatet seponert hos 4,2 % på grunn av bivirkninger (5). I sin klinisk toksikologiske studie fant Nilson (8) at preparatet tålt bra ved langtidsbehandling, og at preparatets innvirkning på nyre- og leverfunksjon var liten og betydningsløs.

### Materiale og metode

Formålet med denne undersøkelsen har vært å vurdere den kliniske effekt av pivampicillin ved 2 dosistrinn. Det foreligger til nå sparsomme erfaringer når det gjelder å vurdere den kliniske effekt av pivampicillin i for-

Tabell 1

Number and age distribution of patients who have participated in pivampicillin experiments with therapeutic effect

Age	Group A		Group B		Group C	
	175 mg	350 mg	175 mg	350 mg	175 mg	350 mg
10-19 years				1	5	9
20-29 »		1	3	5	9	10
30-39 »	2		3		5	3
40-49 »	4	7		1	2	
50-59 »	12	11	1			1
60-69 »	17	11	1	1		
70-79 »	12	7		1		
80-89 »						
Total	47	37	8	9	21	23
	84		17		44	

skjellige doseringsmengder. I denne undersøkelse er det foretatt en randomisert sammenligning av den terapeutiske effekt av henholdsvis 175 mg og 350 mg pivampicillinklorid.

Undersøkelsen har vært foretatt som et blindforsøk, idet avdelingen har mottatt nummererte glass fra fabrikk uten angivelse av kapslenes styrke. Avdelingen fikk først kjennskap til kapslenes aktive mengde da koden ble åpnet etter forsøket avslutning.

Tre pasientgrupper inngår i forsøket. Antall og aldersfordeling fremgår av tabell 1 og 2. Gruppe A omfatter gynekologisk opererte pasienter med permanentkateter 4-5 dager postoperativt. Ved fjernelse av kateteret ble det utført bakteriedyrkning i urinen og behandling iverksatt med 1 kapsel 4 ganger daglig i 7 dager. Et døgn etter avsluttet kur ble urinen dyrket på ny og effekten vurdert ut fra dyrkningsresultatet og mikroskopisk undersøkelse av urinen. Den varige effekt ble vurdert ved dyrkning 4 uker etter utskrivning. Gruppen omfatter 94 pasienter, 84 med effekt og 10 uten effekt. Som det fremgår av tabellen tilhører den største gruppen pasienter med effekt det laveste dosistrinn. Tilhørende dette trinn finner man imidlertid også 8 av de 10 pasienter uten effekt.

Tabell 3

Types and distribution of bacterial growth in urine in gynaecological operated patients treated with pivampicillin

Bacterial types	Group A with effect		Group A without effect	
	175 mg	350 mg	175 mg	350 mg
Escherichia coli	20	16	3	
Proteus	4	2	1	
Klebsiella	1	2		2
Enterococci	12	8	3	
Escherichia coli + mixed	5	2	1	
Proteus + mixed		3		
Coliforme bacilli + mixed	3	3		
Staphylococcus aureus	2	1		
Total	47	37	8	2
	84		10	

Tabell 2

Number and age distribution of patients who have participated in pivampicillin experiments without therapeutic effect

Age	Group A		Group B	
	175 mg	350 mg	175 mg	350 mg
10-19 years				
20-29 »				2
30-39 »				
40-49 »				
50-59 »	7	1		2
60-69 »		1		1
70-79 »	1			
80-89 »				
Total	8	2	5	5
	10		5	

Gruppe B omfatter urinveisinfeksjoner uten påvisbar utløsende årsak. Urinen ble mikroskopert og dyrket, behandling ble iverksatt og resultatet vurdert etter samme prinsipp som i gruppe A. Gruppen omfatter 22 pasienter, 17 med effekt likt fordelt på de 2 dosistrinn, 5 uten effekt, alle finnes i den laveste dosisgruppe. Type og fordeling av bakterieoppvekst i disse 2 grupper fremgår av tabell 3 og 4.

Gruppe C omfatter pasienter med underlivsbetennelser (salpingitt, adnexit, parametritt). Den kliniske effekt er i denne gruppe vurdert ut fra eksplorasjonsfunn, temperatur og senkningsreaksjon.

Behandlingen er basert på 1 kapsel 4 ganger daglig i 14 dager, eventuelt kortere eller lengre, avhengig av det kliniske forløp. Såfremt det har vært mulig, har pasienten fått behandling 3 dager etter normalt palpasjonsfunn. For å få en noe sikrere vurdering er tatt med bare pasienter med positivt eksplorasjonsfunn i form av større eller mindre oppfyllinger eller infiltrater. Pasienter med primær feildiagnose er tatt ut av materialet.

I alt 44 pasienter er behandlet med tilfredsstillende klinisk effekt. Aldersfordeling og antall behandlingsdager fremgår av tabell 5.

Tabell 4

Types and distribution of bacterial growth in patients with urinary tract infection without precipitating cause treated with pivampicillin

Bacterial types	Group B with effect		Group B without effect	
	175 mg	350 mg	175 mg	350 mg
Escherichia coli	5	5	4	
Proteus	1	1		
Klebsiella	1	2		
Enterococci	1	1		
Escherichia coli + mixed			1	
Proteus + mixed				
Coliforme bacilli + mixed				
Staphylococcus aureus				
Total	8	9	5	5
	17		5	



Tabell 5

*Pivampicillin dosage level, age distribution and number of days treatment in patients with genital tract infections*

Age	Number of patients		Number of days treatment							
	175 mg	350 mg	175 mg				350 mg			
			0-4 days	5-9 days	10-14 days	15-19 days	0-4 days	5-9 days	10-14 days	15-19 days
10-19 years	6	10		1	4	1		4	3	3
20-29 »	10	9	2	2	2	4	1	5	2	1
30-39 »	4	3		1	2	1			3	
40-49 »										
50-59 »	1	1			1			1		
Total	21	23	2	4	9	6	1	10	8	4
		44			21				23	

Det er ikke registrert noen forskjell i effekten på de 2 forskjellige dosistrinn. Bare hos 2 pasienter har det vært nødvendig å gå over til et annet preparat på grunn av bivirkninger.

Hos 9 pasienter i denne gruppe er det dyrket gonokokker i cervixsekret slik at man må gå ut fra at underlivsinfeksjonen har vært gonoroisk betinget.

Hos alle pasienter er det ved behandlingens innledning og avslutning tatt følgende laboratorieprøver: hemoglobin, SR, eosinofile leukocytter, differensialtelling, SGOT, serumbilirubin, serumkreatinin. Det er ikke påvist noen konsekvente forandringer i noen av disse prøver som kan henføres til den medikamentelle behandling.

#### *Bivirkninger*

I alt 192 pasienter har i undersøkelsestidsrommet fått pivampicillin. Dette tall omfatter også 32 pasienter i gruppe A og postoperativt behandlet, men hvor det ikke kom oppvekst av bakterieflora slik at den kliniske effekt kunne vurderes. Bivirkning opptrådte hos i alt 13 pasienter. To med gastrointestinalt besvær og 11 pasienter med allergisk eksantem. Av disse pasienter tilhørte 9 gruppe C, og utslettet opptrådte etter 8-11 dagers behandling. Eksantemet gikk raskt tilbake ved seponering og bare hos 2 pasienter var det nødvendig med ytterligere behandling med et nytt antibiotika.

#### *Konklusjon*

Undersøkelsen bekrefter at man i pivampicillin har et meget aktivt antibiotikum med virkning over et bredt bakteriespekter. Undersøkelsen viser at man ved urinveisinfeksjoner hos de fleste får en tilfredsstillende terapeutisk effekt med dosering 700 mg daglig og at dosering på 1400 mg daglig ikke skiller seg vesentlig i effekt fra det lavere dosistrinn. Den samme observasjon gjelder

alvorlige underlivsbetennelser, idet man har fått like god terapeutisk effekt i begge dosisgrupper.

Antall pasienter i gruppe B, urinveisinfeksjoner uten påvisbar årsak, er lite og omfatter bare hospitaliserte pasienter. Som regel har disse pasienter før innleggelse gjennomgått mange og til dels lange kurer med medikamenter med eller uten forutgående resistensbestemmelse.

Selv om ampicillinpreparater vanligvis ikke er det første legen griper til, blir en klinisk vurdering av den terapeutiske effekt i en slik forsøksserie usikker. Denne usikkerhet i tillegg til det lave antall tillater ingen sikre slutninger. Det antas rimelig at man hos disse pasienter trenger en høyere dose.

#### *Litteratur*

1. Berg, K. J. og Widerøe, T.-E.: Pivampicillin ved behandling av urinveisinfeksjoner i en indremedisinsk avdeling. *Chemotherapy* 1973, 18, 130-136.
2. Brumfitt, W. et al.: Treatment of urinary tract infection with pivampicillin. *Scand. J. Infect. Dis.* 1973, 5, 59-65.
3. Colin Jordan, M. et al.: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1970, 431-437.
4. Daehne, W. von et al.: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1970, 431-437.
5. Danø, P. & Hansen, P. F.: Antibiotisk behandling av luft- og urinveisinfeksjoner med pivampicillinklorid. *Chemotherapy* 1973, 18, 63-71.
6. Foltz, E. L. et al.: Clinical pharmacology og pivampicillin. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1970, 442-454.
7. Fredriksen, E. et al.: Pivampicillin — et nytt bredspektret antibiotikum til oral anvendelse. *Nord. Med.* 1971, 86, 1376-1380.
8. Nilsson, L. B.: Långtidsbehandling med pivampicillinklorid. *Nord. Med.* 1971, 86, 1381-1383.
9. Næss, K.: Pivampicillin (Pondocillin) — et nytt ampicillinalternativ. *T. norske Lægeforen.* 1972, 92, 513-515.

#### *Bokanmeldelse*

#### **Badstubadet**

Krauss, H.: *Die Sauna*. 135 s., tab. ill. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1973. Pris: 18,00 M. — Anmeldt av Ø. Larsen.

Denne øst-tyske omtalen av badstubadet, dets tekniske utforming, dets fysiologiske virkninger og dets anvendelse, dreier seg først og fremst om større anlegg for boligkomplekser, hoteller, etc., og bare i lavere grad om privatbadstuen

som vel er det mest aktuelle her i Norge. Avsnittene om badstu innenfor badeterapien har vel kanskje også større viktighet i bokens hjemland. Imidlertid gir den en ganske grei oversikt. Den ganske rikholdige litteraturlisten henviser naturlig nok i stor utstrekning til finske arbeider om emnet. Norske interesserte vil derfor kan hende ha særlig nytte av boken som en nøkel til videre lesning.

# RENAL INNFLYTELSE PÅ KINETIKK OG DOSERING AV ANTIBIOTIKA

TOM BERGAN

Rikshospitalet, Kaptein W. Wilhelmsen og Frues Bakteriologiske Institutt, sjef: professor, dr. med. S. D. Henriksen

T. norske Lægeforen. 1974, 94, 1644-1649.

Pasienter med redusert nyrefunksjon står overfor to farer når det er aktuelt å behandle med de antibiotika som vesentlig skiller ut gjennom nyrene. Den ene faren er at den reduserte ekskresjonen fører til høye konsentrasjoner både av modersubstanser og metabolitter, og derav toksiske reaksjoner. På den annen side kan overdreven frykt for intoksikasjon føre til inadekvat dosering eller fullstendig unndragelse av antibiotikabehandling. Dette gjelder særlig visse stoffgrupper.

Aminoglykosidene (streptomycin, gentamycin, kanamycin) virker ototoksisk i visse konsentrasjoner. Kloramfenikol forårsaker benmargdepresjon. «Gray syndrom» hos nyfødte skyldes den lave renale ekskresjon neonatalt. Sulfonamider forårsaker allergiske hudreaksjoner og agranulocytose. Omdanningsprodukter fra overlagrede tetracycliner virker uttalt nefrotoksisk. Penicillinene i særlig høye konsentrasjoner har neurotoksisk effekt. Nitrofurantoin forårsaker pulmonal fibrose og polyneuritt. For en del av stoffene er bivirkningene delvis konsentrasjonsavhengige. Listen over komplikasjoner og bivirkninger kan gjøres meget lengre, men felles for alle fenomener av en slik karakter er at de opptrer hyppigere ved redusert eliminasjon. Kunin (9) sier med slagordklang at det gjelder å oppnå maksimal terapeutisk «advantage» med et minimum av toksisk «hazard».

For å unngå toksiske konsentrasjoner, må man ta hensyn til hvor mye utskillelsen er redusert. Der er lovmessig sammenheng mellom nyrefunksjonen og eliminasjonsretardasjonen. I det følgende vil dette forhold bli omtalt, og det skal vises hvordan man bør dosere antibiotika ved ulike grader av redusert nyrefunksjon.

## Teoretisk del

### Farmakokinetikk

Først skal en del kinetiske faktorer som influerer på antibiotikas skjebne i organismen, presenteres. Normalt vil serumkonsentrasjonene ved ett bestemt doseringsregime ved gjentatte doseringer med konstant intervall gå mot en kumulasjonsgrenseverdi. Dette inntreffer etter en tid som tilsvarer 4-6 ganger den aktuelle halveringstid ( $t_{1/2}$ ). Selv i en slik situasjon vil blodkonsentrasjonene svinge mellom et kumulasjonsmaksimum og et kumulasjonsminimum.<sup>1</sup> Kurven for serumkonsentrasjonen i figur 1 forutsetter at det absorberes like stor del av hver dose, og at eliminasjonen (ekskresjon + metabolisme) forblir konstant.

<sup>1</sup> Man foretrekker uttrykket «kumulasjonstilstand» for denne fase. «Steady state» brukes til dels synonymt

Den mengde antibiotikum,  $d_t$ , som finnes i organismen etter tiden  $t$  etter inntak av én enkelt dose,  $D$ , kan etter en én-«compartment» åpen modell, uttrykkes:

$$d_t = D \frac{k_1}{k_1 - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_1 t}) \quad (1)$$

der  $k_1$  er invasjonskonstanten og  $k_e$  er eliminasjonskonstanten. Bokstaven  $e$  er grunntallet i det naturlige logaritmesystem.<sup>2</sup> Oftest vil serumkurven beskrives mer nøyaktig med to-«compartment» eller multi-«compartment» åpne modeller, men disse er kompliserte eksponensialfunksjoner, og for vårt formål kommer man langt med én-«compartment»-modellen. Den gjelder tilnærmet for mange stoffer. Som regel gjelder at  $k_1$  er betydelig større enn  $k_e$ . Man kan i slike tilfelle tillate en forenkling et stykke ut i forløpet av doseringsintervallet (3):

$$d_t = D e^{-k_e t} \quad (2)$$

Denne ligningen gjelder strengt tatt bare for intravasale applikasjoner, men blir tilnærmet riktig ved  $k_1 \gg k_e$  for  $t > 4-5$  timer. Ved slutten av doseringsintervallet  $\tau$  (tiden mellom to doser) blir da

$$d_\tau = D \cdot e^{-k_e \tau} \quad (3)$$

I stedet for  $k_e$  bruker man i klinikken å snakke om et stoffs halveringstid,  $t_{1/2}$ , dvs. tiden det tar å redusere serumkonsentrasjonen til det halve. Dette er imidlertid inverse størrelser:

$$k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \quad (4)$$

som ved innsetting i ligning (3) gir

$$d_\tau = D e^{-\frac{\tau \cdot \ln 2}{t_{1/2}}} \quad (5)$$

Kvotienten  $\tau/t_{1/2}$  betegnes som det relative doseringsintervall og erstattes med  $\epsilon$ , slik at ligning (5) kan omformes:

<sup>2</sup> Etter paravasale doseringer tilsvarer  $D$  den absorberte del av dosen

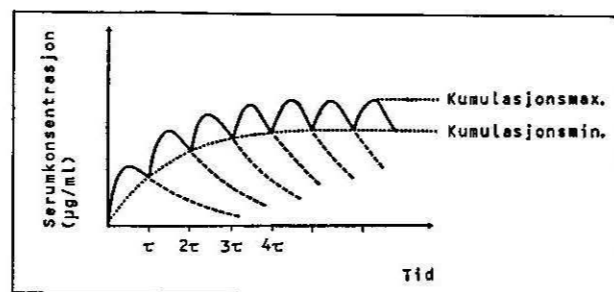


Fig. 1

Forløp av serumkonsentrasjon etter flere doser av et medikament. Hvert doseringsintervall er på  $\tau$  timer

$$d_\tau = D e^{-\tau \ln 2 / t_{1/2}} = D \cdot 2^{-\epsilon} \quad (6)$$

I  $\epsilon$  har man inkorporert de parametre som influerer på kumulasjonsforholdene. Nå har imidlertid  $d_\tau$  vesentlig teoretisk interesse. I klinikken er det i første rekke forholdene i serum vi fester oss ved. Serum er tilgjengelig for gjentatte prøver og står i likevekt med kroppens vev og hulrom.

Man kan utlede formelen for den minste serumkonsentrasjon ved kumulasjonslikevekt,  $c_{min}$ , målelig på slutten av hvert doseringsintervall. Dette har vært gjort av Dettli (3):

$$c_{min} = c_0 \frac{1}{2^{\epsilon - 1}} \quad (7)$$

der  $c_0$  er tilnærmet serumkonsentrasjonen ved tiden  $t_0$  (tidspunktet for medikamenttilførsel) etter en hurtig injeksjon av en dose som absorberes etter paravasal tilførsel av  $D$ .

Forutsetningen for at denne ligning skal være gyldig, er at Dosts læresetning om likhet for tilsvarende flater (4) er gyldig. Denne regelen sier at flater under serumkonsentrasjonskurver fra samme kroppsvæske er like hos samme individ etter samme dose av et farmakon uansett applikasjonsområde, dersom stoffet opptrer kvantitativt fullstendig i blod og fordelingsvolum og eliminasjonshastighet forblir uforandret. Arealet under kurven etter én dose og uendelig lang observasjonstid skal følgelig være lik det arealet som faller under kurven innenfor et doseringsintervall etter at kumulasjonslikevekt er inntrefft.

For fullstendighetens skyld skal det nevnes at forholdene ved eliminasjonsinsuffisiens er noe mer komplisert fordi mange stoffer da fordeles over noe større deler av kroppen; de får større fordelingskoeffisient. Proteinkinbinding kan endres med akkumulasjon av metabolitter dersom de kan konkurrere om bindingen til albumin.

### Praktiske konsekvenser av farmakokinetikken

#### Forhold nyrefunksjon og doseringsintervall

Etter formelen for  $c_{min}$  gjelder det å holde  $\epsilon$  konstant. Siden  $\epsilon = \tau/t_{1/2}$ , er det halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) som er den klinisk interessante faktor. Dersom  $\epsilon$  nyttes for å betegne verdier for pasienter med eliminasjonsinsuffisiens, har man (3):

$$\hat{\tau} = \frac{\tau}{t_{1/2}} \hat{t}_{1/2}$$

Det vil si at når  $t_{1/2}$  hos et individ inntar en verdi som er vesentlig høyere enn normalt, må også doseringsintervallet økes. Hos eliminasjonsinsuffisiente pasienter bør doseringsintervallene for antibiotika justeres slik at kumulasjonsminimum,  $c_{min}$ , blir som ventet hos pasienter med normal eliminasjonshastighet.

#### Nyrefunksjon og stoffers halveringstid. Eksempler

Dersom vi tar f.eks. et bakteriestatisk stoff som oksytetracyclin, der doseringsintervall og dosen er slik avbalansert at  $\tau$  hos eliminasjonsnormale individer er omtrent lik  $t_{1/2}$ , bør et individ med en  $t_{1/2} = 24$  timer bare få én enkelt dose i døgnet. Da vil grensene for de maksimale og de minimale serumkonsentrasjoner variere mellom de samme verdier som hos et normalindivid. Ved gentamycin har man avpasset dosering og slik at  $\tau$  tilsvarer ca.  $3\tau t_{1/2}$ . Normalt er  $t_{1/2}$  ca. 2,5 timer og doseringsintervall 8 timer. Dersom man har en pasient med  $t_{1/2} = 8$  timer, en tredobling mot det normale, må også doseringsintervall trebles, og gentamycin gis bare hver 24. time.

### Halveringstid og doseberegning

Ved kontinuerlig infusjon får man  $\hat{D} = \frac{D \cdot t_{1/2}}{\tau}$ , dvs. at dosen må reduseres proporsjonalt med eliminasjonsinsuffisiensen.

I prinsippet er det ikke noe i veien for at man ved eliminasjonsinsuffisiens bruker samme doseringsintervall som hos normale, men med reduksjon i dosen. Man kan bruke formelen for  $c_{min}$  for å bestemme  $D$ . Hvis man går inn for en slik prosedyre, oppnår man riktignok at  $c_{min}$  blir av samme størrelsesorden som hos normale individer, men samtidig reduseres de maksimale serumkonsentrasjoner ( $c_{max}$ ). Ved baktericide stoffer som penicillinene der effekten sannsynligvis er noe avhengig av visse periodiske svingninger i konsentrasjonen, er det muligens en fordel med variasjoner i serumkonsentrasjonen. For lite toksiske stoffer vil det likevel være å anbefale at  $c_{min}$  ble økt noe, idet det etter E a g l e s eksperimentelle modeller (5, 6) med penicillinterapi overfor streptokokkinfeksjoner hos forsøksdyr synes å være holdepunkter for at doser og intervaller må avpasses fordi effekten av behandlingen reduseres noe dersom serumkonsentrasjonene går under kritiske nivåer i lengre enn en viss tid pr. doseringsintervall. Med de høye  $c_{max}$  som kommer etter normale doser, har man periodisk høyere diffusjonstrykk med bedre muligheter til å oppnå tilstrekkelige konsentrasjoner i infeksjonsfokus.

### Praktisk del

#### Bestemmelse av halveringstid ut fra nyrefunksjon

Dersom vi får bestemt  $t_{1/2}$  hos en gitt pasient, er det mulig etter formel (8) å beregne det doseringsintervall som passer med vedkommende dose. Antibiotikakonsentrasjonene måles gjerne mikrobiologisk, og som oftest er dette vanskelig å få utført, enten fordi det kan mangle mikrobiolog på vedkommende sted eller fordi kapasiteten ved laboratoriet kan være utilstrekkelig. Klinikerne er heller ikke alltid oppmerksomme på nytten av slike målinger. Det er derfor klinisk nyttig å kjenne til hvilken lovmessighet det er mellom  $t_{1/2}$  og nyrefunksjonen bedømt ved endogen kreatininclearance ( $C_{cr}$ ). For stoffer med en overveiende renal utskillelse viser det seg at det er et tilnærmet lineært forhold mellom  $t_{1/2}$  og  $\log C_{cr}$ . Dette er vist f.eks. for tetracyclin (9), gentamycin (1), totalt sulfametozazol (2) og aktivt trimetoprim (2). Siden  $C_{cr}$  er et mål for den glomerulære funksjon kunne det tenkes at  $t_{1/2}$  for stoffer som har en hovedsakelig tubulær sekresjon ikke var logaritmisk lineært forbundet med  $C_{cr}$ . For ampicillin ser man som ventet en avhengighet mellom  $t_{1/2}$  og clearance for paraminohippursyre, men det er også avhengighet mellom ekskresjonshastigheten og den glomerulære filtrasjon bedømt ved inulinclearance, som er et nøyaktig mål for filtrasjonen. Årsaken til dette forhold er at det i regelen foreligger en parallell reduksjon i den glomerulære og den tubulære kapasitet. Ved rene nefroses må man likevel kunne vente enkelte avvik fra diagrammer som i figurene 2 og 3.

Med kjennskap til  $C_{cr}$  kan man etter dette gå inn i egnede diagrammer, ekstrapolere den sannsynlige  $t_{1/2}$

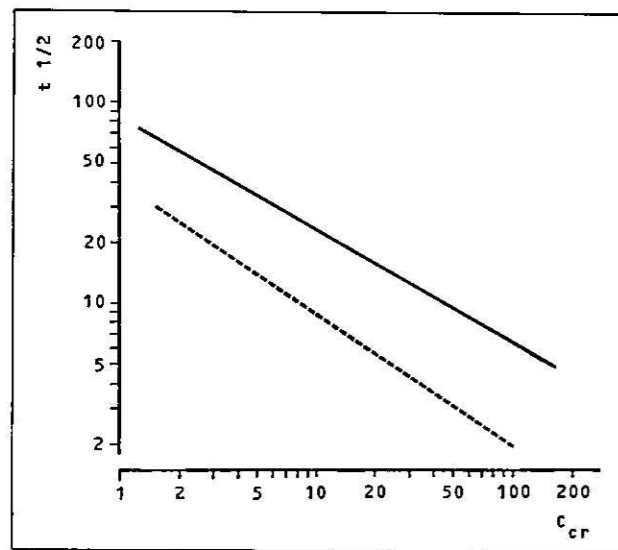


Fig. 2

Log-log diagram som viser relasjonen mellom nyrefunksjon bedømt ved kreatininclearance ( $C_{cr}$ ) og serumhalveringstid ( $t_{1/2}$ ) for gentamycin (stiplet linje) og tetracyklin (ubrukt strek) (1, 9)

for stoffet og justere doseringsintervallet etter formelen  $\epsilon = \tau/t_{1/2}$ .

*Feilkilder ved halveringstidsberegninger ut fra nyrefunksjonsdata*

Det skal pekes på at den  $t_{1/2}$ -verdi man leser av på regresjonslinjen er en midlere verdi for gruppen med tilsvarende nyrefunksjon. Det er 4 feilkilder som gjør seg gjeldende i denne indirekte fastsettelse av  $t_{1/2}$ .

For det første er det større variasjon i syre/baselikvevekt hos pasienter med nyreinsuffisiens. Av det følger ulikheter i hvor meget som reabsorberes passivt i nyretubuli. Acidose vil føre til at syrer tenderer til å bli skilt ut langsommere og baser noe hurtigere. Fordi man har en bilogaritmisk relasjon, vil standardavviket som er i logaritmeenheter, bety større forskjell i timer når man kommer høyere opp på y-aksen. Det hefter seg også feilkilder til selve  $C_{cr}$ -bestemmelsen nettopp i dette område. Helst burde inulin-clearance måles, men det er ikke alltid mulig. Måling av  $C_{cr}$  er i ethvert fall betydelig bedre enn den praksis som har fått en viss klinisk presedens, at man vurderer nyrefunksjonen ut fra serumkreatinin. Serumkreatinin er ikke noe pålitelig mål for den glomerulære filtrasjon. Kreatininverdiene kan være relativt normale med betydelig reduksjon i nyrefunksjonen. Særlig hos eldre der muskelmassen er mindre, og den endogene kreatininproduksjon følgelig lavere, kan serumkreatinin være normal med en markant redusert  $C_{cr}$  (8). Det er dessuten i praktisk klinikk en viss fluktuasjon i de kreatininclearanceverdier man får fra gang til gang hos samme pasient.

For gentamycin er det foreslått en del enkle og greie regler for hvordan man kan multiplisere serumkreatininverdier med 3 eller 4 for å få tilnærmet  $t_{1/2}$ . Forutsetningen måtte da være at det var et lineært forhold mellom  $t_{1/2}$  og serumkreatininverdiene, men det er ikke

tilfelle. Feilene blir særlig store når nyrefunksjonen er under 20–30 ml/minutt, dvs. nettopp i det område der det er maktpåliggende med nøyaktighet.

Særlig når man bruker stoffer med farlige bivirkninger, så som aminoglykosidene, må man foreta en nøyaktig bestemmelse av nyrefunksjonen før man ut fra et korrelasjonsdiagram mellom  $C_{cr}$  og  $t_{1/2}$  velger doseringsintervall. Det er så liten margin mellom normale terapeutiske konsentrasjoner og toksiske konsentrasjoner for disse stoffer at vestibularinsuffisiens kan opptre selv med liten akkumulasjon. Når man bruker særlig toksiske stoffer, bør man som en ekstra sikkerhet også foreta periodiske målinger av serumspeilet.

*Kontroll av serumkonsentrasjoner. Toksisitetsgrenser. Praktiske retningslinjer*

Et par bemerkninger til tidspunkt for prøvetagning for serumkontroller. Under behandling med aminoglykosidene og amfotericin har man vært vant til å måle de maksimale serumkonsentrasjoner. Ved gentamycin har 10  $\mu\text{g/ml}$  vært satt som en øverste grense. Konsentrasjoner ut over dette skal øke frekvensen av ototoksisitet betydelig. Strengt tatt må det imidlertid være mer nøyaktig å måle serumkonsentrasjonen ved slutten av et doseringsintervall,  $c_{min}$ . Dette henger sammen med at man da har mer tilnærmet likevekt mellom serum og extracellulær væske, dvs. konsentrasjonen i vev der skadene kan oppstå. Ved tidspunktet for  $c_{max}$  befinner man seg i fordelingsfasen med en variabelt høyere konsentrasjon i serum enn i extracellulær væske. Man bør etablere nye toksisitetsgrenser f.eks. for gentamycin basert på et tidspunkt etter  $c_{max}$ , enten  $c_{min}$  eller et tidspunkt midt i doseringsintervallet. For streptomycins vedkommende har det vist seg at nettopp  $c_{min}$  er et godt mål for unnngåelse av toksisitet (10).

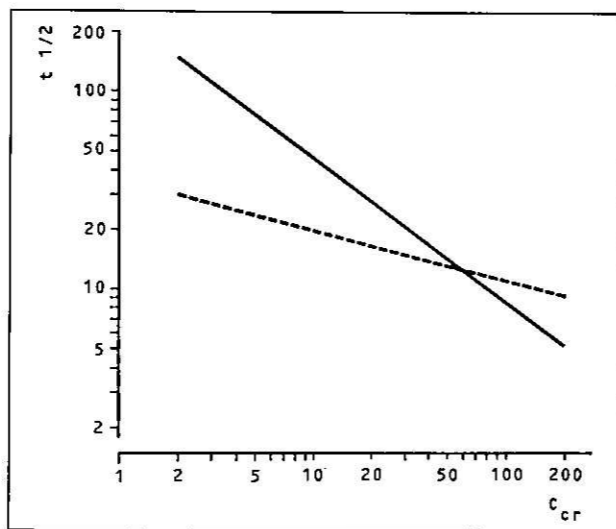


Fig. 3

Log-log diagram som viser relasjonen mellom nyrefunksjon bedømt ved kreatininclearance ( $C_{cr}$ ) og serum halveringstid ( $t_{1/2}$ ) for trimetoprim (stiplet linje) og sulfametoxazol (total-konsentrasjon) (ubrukt linje) (2)

*Generelle retningslinjer for dosering ved redusert nyrefunksjon*

Etter dette kan man trekke opp noen generelle, praktiske retningslinjer for antibiotikadosering ved redusert nyrefunksjon. Dersom log-log diagrammene mellom  $t_{1/2}$  og  $C_{cr}$  tegnes opp i lineær skala langs begge koordinat-akser, får man hyperbler. I figurene 4 og 5 er forholdene vist for gentamycin, tetracyklin, totalt sulfametoxazol og trimetoprim. Man ser at  $t_{1/2}$  øker raskt med  $C_{cr}$ -verdier under 30 ml/minutt. Clearanceverdier mellom 15–30 ml/minutt ligger i et mellomområde med en  $t_{1/2}$ -økning til ca. det dobbelte. Under 15 ml/minutt øker  $t_{1/2}$  markant, individuelt forskjellig for ulike stoffer. Tilsvarende forhold gjelder for alle farmaka som skilles ut gjennom nyrene.

*Almene regler for enkelte antibiotika*

Man kan sette opp almene doseringsregler for de enkelte stoffer (tab. 1). Angivelsene i tabellen er likevel bare ment som en rettesnor, især for  $C_{cr}$ -verdier under 15 ml/minutt. Da bør man kontrollere  $t_{1/2}$  og serumkonsentrasjonene dersom det er anledning til det. For

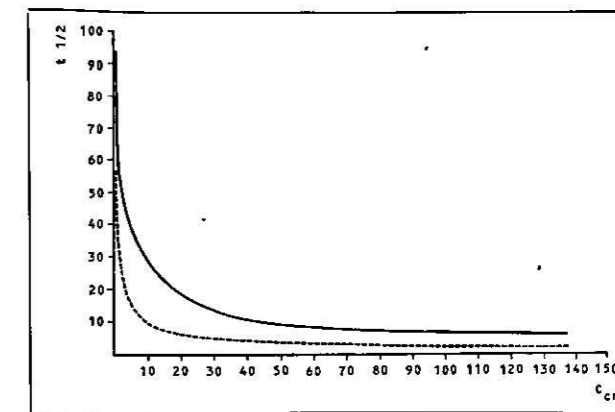


Fig. 4

Forholdet mellom nyrefunksjon bedømt ved kreatininclearance ( $C_{cr}$ ) og serumhalveringstid ( $t_{1/2}$ ) i lineær skala. Forklaring se figur 2

bestemmelse av  $t_{1/2}$  kan det praktisk klinisk være tilstrekkelig med 3 målinger i eliminasjonsfasen, dvs. etter at maksimal serumkonsentrasjon er oppnådd. Dette er især aktuelt for stoffer med liten margin mellom terapeutiske

Tabell 1  
Antibiotikadosering ved normal og redusert nyrefunksjon. Viktige begrensende faktorer

Medikament	Eliminasjon	Halveringstid (timer)		Doseringer pr. 24 timer			Toksiske manifestasjoner
		Normalt $C_{cr} < 15$	$C_{cr} > 30$	$15 < C_{cr} < 30$	$C_{cr} < 15$		
Ampicillin	GF, TS <sup>2</sup>	1–2	6–18	4	2–3	1–2	Neurotoksisk
Carbenicillin	GF, TS	2	6–25	4	2–3	1–2	Neurotoksisk
Cefaloridin	GF, TS	1 1/2–2	8–25	4	2–3	1/2–1	Nefrotoksisk
Cefalotin	GF, TS	3/4–1 1/2	3–20	4	2–4	1/2–1 1/2	Nefrotoksisk
Cefalexin	GF, TS	1–1 1/2	3–60	4	2–3	1/2–1	Nefrotoksisk
Kloramfenikol	GF, glucuronid i lever	1 1/2–3 1/2	3–4 1/2	4	4	(3)	Agranulocytose, «gray syndrome»
Cloksacillin	GR, TS	1/2	1 1/2	4–6	4	2–3	Neurotoksisk
Colistin	GF	4–5	10–13	2	0,75	0–1/2	Neuro-, nefrotoksisk apnoe
Dikloksacillin	GF, TS	1/2	1 1/2	4–6	4	2–3	Neurotoksisk
Doksycyklin	Hepatisk	8–15	8–15 <sup>3</sup>	1–2	1	1	Hepatotoksisk (propion)
Erytromycin	Hepatobiliær	1 1/2	5–6	4	4	3	Ototoksisk, nefrotoksisk
Gentamycin	GF, TS	2–3	5–60	3	1 1/2–2	1/5–1/2	Neurotoksisk, respirasjonsparese, oto- og nefrotoksisk
Kanamycin	GF	3–4	30–60	2	1	1/5–1/2	Neurotoksisk, respirasjonsparese, oto- og nefrotoksisk
Klortetracyklin	Hepatobiliær	6	6–12	4	3	unngås	Antianabolsk
Lincocin	Renal, hepatisk	4–5	10–13	600mgx4	?	200mgx2–3	Nefro- og neurotoksisk
Meticillin	GF, TS	1/2	4–6	4–6	4	2–3	Pulmonal fibrose, neurotoksisk, gastrointestinal irritasjon
Nitrofurantoin	GF, TS	1/5	?	4	mindre egnet	uegnet	Nefrotoksisk, hepatotoksisk, antianabolsk
Oksytetracyklin	Renal, hepatisk	9–10	?	4	2	uegnet	Nefrotoksisk, hepatotoksisk, antianabolsk
Penicillin-G	GF, TS	1/2–1	3–10	4–6	4	2–3	Neurotoksisk
Streptomycin	Renal	2 1/2	6–20	(2–3) <sup>4</sup>	(1)	(1/5–1/2)	Ototoksisk, nefrotoksisk, respirasjonsparese
Sulfonamider	GF, TS hepatisk	Variert	Variert	Normal	1/2xnormal	Variabel, unngås	Agranulocytose, hypersensitivitet
Tetracyklin	Renal	6–10	20–100	4	1–2	Unngås	Nefrotoksisk, anti-anabolsk, hepatotoksisk?, gis sammen med sulfonamid
Trimetoprim	GF, TS, TA	12	20–40	2	1	4	

<sup>1</sup>  $C_{cr}$  = endogent kreatinin clearance (ml/minutt)

<sup>2</sup> GF = glomerulær filtrasjon; TS = tubulær sekresjon; TA = tubulær absorpsjon

<sup>3</sup> Kombinasjonen med sulfametoxazol, co-trimoxazol, er uegnet ved nyrefunksjoner under  $C_{cr} = 15$  ml/minutt

<sup>4</sup> Dosering avhenger av det infeksjøs agens og klinisk tilstand

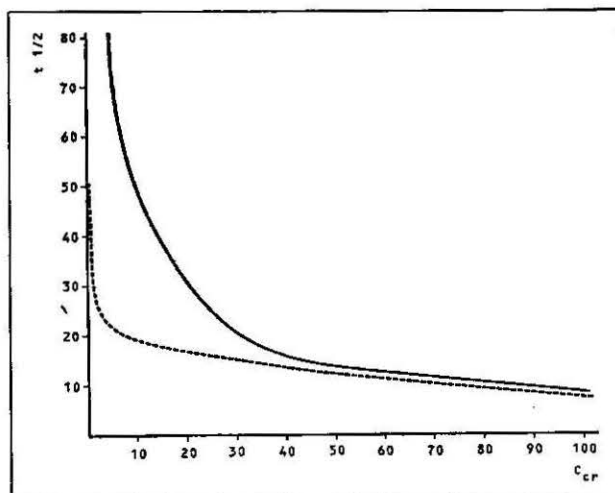


Fig. 5

Forholdet mellom nyrefunksjon bedømt etter kreatininclearance ( $C_{cr}$ ) og serum halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i lineær skala. Forklaring figur 3

og toksiske konsentrasjoner. Bestemmelse av  $C_{min}$  kan deretter kontrolleres f.eks. annenhver dag etter morgendosen.

#### Begrensninger for visse stoffer ved redusert nyrefunksjon Co-trimoxazol

For en del antibiotika betyr en markant redusert nyrefunksjon innskrenkninger i bruken som går utover endret doseringsintervall. Dette gjelder f.eks. kombinasjonspreparatet sulfametoxazol-trimetoprim. Det har vist seg at nettopp for dette preparatet der komponentene normalt har tilnærmet samme halveringstid, blir forskjellen i  $t_{1/2}$  ved nyreaffeksjon markert. Ved 15–30 ml/minutt kan man nøye seg med å fordoble doseringsintervallet av co-trimoxazol. Men den fikserte kombinasjon er ikke egnet ved  $C_{cr}$  under 15 ml/minutt, idet totalt sulfonamid akkumuleres i større utstrekning enn trimetoprim. Ved 5 ml/minutt har totalt sulfametoxazol en  $t_{1/2}$  på 100 timer, mens trimetoprim har en  $t_{1/2}$  på 40 timer. Dermed svikter forutsetningen for at stoffene kan gis i samme tablett med samme doseringsintervall. Denne oppfatning har støtte i en utførlig utredning om stoffene (12). Tar man hensyn til den forlengede halveringstid av totalt sulfonamid, blir konsentrasjonene både av trimetoprim og av aktivt sulfametoxazol mot slutten av doseringsintervallene så små at pasientene må få en utilstrekkelig terapi. I Skandinavia er man generelt tilbakeholden med å gi sulfonamider ved markant redusert nyrefunksjon.

#### Tetracykliner

Andre stoffer som bør unngås under 15 ml/minutt, er tetracykliner fordi de har vært nyretoksiske i en del tilfelle. Dette skyldes i første rekke stoffer som dannes under lang og/eller uhensiktsmessig lagring. Men omdanningen er et gradvist fenomen og betyr at man generelt bør unngå tetracykliner ved markant nedsatt nyrefunksjon. Tetracykliner vil dessuten ved nyresvikt virke anti-anabolsk og gi en økning i urinstoff. Det hevdes at dok-

sycylin kan nyttes ved nyresvikt uten større fare hverken for toksisk påvirkning eller for forlenget halveringstid. Bivirkninger etter normal dosering til pasienter, selv med uttalt nyresvikt, er ikke kjent. Likevel kan det være grunn til å gjøre oppmerksom på at slik bruk ennå ikke er tilfredsstillende utredet fordi det ved nyresvikt bare foreligger studier av  $t_{1/2}$  for antimikrobielt aktivt doksycylin. Man har ikke undersøkt om det skulle finne sted en tilsvarende akkumulering av antibakterielt inaktive, men potensielt toksiske metaboliske produkter som dem man finner f.eks. for sulfametoxazol. Det kan være naturlig å trekke frem paralleller med kloramfenikol der man til å begynne med hadde en helt analog situasjon som for doksycylin, idet  $t_{1/2}$  for aktivt kloramfenikol var uavhengig av nyrefunksjonen. Senere har det vist seg at omdanningsproduktene akkumuleres og at det antagelig er disse som er ansvarlig for en del av stoffets toksisitet.

**Nitrofurantoin, nalidixin.** Stoffet som nitrofurantoin og nalidixin som bare nyttes ved urinveisinfeksjoner, bør ikke gis ved nyreinsuffisiens. Dette både av hensyn til at konsentrasjonene i urinen blir små og fordi stoffene akkumuleres. Nitrofurantoin eller dets omdanningsprodukter vil være potensielt toksiske. Det er særlig faren for perifer neuropati og pulmonale infiltrater som er aktuelt. Nalidixin er kanskje mindre farlig fordi det metaboliseres hurtig og omdanningsproduktene sannsynligvis er mindre farlige.

#### Antibiotika med fortrinn ved redusert nyrefunksjon

**Penicillin, cefalosporin og lincosin.** De stoffer som ellers egner seg best ved redusert nyrefunksjon både fordi de er minst toksiske og fordi de krever minst justering i doseringen, er penicillingruppen, cefalosporinene cefalotin og cefalexin og lincosin. Cefalotin er mindre nyretoksisk enn cefaloridin, men dersom det blir høye konsentrasjoner, kan også det virke på nyrene. Isoksazolylpenicilliner er å foretrekke fremfor meticillin som kan påvirke nyren ytterligere.

**Erytrocin, fucidin, rifampicin.** Ved redusert nyrefunksjon kan man nytte tilnærmet normal dosering av en del stoffer som hovedsakelig har hepatobiliær eliminering, slik som erytromycin, fucidin og rifampicinene.

**Urinveisinfeksjoner.** Ikke sjelden står man overfor pasienter med nedsatt nyrefunksjon som også har urinveisinfeksjon. Spørsmålet om hvilke antibiotika som da bør foretrekkes, er praktisk viktig. Problemet er at det ved redusert nyrefunksjon skilles ut mindre mengder aktivt stoff i urinen, slik at konsentrasjonene kan bli lavere. Forandringene er mindre når tilstanden ledsages av redusert minuttvolum. Vevskonsentrasjonen i nyren har avgjørende betydning, men urinkonsentrasjonen av antibiotikum er likevel så viktig at man vil foretrekke stoffer som konsentreres der.

Dersom resistensmønsteret til det infeksøse agens tilsier det, vil ampicillin være det første middel man bør gripe til. Foruten at det toksikologisk er forsvarlig ved nedsatt nyrefunksjon, beholder man høye konsentrasjoner av stoffet selv ved nyresvikt (11). Höffler og medarbeidere (7) fant således at ampicillinkonsentrasjo-

nene i urinen i den første 2-timers perioden etter 1 dose på 0,5 g var 500–4000  $\mu\text{g/ml}$  helt ned til en kreatininclearance på 20 ml/minutt. Under dette falt konsentrasjonene langsomt og var 100–500  $\mu\text{g/ml}$  mellom 10 og 20 ml/minutt. Selv ved 2 ml/minutt skulle man ligge moderat over minste hemmende konsentrasjon for sensitive mikrober idet urinkonsentrasjonene hos 4 pasienter har ligget mellom 1 og 20  $\mu\text{g/ml}$ .

Det er meget sparsomt med originalarbeider som systematisk har undersøkt behandling av urinveisinfeksjoner hos pasienter som samtidig har nyresvikt, men ut fra det man vet om toksisitet og effektivitet, kan man regne med at også carbenicillin og cefalexin er brukbare alternativer.

I enkelte tilfelle kan man bruke gentamycin ifølge målinger gjort de første 6–8 timer etter første dose (1). Tre pasienter med  $C_{cr}$  mellom 12 og 15 ml/minutt har hatt konsentrasjoner på henholdsvis 5–18, 20–26, og 34  $\mu\text{g/ml}$ . Pasienter med normal utskillelse har vanligvis 20–60  $\mu\text{g/ml}$ , varierende mellom 5–120  $\mu\text{g/ml}$ .

#### Konklusjon

Med en dosering som er justert nøyaktig etter eliminasjonsforholdene slik som skissert i de retningslinjer som er angitt redusert nyrefunksjon, skulle man kunne oppnå en effektiv antibiotikaterapi uten vesentlig økt fare for oppreden av toksiske fenomener.

#### Litteratur

- Bergan, T., Westlie, L. & Brodwall, E. K.: Influence of probenecid on gentamycin pharmacokinetics. Acta med. scand. 1972, 191, 221–224.

#### Bokanmeldelse

##### Frigjøring av ekstremitetsledd

Sachse, J.: **Manuelle Mobilisationsbehandlung der Extremitätengelenke.** 192 s., ill. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1973. Pris: 19,00 M. — Anmeldt av A. Bragstad.

Forfatteren er spesialist i neurologi og psykiatri, dessuten i fysioterapi, og han er ansatt i sistnevnte fag ved Humboldt Universitat, Berlin.

I boken omtales de forskjellige behandlingsteknikker, hvorved manuell kraft fra utøver skal bidra til en mobilitetsøkning av perifere ekstremitetsledd.

Som grunnlag for behandlingen omtales også kort enkelte trekk fra biomekanikken — spesielt inngående det som forfatteren kaller «joint play». Med dette menes leddenes naturlige spillerom — eller om man vil, slark. Når det gjelder det teoretiske grunnlag for biomekanikken, er fremstillingen preget kun av det ene, nemlig leddets naturlige slingringsmonn, og grunnlaget for denne. Forfatteren hevder at den funksjonelle bevegelsesinnskrenkning skyldes nettopp en nedsatt naturlig slark i leddet, og han kaller dette blokering. Dette synes noe søkt — kanskje heller ikke holdbart, da mange funksjonelle nedsettelse av bevegelse i ledd, ikke skyldes denne såkalte blokering. Hvordan skal man i det hele tatt vite om en bevegelsesinnskrenkning er reversibel ut fra de diagnostiske kriterier?

En viss filosofi gjør seg også gjeldende med hensyn til det

- Bergan, T. & Brodwall, E. K.: Human pharmacokinetics of a sulfamethoxazole-trimethoprim combination. Acta med. scand. 1972, 192, 482–492.
- Detli, L.: Dosierungstheorie für repetierte Applikation reversibel wirkender Pharmaka bei Eliminations-Insuffizienz. Pp. 31–41 i Dengler, H. J., ed. Pharmacological and clinical significance of pharmacokinetics. F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart–New York 1970.
- Dost, F. H.: Grundlagen der Pharmakokinetik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968.
- Eagle, H.: Speculation as to the therapeutic significance of the penicillin blood level. Ann. intern. Med. 1948, 28, 261–278.
- Eagle, H., Fleischman, R. & Levy, M.: On the duration of penicillin action in relation to its concentration in the serum. J. Lab. Clin. Med. 1953, 41, 122–132.
- Höffler, D., Stegemann, I. & Scheler, F.: Ampicillin-Spiegel in Serum und Harn bei eingeschränkter Nierenfunktion. Dtsch. med. Wschr. 1966, 91, 206–210.
- Kampmann, J. P., et al.: Altersbedingte Variationen i urinkreatinin og endogen kreatininclearance. Ugeskr. Læg. 1971, 133, 2369–2372.
- Kunin, C. M. & Finland, M.: Restrictions imposed on antibiotic therapy by renal failure. Arch. intern. Med. 1959, 104, 1030–1050.
- Line, D. H., Poole, G. W. & Waterworth, P. M.: Serum streptomycin levels and dizziness. Tubercle (Lond.) 1970, 51, 76–81.
- Reubi, F. & Vorburger, C.: Renale und extrarenale Ausscheidung von Ampicillin bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. Pharmacol. Clin. 1969, 1, 192–202.
- Rieder, J. et al.: Pharmacokinetics of the antibacterial combination sulfamethoxazole plus trimethoprim in patients with normal or impaired kidney function. Chemotherapy (suppl.) In press.
- Suhrland, L. G. & Weisberger, A. S.: Chloramphenicol toxicity in liver and renal disease. Arch. intern. Med. 1963, 112, 747–754.

vegetative nervesystemets sekundære innvirkninger ved såkalte leddblokeringer. I boken omtales og illustreres alle ekstremitetsleddene, når unntas kjeveleddene. En del behandlingsteknikk vil neppe ha mobiliserende effekt. Stort sett er fremstillingen klar og illustrasjonene gode. Boken avviker ikke vesentlig fra tidligere fremstillinger og bøker som omtaler samme tema, og for en stor del er likheten mellom K a l t e n b o r n og medarbeideres bok *Frigjøring av ekstremitetsledd* slående, og enkelte kapitler kan synes direkte oversatt. Dette kan være en følge av et forfatteren har fått sine informasjoner i høy grad fra denne boken, eller i direkte samarbeid med nevnte forfattere. Men det er noe besynderlig at denne bok og forfattere ikke omtales i litteraturhenvisningen. K. L e w i t synes å ha fått æren for ting andre forfattere er kommet frem til (A. S t o d d a r d og andre).

Når det gjelder indikasjoner og kontraindikasjoner, synes forfatteren å ha en klar linje. Noe tragisk virker det at øvelsesbehandlingen sett i relasjon til den mobiliserende leddbehandling, ikke er omtalt. Man har kun henvist til nødvendigheten. Man kan derfor sitte igjen med det inntrykk at denne er mindre vesentlig. Sett i relasjon til tidligere bøker som omtaler samme evne, frembyr boken, bortsett fra en del teoretiske betraktninger, intet nytt. For norske kolleger vil den neppe ha større interesse enn de allerede foreliggende bøker. Felles for tidligere fremstillinger og denne er at resultatene sammenlignet med andre behandlingsmetoder, ikke omtales.