

det sistnevnte synes noe tvilsomt dersom man tar patogenesen til herpes simplex i betraktning.

Bruk av vaksiner representerer et mer rasjonelt og kausalt behandlingsprinsipp. Mens det tidligere ble benyttet vaksiner med tvilsomme antigener, er det nå fremstilt vaksiner etter herpestype. Disse vaksiner gir et visst terapeutisk håp og er nå blant annet under utprøving på Rikshospitalet, Hudavdelingen, (R a j k a, G., personlig meddelelse).

Antibiotika har ingen plass i behandlingen av herpes simplexinfeksjoner, bortsett fra ved eventuelle bakterielle sekundærinfeksjoner.

Bruk av steroider ved kutan herpes simplex hevdes å ha gitt opphav til farlig infeksjonsspredning, blant annet meningo-encefalitter. Derfor er vanligvis *steroider kontraindisert ved herpes simplexinfeksjoner* (1, 8).

Per Løkken

Litteratur

1. Burket, L. W.: Oral Medicine. Diagnosis and Treatment. 6th ed. J. B. Lippincott Co., Philadelphia 1971, 730 pp.
2. Bact. Rev. 1964, 28, 472-479.
3. J. Amer. dent. Ass. 1973, 87, 1055-1073.
4. Brit. med. J. 1973 (II), 124.
5. Läkartidn. 1973, 70, 1533-1545.
6. Kaufman, H. E. & J. Conn, H. F., eds.: Current Therapy 1973, W. B. Saunders, London 1973, 606-608.
7. Oral Surg. 1969, 28, 451-454.
8. Juel-Jensen, B. E. & MacCallum, F. O.: Herpes Simplex Varicella and Zoster. W. Heinemann Medical Books Ltd., London 1972, 194 pp.
9. Brit. med. J. 1974 (II), 526-527.
10. Practitioner 1974, 213, 508-518.
11. J. Amer. med. Ass. 1973, 223, 289-292.
12. J. Amer. med. Ass. 1973, 224, 132.

Behandling av infeksjonssykdommer - 2

Behandling av gonoré

Blant de seksuelt overførte sykdommer er gonoré stadig et sentralt problem. Frekvensen øker tross kjent etiologi, kjent smittemåte og en nærmest 100 % effektiv behandling. I mange av våre velferdssamfunn rangerer sykdommen som nr. 2 av rapporterte infeksjonssykdommer, etter halsinfeksjoner, på høyde med de gastrointestinale infeksjoner.

Rapporteringen av veneriske sykdommer varierer sterkt fra land til land og er vanligvis meget mangelfull. At et land fremviser en høy gonoréfrekvens, er snarere et utslag av effektiv rapportering enn et bilde av promiskuiteten i samfunnet. Store grupper av befolkningen i våre moderne velferdsstater har endret sitt syn på etikk og moral, og innføring av P-pillen som prevensjon har - særlig hos de unge - ført til *økt promiskuitet, de seksuelt overførte sykdommers forutsetning*. Andre årsaker til den dårlige kontroll av sykdommen finnes så vel hos lege som pasient. Legen må ta stilling til prøvetagningen, fra hvilken lokalisasjon og hvor ofte. Selv om penicillin er 100 % effektivt i behandlingen, er det ikke likegyldig hvilket preparat han velger og hvordan det administreres. En terapivikt skyldes *oftest* en uansvarlig pasients likegyldighet overfor sykdommen (kanskje nettopp på grunn av den enkle behandling og

hurtige symptomfrihet) med reinfeksjon som følge. Men legen må også vite at selv om det ennå ikke er påvist absolutt penicillinresistente gonokokkstammer, kan terapivikten *en og annen gang* skyldes spesielle forhold hos pasienten. Gonokokkstammene er f.eks. ikke penicillinasedannere, men pasienten kan jo ha en blandingsinfeksjon med andre penicillinasedannende mikrober som kan påvirke behandlingsresultatet. Selv med den meget effektive medikamentelle behandling må legen nøye følge opp pasient og kontakter. Legens oppgave er heller ikke bare å behandle gonokokken og å være tilfreds med negative dyrkningsprøver. Ved kontroll må han sikre seg at pasienten også er klinisk bra og ikke ender med en postgonoréisk uretritt, eller har andre seksuelt overførte sykdommer som følger i gonoréens kjølvann. Gjennom kontrollkonsultasjonene bør pasienten få til litt til legen, og derved lette samarbeidet med kontaktoppfølgingen. Dette er et meget tidroevende arbeid og krever ofte en tålmodig lege, men er også et nødvendig arbeid, idet *dette for tiden er eneste mulighet for å begrense utbredningen av sykdommen i samfunnet*.

Et forhold som vanskeliggjør smitteoppklaringsarbeidet, er det tiltagende antall asymptomatiske gonokokkbærere - gonokokkreservoaret i samfunnet. Det synes som om gonoréen har endret sitt sykdomsbilde de siste decennier. Hos kvinner er gonoré nå i 50-80 % asymptomatisk, eller gir så lette symptomer at de ikke søker lege. Blant menn er gonoré asymptomatisk i 10-15 %. Dette viser hvor viktig det er at pasienten opplyser sine kontakter om at de er smittebærere og smittespredere selv om de ingen kliniske symptomer har. Det store antall asymptomatiske tilfelle er antagelig også årsak til at komplikasjonsfrekvensen igjen er stigende. Ofte kommer pasienten med epididymitt, salpingitt eller artritt uten opplysninger om uretritt i anamnese, og tidligere nesten glemte sykdomsbilder som benign gonokokksepsis, endokarditt, perikarditt, meningitt og perihepatitt dukker stadig hyppigere opp.

Diagnostikk

En sikker diagnose er nødvendig for det etterfølgende smitteoppklaringsarbeid. Vi har ennå ingen metode som kan gi oss diagnosen i 100 % av tilfellene, men diagnostikken har bedret seg betraktelig de siste decennier. *Noen serologisk metode til påvisning av akutt gonoré har vi ikke*.

Mikroskopi er en meget sikker metode til påvisning av gonokokker hos menn, vanskeligere og mer usikker hos kvinner.

Dyrking er meget effektiv, så vel hos menn som hos kvinner, først og fremst på grunn av de nyere transportmedier (Stuarts medium). Bli transporttiden over 2 døgn, tapes imidlertid så mange positive prøver at det knapt er umaken verd å sende dem inn. Rekkefølgen av lokalisasjoner med hyppigste funn av gonokokker hos kvinnen er cervix, urethra, rectum og pharynx, men for betydning av diagnose og behandling ville rekkefølgen antakelig være cervix, pharynx, rectum og urethra. Pharynx og rectum er nå de lokalisasjoner hvor vi har de fleste tilfelle av terapivikt. Dessuten kan dia-

gnosen stilles *kun* fra rectum i 3 %, *kun* fra pharynx i 1 %. Ved komplikasjoner og ved ukarakteristiske sykdomsbilder med artritt, må man ikke glemme dyrking fra så vel cervix, pharynx som rectum. Hvor mange lokalisasjoner legen vil ta dyrkingsprøver fra, må vurderes i hvert enkelt tilfelle, avhengig av tilfellets art, om diagnosen synes enkel eller tilfellet er vanskelig å bedømme, jfr. foran.

Alle gonokokkstammer blir resistensbestemt. Hyppigheten av stammer med nedsatt penicillinømfintlighet har økt i løpet av de siste 25 år, men absolutt resistente gonokokkstammer er fremdeles ukjent.

På grunn av resistensøkningen har det vært nødvendig å øke penicillindosene betydelig, og man har til dels kombinert penicillinbehandling med probenecid, som hemmer den renale utskillelse av penicillin.

Behandling

Mange av våre mest anvendte antibiotika har god effekt på gonokokken. Vi vil her konsentrere oss om de i Skandinavia og av Helsedirektoratet anbefalte behandlingsformer. Penicillinet har holdt sin lederstilling i denne behandling siden det ble tatt i bruk for ca. 25 år siden.

Til behandling av akutt ukomplisert gonoré har det i denne tid vesentlig vært foretrukket én-gangsdose – som injeksjon eller peroralt. Dette behandlingsprinsipp er spesielt for denne sykdom og ulik den behandling man vanligvis gir infeksjonssykdommer. En gonorépasient vil ofte kunne påføres også andre seksuelt overførte sykdommer fra én og samme kontakt. Ikke sjelden ser vi en gonorépasient med samtidig ervervet lues, trichomoniasis, candidiasis, skabb eller flatlus. Viktig er det å vite hvordan gonorébehandlingen virker på disse andre sykdommer, spesielt lues, hvor behandlingsprinsippet er lave penicillindoser over lengre tid (uker). Vil gonorébehandlingen også helbrede en samtidig ervervet lues, vil den kun maskere lues og de serologiske reaksjoner, eller har den ingen effekt på denne? Dette er meget viktig, etter som luesfrekvensen for tiden er raskt stigende i de fleste land.

Ved engangsdosen tilstreber man en høy konsentrasjon av medikamentet i blodet i et kortere tidsrom og deretter hurtig utskillelse. Dette prinsipp har vist seg å være til stor nytte ved begrenset av de mindre følsomme gonokokkstammer, i motsetning til 50-årenes engangsdose med depotpreparater (penicillin), hvor pasientene hadde en rest av medikamentet i organismen ved neste infeksjon av gonokokker. Engangsbehandlingen er dessuten den rimeligste behandling og lett å administrere for legen, som også sikrer seg en suffisient behandling i motsetning til lengre tablettkurer hvor pasienten kan seponere behandlingen ved symptomfrihet, dele tablettene med sin partner, eller ha noen tabletter igjen til neste infeksjon. Behandlingen er behagelig for pasienten, og komplikasjonsfrekvensen er lav, særlig ved én-gangs peroral dose. Prototyp på én-dosebehandling er injeksjon av penicillin G (Benzylpenicillin natrium) 4-5 millioner enheter (anbefales oppløst i 6-8 ml 0,5 % lidokainoppløsning for å minske plagene ved in-

eksjonen)¹. Denne behandling kan kombineres med probenecid 1 g, som gis ca. 20 minutter før injeksjonen. Dette skal kunne helbrede en samtidig ervervet lues tidlig i inkubasjonsfasen (3-6 dager) og kan med fordel anvendes til pasienter som vanskelig kan følges opp. For å nedsette risikoen for anafylaktisk sjokk, og som ledd i fortsatt rasjonalisering, har én-gangs peroral dose med det semisyntetiske penicillin ampicillin eller pivampicillin fått tiltagende anvendelse. Ampicillin 2 g eller pivampicillin 1,4 g kombinert med 1 g probenecid svelges på legekontoret med et stort glass vann. Behandlingen vil maskere en samtidig ervervet lues, så rutinekontroll av WR 2-3 måneder etter gonorébehandlingen er nødvendig. Dette er spesielt viktig ettersom de fleste gonorépasienter nå for tiden er asymptomatiske (se foran), og vi således ikke vet hvor i inkubasjonsfasen de befinner seg.

Penicillin V gir ikke høye nok blodkonsentrasjoner og brukes ikke i gonorébehandlingen.

Ved penicillinallergi: Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) kan brukes som én-gangsdose, men anbefales heller som 2 tabletter 2 ganger daglig i 5 dager, eventuelt 4 tabletter \times 2 i 3 dager. Denne behandling har ingen effekt på Treponema pallidum, og maskerer derfor ikke lues. Pasienter med genitalsår kan behandles for sin gonoré, mens sårene fortsatt er under observasjon.

Tetracyklin, oksytetracyklin, doxycylin. Én-gangsdose av tetracyklin 3,5 g gir stor sviktprosent, men som tabletter i flere dager (0,5 g \times 4 i 3-5 dager) er den på høyde med penicillinbehandlingen. Behandlingen maskerer en samtidig ervervet syfilis, så WR-kontroll etter 2-3 måneder er nødvendig. Gonokokkstammene utvikler hurtigere resistens overfor tetracykliner enn overfor penicillin. Da det samtidig er tendens til kryssreaksjon for de to medikamenter, anbefales tetracykliner ikke som rutinebehandling av gonoré.

Til behandling av komplikasjoner ved gonoré eller av asymptomatisk gonoré av lang varighet (pasient med flere smittemeldinger), anbefales lengre tablettkurer, f.eks.: ampicillin 0,5 g \times 4 i 10-15 dager, eller pivampicillin 0,35 g \times 4 i samme tid, eller tetracykliner (oksyntetracyklin) 0,5 g \times 4 i 4 dager, deretter 0,25 g \times 4 i 10 dager. Husk: WR-tagning ved første konsultasjon, men viktigere 2-3 måneder etter avsluttet behandling.

Kontroll

Kontrollundersøkelse av gonorépasienter etter behandling: To ganger for menn, helst 3 ganger for kvinner med 3-7 dagers intervall.

I mangel av en effektiv serologisk prøve til screening i lavrisikogrupper, kvinner som oppsøker helsestasjoner, familieplanleggingskontorer og ved gynekologiske avdelinger, bør man ta rutinedyrkninger (fra cervix og urethra) for å finne de asymptomatiske gonokokkbærere.

Obs.: Gratis medisin til gonorépasienter rekvireres på «blå resept», utstedt på legens navn under punkt 34.

Thor Gundersen

¹ I Penicillin m/Leostesin «Leo» benyttes 1 % lidokainoppløsning mens Penicillin m/Lidokain «Novo» og «AL» har 0,5 %

Apomorfin

Det er mulig at apomorfin kan få et «come back», men i en annen form enn tidligere. Opprinnelig ble preparatet brukt i en Pavlov-inspirert aversjonskur. Nytelsen av alkohol ble kombinert med dette brekkmiddel, og tanken var at den følgende kvalme skulle betinge en ulyst overfor spirituosa. Men behandlingen ble en skuffelse, muligens fordi det ulystvekkende stimulus kom altfor sent – minutter i stedet for sekunder etter drikkingen. Men ifølge Carlsson & Fasth (7) ser det ut til at 10 mg apomorfin i kapsler skal dempe suget eller trangen etter alkohol. Denne spesielle spennings-tilstand går forut for tilbakefalle og er således av sentral betydning i alkoholismen, og det skal derfor bli interessant å se resultatet av den kontrollerte undersøkelsen som forfatterne holder på med.

Litium

Litium skal angivelig også ha gunstig innvirkning overfor alkoholisme (9). Ut fra litiums profylaktiske virkning ved manisk/depressiv sykdom er det naturlig å vente effekt der alkoholismen er sekundær til patologiske stemningssvingninger. Men svært få tilfelle av alkoholisme skyldes manisk/depressiv sykdom. Skal derfor litium være av mer alminnelig betydning, må mekanismen være en annen. Det er imidlertid for tidlig å si noe avgjort om denne behandlingen.

Konklusjon

I behandlingen av alkoholisme inngår farmakoterapien som en viktig del. Foruten avvenningsmidlet disulfiram har man bruk for neuroleptika og antidepressiva, mens gamle og nye sedativa ofte medfører tilvenningsfare. En farmakologisk terapi har imidlertid sin begrensning. Sterkest står man overfor abstinensplager, mens det er vanskeligere å behandle sug-symptomene som ligger bak drikkeperiodene. Det er mulig at betablokkere, apomorfin og litium vil vise seg å være til hjelp her.

Ole Bratfos

Litteratur

1. T. norske Lægeforen. 1974, 94, 2397.
2. Brit. J. Psychiat. 1969, 115, 1411–1412.
3. Lancet 1972 (I), 814–815.
4. Nord. psykiat. T. 1974, 28, 547–553.
5. Lancet 1972 (I), 564–566.
6. Brit. J. Psychiat. 1973, 119, 605–606.
7. Läkartidn. 1974, 71, 3074–3076.
8. T. norske Lægeforen. 1972, 92, 1474–1478.
9. J. Amer. med. Ass. 1974, 226, 522–523.

Penicillin-V

Det er nylig foretatt to uavhengige undersøkelser for å bringe på det rene hvordan absorpsjonen er fra de markedsførte fenoksymetylpenicillinpreparater (penicillin-V) i Norge. Funnene må antas å ha både generell interesse og direkte praktisk betydning.

Den ene undersøkelsen omfattet alle preparater på markedet (1), mens den andre særlig tok sikte på prepa-

rater som benyttes i barnepraksis (2). I tillegg ble en del eksperimentelt fremstilte preparater undersøkt. Alle preparater i den sistnevnte undersøkelse inngikk også i den førstnevnte.

Resultatene var de samme for begge undersøkelser, både med hensyn til de serumkonsentrasjoner som ble oppnådd og med hensyn til den innbyrdes rangering.

Dersom vi først tar for oss preparatene beregnet på barn, kan disse deles i to grupper: a) miksturene og b) de vandige oppløsninger (dråper, granulat og brusetabletter) som alle skal løses i vann før inntak.

De vandige oppløsninger ga de høyeste serumkonsentrasjoner. De fleste miksturer ga maksimale serumkonsentrasjoner som lå under $\frac{1}{3}$ av det som ble oppnådd med de vandige preparater. En av miksturene, preparat nr. 6, var på høyde med de tablettpreparatene som ga de laveste plasmakonsentrasjoner.

Blant tablettene var det stor spredning. Tabletter med kalsiumsaltet av penicillin-V ga lavere serumkonsentrasjoner enn de andre, som alle inneholdt kaliumsaltet. Forskjellene var imidlertid ikke signifikante. Det viste seg at absorpsjonen var omtrent like god fra de fleste tablettpreparatene som fra de vandige preparater.

Følgende preparater ble undersøkt:

Vandige oppløsninger:

1. Fenoxypen «Novo» granulat
2. Calcipen «LEO» brusetabletter¹
3. Rocillin «Rosco» dråper
4. Apocillin «A.L.» dråper¹ (ikke registrert)
5. Mekocillin «Mekos» brusetabletter¹

Miksturer:

6. Fenoxypen «Novo» (forsøkspreparat)
7. Fenoxypen «Novo»
8. Calcipen «LEO»¹
9. Weifapenin «Weifa»²

Tabletter/kapsler:

10. Apocillin «A.L.» tabletter
11. Rocillin «Rosco» kapsler
12. Weifapenin «Weifa» tabletter
13. Fenoxypen «Novo» tabletter
14. Fenoksymetylpenicillin «NAF» tabletter
15. Calcipen «LEO» (forsøkspreparat)¹
16. Calcipen «LEO» tabletter¹

Konklusjon

Funnene har størst konsekvenser for de preparater som har vært dominerende til barn, miksturene. De gir så lave serumkonsentrasjoner at man i stor utstrekning bør overveie å gå over til å bruke et av de vandige preparatene: granulat, dråper eller brusetabletter. Disse preparatene er farmakokinetisk likeverdige, men for en del av dem gjenstår det å se om de er klinisk anvendbare.

Tablettene synes å være tilnærmet likeverdige, selv

¹ Kalsiums salt av penicillin-V

² Benzatinsalt av penicillin-V

De resterende inneholder kaliums salt av penicillin-V

om tablettene som inneholder kaliumsaltet av penicillin-V gjennomgående absorberes noe bedre enn de med kalsiumsaltet.

Bjørn Peter Berdal, Tom Bergan,
Tore Midtvedt, Halvor Rollag jr. og
Sigurd Wetterhus

Litteratur

1. Bergan, T. & Berdal, B.: Bioavailability of phenoxymethylpenicillin preparations in a cross-over study. Manuskript under forberedelse.
2. Rollag jr., H., Midtvedt, T. & Wetterhus, S.: Serum levels of penicillin-V after oral administration of pediatric preparations to healthy subjects. Acta paediat. scand. Under trykking.

Personlige erfaringer

Alimemazin (Vallergan) som alternativ til tradisjonelle sovemidler

Pasienter med søvnvansker vil for de fleste leger være et velkjent fenomen. Søvnforstyrrelsene kan være av forskjellig art og ha forskjellige årsaksforhold, men ofte vil det være aktuelt å forsøke en eller annen form for medikamentell behandling av søvnvanskene. Siden barbitursyrepreparatene ble lansert ved århundreskiftet, er det vel først og fremst disse man har benyttet seg av som sovemidler. Som det vil være kjent, har bruken av barbiturater til dels vært meget sterkt utbredt, og det har vel også vært en tendens til en rask forordning av sovemidler istedenfor å gå nærmere inn på pasientens vansker for å se om søvnforstyrrelsene kan takles på annen måte. En annen og mer betenkelig side ved det utbredte barbituratforbruk er den fare for tilvenning og misbruk disse preparater medfører. Det har lenge vært klart at barbiturater har en høy tilvenningsfare med euforiserende virkning, toleranseøkning, fysiske og psykiske abstinenssymptomer etc.

For å unngå bruk av barbiturater har det i de senere år vært lansert en rekke «barbiturfrie» sovemidler, som f.eks. glutetimid og metakvalonpreparater. Også ved disse har det imidlertid vist seg å være en betydelig tilvenningsrisiko, og man har hatt flere eksempler på misbruk av disse preparat typer. Man har også hatt god effekt ved søvnforstyrrelser ved hjelp av medikamenter innenfor gruppen milde ataraxika, som f.eks. meprobamat eller benzodiazepinderivater. Også disse preparater har imidlertid en til dels betydelig tilvenningsrisiko, og man kjenner i dag til et utstrakt misbruk av slike preparater. Når det gjelder de nyeste innsøvningsmidler av benzodiazepingruppen, er det vel foreløpig ikke rapportert særlig misbruk, men det nære slektskap med benzodiazepin for øvrig gjør at man vel må regne med at det også for disse kan foreligge tilvenningsfare.

Ved Statens klinikk for narkomane, Hov, har man stadig pasienter med søvnproblemer. Disse søvnforstyrrelsene kan ha forskjellig årsak, dels opptre som ledd i en avvenningsfase, som komplikasjon i forsøk på normalisering av døgnrytme eller som uttrykk for bakenforliggende psykiske problemer. Selv om man prinsipielt mener det er riktig å holde medikamentforbruket så lavt som mulig, viser det seg ofte nødvendig å benytte medikamentell behandling i kortere eller lengre perioder ved siden av annen terapi. Som det lett vil forstås, gjør imidlertid klientelets art at man her må unngå bruk av medikamenter med tilvenningsrisiko, og man bruker således ingen av de ovenfornevnte medikament typer i klinikken. Man har heller valgt å bruke preparater

innenfor neuroleptikagruppen eller antidepressiva med sedativ effekt. Som kjent har imidlertid en del av disse preparater bivirkninger som gjør at de kan være mindre egnet til bruk som sovemidler. Under forsøk på å finne frem til medikamenter med tilfredsstillende søvnfremkallende virkning uten for store bivirkninger eller tilvenningsrisiko, har man her ved klinikken i det senere festet seg ved alimemazin (Vallergan). Vi har ikke kunnet gjøre kontrollerte forsøk, men vi skal her forsøke å gi en orientering om det inntrykk vi har av preparatet ut fra rent klinisk erfaring.

Alimemazin som hypnotikum ble tatt i bruk ved klinikken høsten 1971, og frem til nå har godt 200 pasienter i kortere eller lengre perioder brukt dette. Det er hittil vesentlig benyttet Vallergan sirup, 6 mg pr. ml i doser på 15–200 mg. Nødvendig dose har vist seg å være noe individuelt betinget, men den vanlige dosering ligger mellom 30–90 mg. Medikamentet blir vanligvis gitt en halv til en time før sengetid, og de fleste pasienter angir en virkning som «normal tretthet», noe som medfører et ønske om å gå til ro. Pasientene angir å sove godt og rolig og – for de flestes vedkommende – å våkne om morgenen uten ubehagelige ettervirkninger. Noen få pasienter angir lett «hang-over» med tretthet, «tung i hodet», lett munntørhet, men dette synes å være noe doseavhengig og også mest uttalt de første dager i behandlingen, mens det bedrer seg i løpet av kort tid. For noen pasienter synes man å ha observert at dersom de fortsetter å være oppe og i aktivitet på tross av den tretthetsfølelsen preparatet gir, vil den søvnfremkallende virkningen reduseres. Det synes derfor som om det er nødvendig å innstille seg på å gå til ro når medikamentet er tatt inn.

Vi har her ved klinikken ikke observert noen tegn til tilvenningsfare eller toleranseøkning, noe man vel heller ikke kunne vente ut fra medikamentets farmakologi. Noen tegn til rusvirkning eller tenningsreaksjoner har vi heller ikke observert. Det er ikke sett alvorlige bivirkninger ved bruk av alimemazin hos våre pasienter. Da preparatet jo er et fentiazinderivat, må man imidlertid være oppmerksom på mulighetene for bivirkninger som *ikterus*, *extrapyramidale symptomer*, *agranulocytose* etc. Som nevnt har vi imidlertid ikke observert noen slike bivirkninger, på tross av at flere av våre pasienter tidligere har gjennomgått leversykdommer. Man må også være oppmerksom på at preparatet kan ha potenserende virkning overfor alkohol og andre rusmidler. Vallergan finnes i øyeblikket registrert i form av tablett og 10 mg, samt sirup i konsentrasjonene 2 mg pr. ml og 6 mg pr. ml.

Vi har som tidligere nevnt, vesentlig brukt Vallergan sirup her ved klinikken, og den relativt lave konsentrasjon har medført enkelte praktiske vansker. I det senere har vi imidlertid til utprøving fått Vallergan dråper i konsentrasjon 40 mg pr. ml. I dråpeform synes preparatet å ha samme effekt som beskrevet for sirup. Vi har ikke observert noen økt bivirkningsfrekvens, og pasientene har ikke gitt uttrykk for noen dårligere virkning eller mer ubehag ved denne administrasjonsform. Til bruk for voksne pasienter i de doser vi benytter her,

intramuskulært daglig i en uke, så 10 mg intramuskulært hver 4. uke som vedlikeholdsbehandling.

Vitamin D: Vitamin D-mangel i kombinasjon med mangel på kalsium fører til kalkmangel i bensubstansen, men mekanismen for dette er diskutert (12).

Behandling: Vitamin D-injeksjoner: 80 000–125 000 IE intramuskulært hver 4. uke.

Kalsium:

Behandling: Calcium-«Sandoz» brusetabletter 1 tablett 3 ganger daglig, eller Kalciumbrusegranulat «NAF» 1 pakett 3 ganger daglig.

3. Kløe

Årsakene til kløe ved cholestase er omdiskutert (12). Den mest sannsynlige forklaring er opphoping av galle-salter i serum på grunn av nedsatt utskillelse i gallen. Behandlingsprinsippet er derfor å fjerne galle-salter fra kroppen, og dette gjøres ved å gi anionebytter peroralt slik at galle-salter i tarmen kan binde seg til denne. Gallesyrene blir således ikke reabsorbent, men utskilt i tarmen.

Forutsetningen for at dette prinsipp skal virke, er at cholestasen er partiell; kommer det ikke galle inn i tarmen, er det heller ikke galle-salter å fjerne.

En anionebytter har også affinitet til andre sure molekyler, f.eks. medikamenter som acetylsalicyl og tetracycliner.

Av forklaringen foran forstår vi at når gallesaltene fjernes, vil steatoréen øke. Derfor må man være påpasselig med MCT, vitamin- og kalksubstitusjonen.

Behandling: Cholestyramin (Quemid) (Questran) 4 g 2–3 ganger daglig.

Litteratur

1. Addison, T. & Gull, W.: On certain affection of the skin. Vitiligoidea and plana and tuberosa. Guy's Hosp. Rep. 2nd. ser. 1851, 7 (2), 265–276.

2. Ahrens jr., E. H. et al.: Primary biliary cirrhosis. Medicine (Baltimore) 1950, 29, 299–364.
 3. Badley, B. W. D. et al.: Diminished micellar phase in patients with chronic non alcoholic liver disease and steatorrhea. Gastroenterology 1970, 58, 781–789.
 4. Chohan, M. R.: Primary biliary cirrhosis in twin sisters. Gut 1973, 14, 213–214.
 5. Galbraith, R. M. et al.: High prevalence of seroimmunologic abnormalities in relatives of patients with active chronic hepatitis or primary biliary cirrhosis. New Engl. J. Med. 1974, 290, 63–69.
 6. Hadziyannis, S. et al.: Immunological and histological studies in primary biliary cirrhosis. J. Clin. Path. 1970, 23, 95–98.
 7. Javitt, N. & Emerman, S.: Effect of sodium thaurilithocholate on bile flow and bile acid excretion. J. Clin. Invest. 1968, 47, 1002.
 8. Kreek, M. J., & Sleisinger, M. H.: Estrogen induced cholestasis due to endogenous and exogenous hormones. Scand. J. Gastroent. 1970, 5 (suppl. 7), 123–131.
 9. MacSween, R. N. M. et al.: Bile canalicular antibody in primary biliary cirrhosis and in other liver diseases. Lancet 1973 (I), 1419–1421.
 10. Ritland, S. et al.: Lipoprotein-X (LP-X) in liver disease. Scand. J. Gastroent. 1973, 8, 155–160.
 11. Ross, A. & Sherlock, S.: A controlled trial of azathioprine in primary biliary cirrhosis. Gut 1971, 12, 770.
 12. Sherlock, S.: Chronic choleangitides: Aetiology, diagnosis and treatment. Brit. med. J. 1968 (III), 515–521.
 13. Sherlock, S.: Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). Gastroenterology 1959, 37, 574–586.
 14. Sherlock, S. & Scheuer, P. J.: Presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. New Engl. J. Med. 1973, 289, 674–678.
 15. Scheuer, P. J.: Primary biliary cirrhosis. Proc. roy. Soc. Med. 1967, 60, 1257–1260.
 16. Skrede, S. et al.: Serum immunoglobulins in liver diseases. Upubliserte data.
 17. Turnberg, L. A. & Antony-Mote, A.: The quantitative determination of bile salts in bile using thin-layer chromatography and 3-alpha hydroxy steroid dehydrogenase. Clin. chim. Acta. 1969, 24, 253–259.

EFFEKTEN AV AMPICILLIN, KLORAMFENIKOL OG PENICILLIN + STREPTOMYCIN VED BEHANDLING AV AKUTT CHOLECYSTITT

ØYVIND HAVIG og JOHAN HERTZBERG

Ullevål sykehus, Avdeling II, Kirurgi, sjef: professor, dr. med. Snorre Aune

T. norske Lægeforen. 1975, 95, 298–300.

Vi har ikke kunnet finne noen undersøkelse over den kliniske effekt av antibiotika ved akutt cholecystitt bortsett fra undersøkelsen utført av én av oss (2) i 1958. Denne var imidlertid ikke randomisert. Derfor ble den foreliggende undersøkelse utført.

Materiale og metode

I perioden fra oktober 1966 til mai 1968 ble 90 pasienter behandlet i kirurgisk avdeling II, Ullevål sykehus på grunn av akutt cholecystitt. Diagnosen ved

innleggelsen ble basert på noen eller alle av følgende kriterier: smerte, ømhet under høyre costalbue, palpabel resistens samme sted, ikterus, feber over 38° C, forhøyet SR, leukocytose og patologiske funn ved intravenøs biligrافي. 77 pasienter ble inkludert i det endelige materiale. Disse pasientene tilfredsstilte følgende kriterier:

1. Betent galleblære fjernet ved operasjon og verifisert ved histologisk undersøkelse (tab. 1), eller røntgenologisk påvist galleblæresykdom med stener eller manglende kontrastutskillelse (tab. 2).

Tabell 1
Cholecystitis verified by operation

Antibioticum	No. of patients	
Penicillin + streptomycin (Group A)	15	of 26
Chloramphenicol (Group A)	6	of 18
Ampicillin (Group A)	10	of 24
More than one antibioticum (Group B)	5	of 9
Total	36	of 77

Tabell 2
Cholecystitis verified by biligraphy

Pathological findings	No. of patients	
Stones	26	of 77
Missing or slight contrast excretion	52	of 77
Stones and missing or slight contrast excretion	18	of 77
Total	96 ¹	of 77

¹ This figure exceeds the total No. of cases because some cases showed more than one of the pathological findings

Tabell 3

Nine patients who got more than one trial with one or more of the three antibiotics

Patient's No.	No. of antibiotics given			Total No. of trials
	Ampicillin	Penicillin + streptomycin	Chloramphenicol	
3	1	1	1	2
13	1	1	1	2
18	1	1	1	3
26	1	1	1	2
46			2	2
50	1	1	1	3
62	1	1	1	2
65	1	1	1	3
75	1	1	1	2
Total	8	5	8	21

Tabell 5
Pain and tenderness before and 7 days after treatment

Antibioticum	No. of patients	Pain before treatment	Pain 7 days after treatment	Tenderness before treatment	Tenderness 7 days after treatment
Penicillin + streptomycin (Group A)	26	25/26	0/26	26/26	1/26
Chloramphenicol (Group A)	18	18/18	1/18	17/18	1/18
Ampicillin (Group A)	24	24/24	2/24	24/24	1/24
More than one antibioticum (Group B)	9	8/9	3/9	8/9	3/9
Total	77	75/77	6/77	75/77	6/77

Tabell 6
Jaundice and palpable resistance before and 7 days after treatment

Antibioticum	No. of patients	Jaundice before treatment	Jaundice 7 days after treatment	Palpable resistance before treatment	Palpable resistance 7 days after treatment
Penicillin + streptomycin (Group A)	26	8/26	1/26	6/26	0/26
Chloramphenicol (Group A)	18	5/18	0/18	5/18	1/18
Ampicillin (Group A)	24	7/24	1/24	4/24	1/24
More than one antibioticum Group B	9	5/9	1/9	4/9	2/9
Total	77	25/77	3/77	19/77	4/77

2. Feber over 38° C. 13 pasienter oppfylte ikke disse kriterier og ble derfor ekskludert fra materialet.

Alle pasientene ble behandlet fortløpende ifølge en på forhånd oppsatt randomiseringsliste. De tre grupper av antibiotika ble gitt intramuskulært i følgende doser i 7 dager: ampicillin 0,5 g 4 ganger, kloramfenikol 1 g 2 ganger og benzylpenicillin 400 000 IE + streptomycin 0,5 g 2 ganger i døgnet.

De 77 pasientene med verifisert akutt cholecystitt kan inndeles i to grupper: 1) De som fikk bare én kur; 68 pasienter og 2) De som fikk mer enn én kur med ett eller flere av de tre typer antibiotika, 9 pasienter (tab. 3). Aldersfordelingen var omtrent den samme i de forskjellige antibiotikagrupper (tab. 4), og antall kurer med de ulike antibiotika var omtrent det samme.

Resultater

Der var ingen mortalitet i materialet og ingen akutte operasjoner. Autopsi ble utført på praktisk talt alle pasientene som døde i avdelingen i løpet av undersøkelsesperioden. Ved gjennomgang av obduksjonsjournalene viste det seg at ingen av pasientene døde av akutt cholecystitt. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom de ulike behandlingsgrupper med hensyn til smerte og ømhet (tab. 5) eller ikterus og palpabel resistens (tab. 6). Gjennomsnittlig varighet av feber

Tabell 4
Age distribution

Age (years)	Penicillin + streptomycin	Chloramphenicol	All antibiotics
21–50	3	5	8
51–60	5	7	18
61–70	6	5	17
71–80	11	8	27
80+	2	2	7
Total	27	27	77

Tabell 7
Improvement judged from biligraphy examination

Antibioticum	No. of patients		
	Biligraphy before and after treatment	Improved	Per cent
Penicillin + streptomycin	15	12	80
Chloramphenicol	9	3	33
Ampicillin	16	7	43
Total	40	22	55

Tabell 8
Mortality in relation to treatment with antibiotics

Antibiotic	No. of cases	Deaths	Per cent
No antibiotic	74	14	19.0
Sulphonamides	38	2	5.3
Penicillin	111	5	4.5
Penicillin + streptomycin	96	6	6.3
Aureomycin or achromycin	80	3	3.8

over 37,5° C var 4,0 dager i kloramfenikolgruppen, 3,1 dager i streptocillingruppen, 4,1 dager i ampicillingruppen og 3,7 dager i hele materialet. Kontrastfylningen av galleblæren ved biligrafi bedret seg oftere etter penicillin + streptomycinbehandling sammenlignet med de andre antibiotikagrupperne (tab. 7). Biligrafiundersøkelsen ble imidlertid utført sent i forløpet og kan ikke brukes til bedømmelse av behandlingsresultatet.

Fem pasienter oppholdt seg mer enn 3 uker i sykehuset på grunn av komplikasjoner (2 pasienter med per-

forasjon av galleblæren og peritonitt, 2 pasienter med choledochussten og 1 pasient med papilla Vateri stenose, sannsynligvis på grunn av kronisk cholangitt). Når disse 5 pasienter ekskluderes, var den gjennomsnittlige hospitaliseringstid hos de gjenværende 72 pasienter mellom 10 og 11 dager i alle de 3 behandlingsgruppene.

Diskusjon

I denne undersøkelsen ble det ikke funnet noen signifikant forskjell i den kliniske effekt av de 3 anvendte grupper av antibiotika. Ubehandlet kontrollgruppe ble ikke tatt med fordi en tidligere undersøkelse utført av én av oss (2) viste en høy mortalitet hos disse pasientene (tab. 8).

Flere forfattere har poengtert betydningen av ikke-bakterielle faktorer som årsak til akutt cholecystitt. Således mener Watson (3) at bakterielle infeksjoner ved akutt cholecystitt er sekundære i forhold til faktorer som mekanisk obstruksjon, kjemisk irritasjon og vaskulær obstruksjon. Edlunds bakteriologiske studier støtter det samme syn. I tråd med andres funn, kunne han ikke påvise bakterier i gallen eller i galleblæreveggen i de tidlige stadier av akutt cholecystitt. Dette kan være en av årsakene til at det i vår undersøkelse ikke ble påvist noen forskjell i effekten av de 3 antibiotika.

Litteratur

1. Edlund, Y. A.: Bacteriological investigation of the biliary system and liver in biliary tract disease correlated to clinical data and microstructure of the gallbladder and liver. Acta chir. scand. 1958/1959, 116, 461-476.
2. Hertzberg, J. & Nilssen jr., A.: Acute cholecystitis. Results of principally conservative treatment with subsequent operation a froid. J. Oslo Cy Hosp. 1958, 8, 173-179.
3. Watson, M. J. F.: The role of bacterial infection in acute cholecystitis: A prospective clinical study. Milit. Med. 1969, 134, 416-426.

INTRAHEPATISK CHOLESTASE AV UKJENT ÅRSÅK

JOHAN HERTZBERG

T. norske Lægeforen. 1975, 95, 300-301.

Reduksjon av gallesekresjonen uten at det foreligger en stenose i de store galleveier representerer et vanskelig diagnostisk problem (3). Det kliniske bilde og laboratorieprøvene er det samme som ved mekanisk hindring, slik at en «indremedisinsk» ikterus opptrer som en «kirurgisk».

Jeg skal ikke omtale de patologisk-anatomiske funn. Hva angår årsakene til slik intrahepatisk cholestase, gjengis en tabell fra et tidligere kurs (1). Den tilstand som jeg nå skal omtale, er B 6 a i tabell 1. Det er mulig at årsaken i noen tilfelle er virus, men det er riktig å si at den oftest er helt ukjent.

Klinikk

Data for 7 pasienter av denne type er gjengitt i tabell 2. 5 av disse var menn og 2 kvinner, og alderen mellom 38 og 72 år. Påfallende hos alle var god almentilstand. De var alle oppgående, lite besværet og arbeidsdyktige, men søkte lege på grunn av sin ikterus. 5 anga smerter, som dog ikke var store, og 4 også kløe.

Ikterus var lett hos en pasient, og betydelig hos de 6 andre, og alkalisk fosfatase signifikant forhøyet over okklusjonsgrensen som jeg setter til 90 internasjonale enheter etter Bessey. Det var moderat forhøyelse av transaminaser som man ofte ser det ved «kirurgisk» ikterus.

motvirke visse bivirkninger ved langtidsbehandling med kortikosteroider, særlig hos barn, ved tilførsel av store doser med askorbinsyre. Det dreier seg om et leserinnlegg i *Lancet* (4) med utgangspunkt i en meddelelse som peker på muligheten av å motvirke kortikosteroidenes uheldige virkning på bensystemet hos barn ved bruk av askorbinsyre. Den biokjemiske mekanisme for dette nevnes uten at vi skal gå i detalj her. Samtidig anføres det et arbeid som har vist at askorbinsyre kunne motvirke den hemmende virkning som kortikosteroider har på den baktericide evnen til neutrofile granulocytter. Også i så måte er det angitt en mulig biokjemisk forklaring på denne effekt. Innsenderen av dette leserbrev mener at det er behov for videre undersøkelse for å bringe klarhet i betydningen av supplement med askorbinsyre ved langvarig behandling med kortikosteroider, særlig hos barn, men det skulle øyensynlig også kunne være behov for en slik kombinasjonsbehandling hos voksne.

Det er mulig at man kan finne en felles forklaring på den mulige antagonistiske virkning som askorbinsyre har overfor iallfall noen av de bivirkninger som både kortikosteroider og andre midler med antiflogistisk virkning fremkaller.

Som en digresjon kan det være verd ganske kort å nevne at det ganske nylig er vist at man ved en tilførsel av 1000 mg askorbinsyre daglig til geriatriske pasienter kunne øke innholdet i hvite blodlegemer fra verdier som gjennomsnittlig lå like over laveste grense for normale verdier opp til det firedobbelte (5). I løpet av den måneden som undersøkelsen foregikk, ble det registrert en tilbakegang i liggesårenes areal på 84 % i den behandlede gruppe, mens tilhelingen bare var ca. 43 % i kontrollgruppen. Også i denne meddelelse pekes det på en lignende hensiktsmessig påvirkning av bindevevets stoffskifte som den som ble nevnt i forbindelse med askorbinsyrens evne til å redusere bivirkninger fremkalt av kortikosteroider.

Det vises for øvrig til en tidligere artikkel om acetylsalicylsyre og C-vitaminomsetningen (6).

Knut Næss

Addendum

Pussig nok fant jeg akkurat da det ovenstående skulle gå i trykken, tilsvarende tanker uttrykt i «a Letter to the Editor» fra USA (7) under titelen: *Colds and antihistaminic effect of vitamin C*.

Det henvises til undersøkelser som har vist at 500 mg askorbinsyre reduserer den bronchokonstriksjon som kan fremkalles av histamin hos friske forsøkspersoner. En annen undersøkelse har vist at askorbinsyre også beskytter mot den astma som fremkalles av støv fra bomull, som virker som histaminliberator.

På grunnlag av dette antyder innsenderen at den samme mekanisme kan gjøre seg gjeldende ved «acute respiratory illness».

K.N.

Litteratur

1. *Biochemical Pharmacol.* 1974, 23, 637–641.
2. *T. norske Lægeforen.* 1975, 95, 452.
3. *Biochemical Pharmacol.* 1974, 23, 643–647.
4. *Lancet* 1974 (II), 776.
5. *Lancet* 1974 (II), 544–546.
6. *T. norske Lægeforen.* 1974, 94, 1470.
7. *New Engl. J. Med.* 1974, 201, 633.

Hypoglykemi ved primært leverkarsinom

En 26-årig bantu hadde leverhepatom som veide 1700 g. Han hadde alvorlige hypoglykemiske anfall som han døde av. Han ble gitt 1200–1500 g glukose daglig for å opprettholde blodsukkerspeilet. Glukose-6-C¹⁴-undersøkelser, fall i plasma fosfat under glukoseinfusjon og lave verdier av fri fettsyrer i plasma som steg på tross av glukoseinfusjon, indikerte økt perifert glukoseforbruk. Leverfunksjonsprøver og respons på adrenalin og glukagon var normale. Plasma insulin og «insulin-like activity» var lave i plasma og tumor, og plasma insulinrespons på glukose og tolbutamid var patologisk. Veksthormonnivået var lavt på tross av alvorlig hypoglykemi, men ble ikke suprimert etter glukose. På grunnlag av undersøkelsene konkluderer V i n i k & D e p p e (Durban) at tumor secernerte en substans eller substanser, som ikke var insulin eller «insulin-like activity», som bevirket økt perifert glukoseforbruk og forstyrret den normale hormonkontroll med hypoglykemi som resultat. Denne kan tenkes å virke direkte på muskel og øke ADP-produksjonen, som stimulerer fosfofruktokinase og derved glykolyse. Det ble ikke gjort spesialundersøkelser for å påvise en slik substans direkte.

(S. Afr. med. J. 1973, 47, 518–524)

Flukloxacillin — et nytt semisyntetisk isoxazolympenicillin

Innførelsen av de penicillinaseresistente penicilliner representerte et stort fremskritt i antibiotikaterapien. Kloxacillin og dikloxacillin ble fremstilt på basis av oxacillin, og nylig er et annet isoxazolympenicillin, flukloxacillin, blitt introdusert.

Flukloxacillin er virksomt mot Gram-positive kokker. Samtlige av 190 stammer av beta-hemolytiske streptokokker tilhørende gruppe A, pneumokokker og både penicillin-G-sensitive og penicillin-G-resistente gule stafylokokker ble hemmet av en serumkonsentrasjon på 0,78 µg/ml eller mindre. Etter tilførsel av 250 og 500 mg flukloxacillin per os steg serumkonsentrasjonen til et maksimum på gjennomsnittlig henholdsvis 5,7 og 11,4 µg/ml. Intramuskulær administrasjon av 250 mg flukloxacillin ga et maksimalt serumspil på 11,8 µg/ml. Serumkonsentrasjonene av flukloxacillin var noe lavere enn dem man fant etter samme dose dikloxacillin, men høyere enn etter kloxacillin. På grunn av flukloxacillinets lavere grad av proteinbinding nådde man imidlertid en høyere konsentrasjon av fritt antibiotikum med flukloxacillin enn med de to andre isoxazolympenicilliner. Flukloxacillin kunne ikke påvises i spinalvæske 2 timer etter intramuskulær administrasjon hos individer uten tegn til meningal affeksjon.

(Clin. Pharmacol. Ther. 1972, 13, 512–515)

pelig grunnlag? N a c h e m s s o n har ved flere anledninger vist hvordan enkelte kan manipulere med vitenskapen, og konstruere lettvinde forklaringer på smertetilstander med kvasifilosofisk svada.

Det må forlanges at vi er ærlige mot hverandre og våre medarbeidere. Da må vi i første rekke ha mot til å innrømme hva vi ikke vet. Det synes som skråsikkerhet og entusiasme over enkelte «terapiformer» er omvendt proporsjonalt med utdannelsesnivå og erfaring.

Et annet spørsmål er hvor ærlige vi skal være overfor våre pasienter. Skal vi innrømme at vi tross alle seriøse undersøkelser ikke vet hvorfor de f. eks. har vondt i ryggen?

Vi bør i ethvert fall unnlate å bløffe med sjabloner som «en skive som er glidd ut» — «låsning mellom to hvirvler» eller at «den ene bekkenhalvdel er rotert i forhold til den andre». Man kan kanskje i et ukritisk pasientklientel bevare ansikt som flink doktor. Innen vårt yrke må man heve seg fra et slikt nivå og heller forsøke å tilegne seg grunnleggende kunnskaper om sykegymnastikk. På dette grunnlag kan vi oppnå et bedre samarbeid med sykegymnastene.

Det er kanskje i visse tilfelle psykologisk uriktig å innrømme vår uvitenhet overfor pasienten, men det er uholdbart å komme med usanne påstander.

Oslo, 5. februar 1975

Paul Lereim

Noen tanker om røntgenologers og kiropraktors syn på visse lidelser i columna

Kommentar til Per Wiiks innlegg i «Tidsskriftet» nr. 28/1974, side 1935

Herr Redaktør!

Gjennom den tid kiropraktikken har vært kjent her i landet, har motforestillinger fra legehold vært ganske bastant, men med stadig varierende motiver.

Man behøver ikke gå mange år tilbake for å finne uttalelser om at det å mobilisere en hvirvel var en umulighet.

Da dette senere medisinsk ble ak-

septert, ble hovedsakelig vårt undervisningsmaterieell og våre lærebøker karakterisert som ubrukelig, til tross for at disse stort sett var de samme som ble benyttet av medisinstuderende. Vi har gjennom massemedia fått høre at våre undervisningssteder var kveldsskoler, uten at vi kjenner til at en eneste norsk kiropraktor har fått sin utdanning på en sådan.

Vi har til enhver tid ad informativ vei forsøkt å klare opp i de misoppfatninger og feiltolkninger som har vært presentert, og svært ofte kommet til forståelse med den angripende part, uten at dette alltid er blitt offentliggjort.

Den kritikk som lege Per Wiik reiser mot norske kiropraktorer, er for oss en ny versjon og meget usaklig. Vi er som nevnt etter hvert blitt vant til mye kritikk, men det er vel å gå langt over streken, når det på trykk blir hevdet at vi ikke skulle vite hva uttrykk som spondylose, osteochondrose og discopati står for. Av én som skal kritisere på denne offisielle måte, må man kunne forlange at han setter seg inn i problematikken, før dette settes på trykk. Å kritisere bare for å skape strid har vel egentlig ingen hensikt og kan vel ikke gavne noen.

Vi har da derfor bedt våre medlemmer overse Wiiks uttalelser og betrakte dem som et resultat av manglende informasjon. Vi vil også benytte anledningen til å nevne at ingen lege skulle være redd for å benytte medisinsk terminologi ved korrespondanse med norske kiropraktorer. Vi sitter tross alt inne med faglig viten.

Kristiansund, 26. desember 1974
for Norsk Kiropraktor Forening

Per-Jan Hoem
Viseformann

Doxycyklin (Vibramycin) ved nyresvikt

Herr Redaktør!

Jeg har med interesse lest Stenbæk, Myhre & Berdals artikkel om Doxycyklin i «Tidsskriftet» nr. 34-35-36/1974. Ifølge denne artikkelen får man følelsen av at vanlige tetracykliner ikke lenger har noen berettigelse, og det må være helt feil-

aktig. Jeg er fullt ut enig med forfatterne om at tetracykliner ikke bør brukes ved sterkt nedsatt nyrefunksjon, men at dette skal gjelde også for gamle mennesker og pasienter med svære infeksjoner, kan umulig medføre riktighet. Jeg imøteser en nærmere redegjørelse fra legene Stenbæk, Myhre & Berdal.

Vikersund, 17. januar 1975

Willy Hennie

Foranstående innlegg har vært forelagt artikkelforfatterne, som svarer: Herr Redaktør!

Hensikten med artikkelen *Doxycyklin (Vibramycin) ved nyresvikt* var å peke på at man hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør anvende doxycyklin og ikke vanlige tetracykliner, ikke å omtale indikasjonstillingen for bruk av tetracykliner generelt. Det er riktig at vårt lille materiale bare omfatter pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon, i den litteratur vi refererer er det imidlertid beskrevet forverrelse av azotemien selv ved moderat reduksjon av nyrefunksjonen. Vi mener at vanlige tetracykliner ikke bør gis til pasienter med glomerulusfiltrasjon under 50 ml/minutt, en reduksjon som kan finnes hos individer over 70 år til tross for normal serumkreatinin (1), og som også utvilsomt vil kunne sees ved en rekke alvorlige og potensielt livstruende sykdomstilstander, blant annet sepsis. Tetracykliner har forholdsvis nylig vært utførlig omtalt i «Tidsskriftet», og det har vært poengtert at de sjelden vil være førstehåndspreparater (2), likesom deres uheldige virkninger ved nedsatt nyrefunksjon har vært diskutert (3). Så vidt vi kan se, er farene ved tetracyklinadministrasjon til denne kategori av pasienter tilstrekkelig godt dokumentert til å berettige en advarsel.

Oslo, 3. februar 1975

Ørnulf Stenbæk, Erik Myhre og Bjørn Peter Berdal

Litteratur

1. Ugeskr. Læg. 1971, 133, 2369-2372.
2. T. norske Lægforen. 1973, 93, 946-947.
3. T. norske Lægforen. 1972, 92, 1780-1782.

GRUPPE B-STREPTOKOKKER - STREPTOCOCCUS AGALACTIAE - HOS HOMO

IVAR RØN og ARNE ØDEGAARD

Statens Mastitislaboratorium, Molde, laboratoriesjef: veterinær Ivar Røn, og Fylkessjuehuset i Molde, Mikrobiologisk laboratorium, sjef: overlege Arne Ødegaard

T. norske Lægeforen. 1975, 95, 936-938.

Det er vanlig oppfatning at Lancefields gruppe B-streptokokker har liten human patogenitet. Mikrobene er isolert fra luftveiene (6, 19), svelg (20) og urogenitaltractus (6, 14) hos klinisk friske individer. Flere rapporter - særlig fra senere år - beskriver imidlertid gruppe B-streptokokker som årsak til ulike infeksiose lidelser hos homo: Urogenitalinfeksjoner (5, 6, 8, 11), puerperale infeksjoner (14), luftveisinfeksjoner (5, 11), meningitt (1, 2, 10, 14, 21, 22, 25, 27), mastitt (19), endokarditt (22) og sepsis (3, 5, 6, 14, 22, 27).

I flere tilfelle har infeksjonene hatt letal utgang.

Fra Norge rapporterer Gaustad (9) et tilfelle av puerperalfeber med letal utgang og Kvittingen (17) et dobbelttilfelle av meningitt hos spedbarn. Mødrene til de to barna lå på fødeavdelingen samtidig. De lå på samme rom og ble stelt delvis av samme pleiersker.

I veterinærmedisinen er gruppe B-streptokokker årsak til såkalt smittsom mastitt hos storfe. Mikroben angis å være jurspesifikk, dvs. den vegeterer og formerer seg overveiende i jurvev. På grunn av lidelsens smittsomme karakter hos storfe er den i Norge underkastet offentlig veterinærbeholdning. Dette har ført til at gruppe B-streptokokkmastitt er sterkt redusert.

Veterinærstatistikken (23) viser at antall storfebesetninger smittet med gruppe B-streptokokker er redusert fra 1255 i 1966 til 250 i 1972.

Ved Statens Mastitislaboratorium i Molde ble gruppe B-streptokokker isolert bare i 0,7 % tilfelle av kronisk mastitt i 1973 (28).

Årsmeldingen fra veterinære diagnoselaboratorier for 1973 viser at middel reaksjonsprosent ved siste prøve i smittede besetninger er 2,34 %.

Gruppe B-streptokokker er også isolert fra mastitt hos sau (23) og geit (16, 23, 28), men forekommer ellers sjelden hos disse og andre dyrearter.

Materiale og metoder

I samarbeid med Mikrobiologisk laboratorium ved Fylkessjuehuset i Molde er det fra oktober 1969 til april 1970 undersøkt 703 urinprøver fra menneske, spesielt med henblikk på gruppe B-streptokokker.

Urinprøvene ble tatt som vanlig vaskeprøve med midtstråle-urin på sterile glass. Fra tilfeldig utvalgte prøver ble avhelt ca. 5 ml urin på sterile glass for spesiell gruppe B-streptokokkundersøkelse. Resten av urinprøven ble ved sykehusets bakteriologiske avdeling underkastet vanlig kvantitativ bakteriologisk undersøkelse ved utsæd på blodagar med kalibrerte øser. Bakterietall over 100 000 pr. ml urin ble regnet som signifikant bakteruri, mens bakterietall under 10 000 pr. ml ble

regnet som normal urin. Mellomliggende resultater ble regnet som usikre, og det ble anmodet om å ta ny prøve.

Gruppe B-streptokokkundersøkelsen ble utført ved å ta ut 1/100 ml urin med kalibrert burinål, fortynnet i petriskåler (diameter 90 mm) med 1 ml fysiologisk NaCl og innstøpt i 15 ml tallium-sulfat-krystallfiolett-toksin-agar, dvs. blodagar tilsatt aesculin 1:100, talliumsulfat 1:3 000, krystallfiolett 1:750 000 og stafylokokktoksin (13). Etter inkubasjon 18 timer ved 37°C ble kolonier med fullt oppklart hemolysesone (Camp +) isolert og identifisert i samsvar med Lancefields system for serologisk gruppebestemmelse av streptokokker (18).

Parallelt med direkte utsæd ble også foretatt utsæd fra preinkubert urinsediment. Urinprøvene ble sentrifugert i 10 minutter (1 200 omdreininger pr. minutt), supernatanten ble avhelt og bunnfallet påfylt 5 ml natriumazidbuljong, dvs. kjøttpeptonbuljong tilsatt krystallfiolett 1:500 000 og natriumazid 1:20 000. Etter inkubasjon 18 timer ved 37°C ble 1/100 ml innstøpt i talliumsulfat-krystallfiolett-toksin-agar og videre behandlet som ved utsæd direkte fra urinprøvene. Ved overvekst ble nødvendig fortynning foretatt med fysiologisk NaCl.

Ved bakteriologisk rutineundersøkelse ved Mikrobiologisk laboratorium blir påvist en del beta-hemolytiske streptokokker med biokjemiske egenskaper som avviker fra gruppe A-streptokokker. I alt er 50 slike kulturer serologisk gruppebestemt mot streptokokksera A, B, C, G og L.

Denne undersøkelse har pågått over flere år.

Gruppe B-streptokokker isolert fra humant materiale ble undersøkt med hensyn på laktosefermentering - i alt 37 kulturer. Til sammenligning ble undersøkt laktosefermentering hos 125 kulturer gruppe B-streptokokker isolert fra leverandør-melkeprøver tatt på meieriene og 105 kulturer isolert fra mastittkjertler hos storfe. Prøven ble avlest etter 7 døgns inkubasjon ved 37°C.

Resistensbestemmelse for antibiotika og kjemoterapeutika ble utført for 27 av de isolerte humane stammer av gruppe B-streptokokker etter agardiffusjonsmetoden («lappemetoden») (7).

Resultater

Gruppe B-streptokokker ble påvist i 8 av 703 urinprøver, dvs. 1,1 %.

Fra de 8-positive prøvene ble gruppe B-streptokokker påvist både ved direkte utsæd og i de tilsvarende preinkuberte prøver. Tabell 1 viser kjønn, klinisk diagnose og resultat av kvantitativ bakteriologisk urinundersøkelse hos 8 pasienter hvorfra gruppe B-streptokokker ble påvist.

Av 50 beta-hemolytiske streptokokker isolert ved sykehusets mikrobiologiske laboratorium, var 31 gruppe B-

Tabell 1

Klinisk diagnose med resultat av kvantitativ bakteriologisk undersøkelse hos 8 pasienter med gruppe B-streptokokker i urinen

Pasient nr.	Kjønn	Klinisk diagnose	Antal bakterier pr. ml urin
1	♀	Dysuri	< 10 000
2	♀	Diabetes mellitus	< 10 000
3	♀	Diabetes mellitus	< 10 000
4	♀	Hyperemesis gravidarum	< 10 000
5	♀	Cystitt	< 10 000
6	♀	Melæna	< 10 000
7	♂	Urolithiasis	< 10 000
8	♀	Apoplexia	> 100 000

streptokokker, 4 gruppe C, 1 gruppe G og 14 stammer lot seg ikke serologisk gruppere mot streptokokksera A, B, C, G eller L.

Med unntak for én skrev samtlige gruppe B-streptokokk-kulturer seg fra ytre kjønnsorganer (vagina, cervix uteri) eller fra urin eller ytre urinveier (urethra). Den ene kulturen ble isolert fra et spedbarn med sepsis. Av de øvrige var 3 isolert fra menn og 27 fra kvinner.

Fem av gruppe B-kulturene var isolert fra urin, 1 mannlig og 4 kvinnelige pasienter. Bare i én av prøvene forelå signifikant bakteruri, mens de 4 øvrige hadde bakterietall mellom 10 000 og 100 000 pr. ml, dvs. en tvilssom urinveisinfeksjon.

Resultat av laktosefermentering (tab. 2) viser at 27 % av de humane stammer er laktose positive, mens de bovine stammer fra melkeprøver og mastittsekret er laktose positive i henholdsvis 96,8 % og 94,3 %.

Antibiogrammene for de humane stammer, som er testet (tab. 3), viser at 1 av 27 stammer er penicillin G resistent, mens det er påvist flere resistente stammer for sulfonamider, tetracyklin og kloramfenikol.

Diskusjon

De påviste gruppe B-streptokokker skriver seg fortrinnsvis fra kvinner. Bortsett fra det ene tilfelle av sepsis hos spedbarn, skriver samtlige prøver seg fra de ytre kjønnsorganer (vagina, cervix uteri) eller fra urin eller ytre urinveier (urethra). Sepsis hos spedbarn med gruppe B-streptokokker kan vel også sees i sammenheng med at bakterien forekommer i nettopp denne region (5, 8, 14).

Hvorvidt gruppe B-streptokokker gir infeksjoner i urogenitalregionen, gir undersøkelsen ikke svar på.

Den spesielle urinundersøkelsen viser at gruppe B-streptokokker relativt hyppig kan påvises i urin fra homo.

Tabell 2

Laktosefermentering av gruppe B-streptokokker isolert fra humant og bovin materiale

Materiale	Antall stammer	Laktose positive Antall	%
Humant	37	10	27,0
Melkeprøver	125	121	96,8
Mastittsekret hos storfe	105	99	94,3

Sett fra et bakteriologisk synspunkt hadde ca. halvparten av de positive prøver normal urin, dvs. under 10 000 mikrober pr. ml. De bakterier som påvises ved så lave tall, regner man med skriver seg fra de ytre urinveier (fremre del av urethra og rundt urethralåpningen) og er ikke uttrykk for noen urinveisinfeksjon. Gruppe B-streptokokker synes derfor å kunne være til stede i urinveiene uten å medføre infeksjon. At det fortrinnsvis er i kvinneurin at gruppe B-streptokokker er påvist, kan tyde på at bakterien gjerne har tilhold i de kvinnelige genitalia.

Urinundersøkelsen viser for øvrig at gruppe B-streptokokker påvises med tilstrekkelig sikkerhet ved direkte utsæd. Bruk av natriumazidholdige medier har i denne undersøkelse ikke økt diagnosesikkerheten slik det blant annet er referert av Tolle (26).

Livoni (20) har ad epidemiologisk og biokjemisk vei sannsynliggjort at jurinfeksjon med gruppe B-streptokokker hos storfe i visse tilfelle kan være av human opprinnelse. Videre har Livoni (19) vist at bovine gruppe B-streptokokker overveiende er laktose positive i motsetning til gruppe B av human opprinnelse. Dette er også bekreftet i undersøkelse av Holthaug (11). Også foreliggende undersøkelse viser at ca. 95 % gruppe B-streptokokker isolert fra bovin materiale er laktose positive. Det er grunn til å merke seg at 27 % av gruppe B-streptokokker fra humant materiale også er laktose positive. Hvorvidt disse gir uttrykk for smitteoverføring fra storfe til menneske, har dessverre ikke undersøkelsen gitt mulighet for å vurdere. Ut fra senere rapporter om gruppe B-streptokokkers humanpatogenitet ville en nærmere epidemiologisk undersøkelse være av betydelig interesse.

En rutinemessig gruppering av streptokokker er av betydelig interesse. Serologisk gruppebestemmelse etter Lancefields metode (18) er relativt tidkrevende og derfor vanskelig å tilpasse arbeidsopplegget ved et mikrobiologisk rutinelaboratorium.

Christensen og medarbeidere (4) beskriver en koagglutinasjonsmetode for gruppering av streptokokker egnet for rutineundersøkelse. Metoden er etterprøvd og anbefalt av Holthaug (12) til rutinebruk i veterinær mastittdiagnostikk.

Gruppe B-streptokokkers resistensforhold overfor antibiotika og kjemoterapeutika belyses i tabell 3. Av 27 resistensbestemte stammer var 26 sensitive for penicillin G, mens 1 stamme var resistent. Det gjøres oppmerksom på at resistensbestemmelsene var rutinemessig utført og

Tabell 3

Resistensbestemmelser av gruppe B-streptokokker fra humant materiale. Agardiffusjonsmetoden

Antibiotika/kjemoterapeutika	Antall stammer	Sensitiv	Resistent
Penicillin G	27	26	1
Ampicillin	26	26	0
Tetracyklin	26	16	10
Kloramfenikol	23	21	2
Sulfonamider	27	22	5
Furantoin	5	5	0

er ikke kontrollert med gjentatt prøving. Samtlige 26 stammer som var testet med ampicillin, og 5 stammer som var testet for furantoin, var sensitive, mens tetracyklin, kloramfenikol og sulfonamider kunne fremvise flere resistente stammer.

Disse resultatene bekreftes av en undersøkelse av gruppe B-streptokokker ved neonatale infeksjoner (5) hvor samtlige 16 stammer var sensitive for ampicillin, mens halvparten viste redusert sensitivitet for penicillin G, og flere av de isolerte stammer var resistente for sulfonamider, streptomycin og tetracyklin.

Fra en annen undersøkelse av gruppe B-streptokokker

ved meningitt hos barn (2) var samtlige 11 isolerte stammer sensitive for penicillin, meticillin og ampicillin.

Fra bovint materiale er det ikke observert sikker resistensutvikling overfor penicillin av gruppe B-streptokokker, men det ville være av interesse om dette ble testet systematisk.

Etter at artikkelen ble skrevet, har vi ytterligere isolert 2 stammer gruppe B-streptokokker i blodkultur: fra en 70 år gammel kvinne med sepsis, og fra et 2 dager gammelt barn, og 1 stamme gruppe C-streptokokker i blodkultur fra en 55 år gammel kvinne med sepsis.

Litteraturlisten fås ved henvendelse til forfatteren

Bokanmeldelser

Strålebeskyttelse av pasienter

WHO: **Manual on Radiation Protection in Hospitals and General Practice. Vol. 1: Basic Protection Requirements.** 81. s., ill. Wld Hlth Org., Geneva 1974. Pris: Sw.fr. 12,00. — Anmeldt av P. A m u n d s e n.

Boken er blitt til ved et samarbeid mellom The International Labor Organisation (ILO), The International Atomic Energy Agency (IAEA) og World Health Organization (WHO). Den er utgitt av WHO. I forordet angis det at det dreier seg om en håndbok som skal utrede strålebeskyttelse av pasienter, personer som i sitt yrke er utsatt for strålerisiko, og det alminnelige publikum. Den er skrevet for lesere med grunnkunnskaper i strålefysikk og biologi.

Den foreliggende bok har undertitelen *Basic Protection Requirements* og er første bind i en serie.

I første kapittel utredes strålekilder, strålekviteter og strålevirkning, foruten dosimetri og risiko. I kapittel 2 utredes prinsipper for strålebeskyttelse med diskusjon av maksimale stråledoser til personell og pasienter. I kapittel 3 diskuteres risiko og forholdsregler ved diagnostisk røntgenapparat, stråleterapiapparat og radioaktive stoffer.

Kapittel 4 omhandler planlegging av røntgendiagnostikk, terapi og nukleærmedisin i relasjon til de forskjellige sykehuskategorier.

Kapittel 5 har titelen *Shielding Design*, kapittel 6 *The Organization of Radiation Protection*. Kapittel 7 og 8 omhandler overvåkingen av forskrifter og kontrollen av personellet. Endelig er det to tillegg, det ene omfatter en liste over alminnelig brukte isotoper, og det andre, prinsipper for stråleisolasjon.

Det hele tar 65 sider foruten forord, introduksjon og en indeks. Det finnes ingen litteraturfortegnelse.

Det er vanskelig å forstå hvem denne bok egentlig er beregnet på. Den er i det store og hele så summarisk at den neppe kan kalles en håndbok. Det personell som arbeider med og er ansvarlig for strålerisiko, må i kraft av sin utdanning ha langt større kunnskaper på sine felt, og på nabofeltene må de i alle tilfelle søke spesialistassistanse. Det er, i ethvert fall i vårt land, en selvfølge at en røntgenolog ikke vil påta seg å planlegge og å innrede en røntgenavdeling uten i nært samarbeid med strålefysikere. Når det gjelder oppbyggingen av kontrollen og reglene for strålebeskyttelse, er disse åpenbart så vidt forskjellige i de forskjellige land at det er vanskelig å gi noen generelle retningslinjer uten at det blir i så store trekk at man ikke har noen praktisk nytte av dette.

Det står i forordet at boken er beregnet på dem som arbeider direkte med strålebeskyttelse i hospitaler og i generell praksis, og også nasjonale autoriteter, sykehusadministratorer, sykehusfunksjonærer, lærere i «training centers» og alle dem

som har ansvar på dette området. Når det samtidig anføres at det forutsettes grunnkunnskaper i strålefysikk og strålebiologi, blir det neppe mange kategorier for hvilke boken kan være til særlig nytte. Man vil kanskje til og med tro at for gruppen lærere vil den være noe farlig hvis disse lærere ikke har annen grunnkunnskap.

Det bebudes at man i andre bind i serien vil diskutere i flere detaljer den spesielle applikasjon av stråleanvendelse. Kanskje kan disse bind være planlagt så meget i detalj at de kan få betegnelsen håndbok — det vil tiden vise.

Boken er skrevet av folk som arbeider med strålefysikk, og det har vært en serie medarbeidere, men blant disse savner man representanter for den praktiske anvendelse av de forskjellige strålekviteter innen medisinen. Boken bærer et avgjort preg av dette.

Miljøterapi

Clark, D. H.: **Miljøterapi. Innføring i sosialterapeutiske behandlingsformer.** 161 s. Cappelens Alma-bøker. J. W. Cappelens Forlag A/S. Oslo 1975. Pris: Kr. 44,00. — Anmeldt av P. H a r t v i g.

Forfatterens bok, *Administrative Therapy*, utgitt på Tavistock Publications Ltd. i 1964, fikk stor utbredelse blant de norske psykiatere som i 1960-årene interesserte seg for miljøterapiens fremmasj. Boken må med rimelighet betegnes som en klassiker i miljøterapiens litteratur.

Ti år senere gir forfatteren ut denne boken med originaltittel: *Social Therapy in Psychiatry*. I innledningen sier han at den henvender seg til en videre krets enn den første, som mer spesifikt var myntet på leger i psykiatrisk arbeid. Vi kjenner igjen en del fra den første boken, men det er også mye nytt. Boken er blitt en bred og innholdsrik innføring i miljøterapi eller sosialterapi, som forfatteren kaller det. Dette gjelder både teori og praksis. Forfatterens praktiske sans og jordnære tilnærming til sitt fag er et tydelig varemerke, og dette gjør boken lite kontroversiell samtidig som den tar klar avstand fra ting i den «gamle» psykiatri som er sykdomskonserverende og nedverdiggende for pasientene.

Bokens gode sider gjør at den kan anbefales for både fagfolk og andre interesserte. Dog mener undertegnede at den også har svakere sider. Disse består i et noe for «lett» preg der man kunne ønsket en sterkere fordypning i teoretiske og prinsipielle aspekter av miljøterapien. Videre behandles en del sider ved den tradisjonelle psykiatri på en nokså sjablongmessig svart-hvit-tegnende måte.

Oversettelsen synes jevnt bra uten terminologiske glipp, og likheten mellom engelsk og norsk psykiatri gjør at meste-parten av stoffet er helt relevant for norske forhold, iallfall lest av fagfolk.