

Antibiotikavalg ved purulent meningitt hos barn

Herr Redaktør!

Ved Norsk Pædiatrisk Selskaps vårmøte i Arendal juni 1975 ble det lagt frem behandlingsresultater ved purulent meningitt. Valg av antibiotikum ved denne alvorlige sykdom ble diskutert. Vi finner det riktig å gjøre rede for noen av de synspunkter som ble drøftet.

Betydelig bedring i behandlingsresultater ved purulent meningitt de siste 10–15 år både i utlandet (1) og i Norge (2) skyldes neppe antibiotikavalg alene, men supplerende terapi som blant annet forbedret sjokkbehandling, krampebehandling og administrasjonsmåte for kjemoterapi. Disse faktorer er kanskje ikke minst viktige ved meningokokkinfeksjon, hvor incidensen nå også er økt i Norge. Det er viktig å være klar over det ofte hyperakutte sykdomsbildet ved meningokokksepsis. Flere barneavdelinger i Norge gir i tillegg til intravenøs antibiotika, initialt heparin for å motvirke disseminert intravaskulær koagulasjon, når klinikk eller laboratoriedata gir holdepunkter for dette (3, 4). Bruk av farmakologiske steroiddoser ved utvikling av endotoksinsjokk som ikke svarer på vanlig sjokkterapi kan være livreddende (5), men ukritisk bruk av store steroiddoser må frarådes, idet fatale komplikasjoner kan inntreffe (6).

En rekke sykehus, både hjemme og ute, har nå i flere år med godt resultat brukt ampicillin i kjempedoser (400 mg/kg/døgn) som eneste middel ved purulent meningitt hos barn over 2 måneder (7–9). Barneavdelingen i Porsgrunn tok i bruk ampicillin systematisk som eneste middel ved meningitt allerede i 1968 og kunne i år, etter 7 års erfaring, legge frem meget gode resultater som kan gi støtte til fortsatt bruk av samme regime (2). I løpet av siste 2 år er det imidlertid fra utlandet referert økende antall ampicillinresistente stammer av *Haemophilus influenzae* type B, og det er meddelelser om fatal utgang ved ampicillinresistent *H. influenzae*-meningitt (10–13). I mai 1975 ble i Sverige ampicillinresistent *H. influenzae* isolert ved otitt (14). Vi må frykte at slike stammer etter hvert også

blir påvist i Norge. Et annet forhold er at en foreløpig undersøkelse fra Sverige kan gi en viss mistanke om økt hyppighet av neurogen hørselnedsettelse ved ampicillinbehandlet *H. influenzae*-meningitt sammenlignet med trippelbehandling (kloramfenikol, penicillin G og sulfonamid) av sykdommen (15). Stor prosent av hørselskader ved *H. influenzae*-meningitt er imidlertid kjent også fra den tid trippelbehandling var enerådende (16).

Fra omkring 1950 til 1965 valgte man som antibiotika ved purulent meningitt de fleste steder trippelregime. Ulempene ved denne behandling skulle være:

1. Kloramfenikolets farlige bivirkninger.
2. Kombinering av baktericid penicillin og bakteriostatisk kloramfenikol og sulfonamid skulle gi mindre baktericid effekt.
3. Mer eller mindre sulfonamidresistens hos de 3 mest aktuelle mikrober (meningokokker, *H. influenzae* og pneumokokker).
4. U hensiktsmessig med bruk av 3 medikamenter.

Fordeler med ampicillin som eneste middel skulle være mindre fare for alvorlig bivirkning, enklere behandling og kun baktericid effekt. Men penicilliner, inkludert ampicillin, går ikke så godt over i spinalvæsken som kloramfenikol og sulfonamid, derfor de høye doser av ampicillin.

Bruk av kloramfenikol eller ampicillin ved *H. influenzae*-meningitt ble våren 1975 kommentert på lederplass i JAMA (17), og i et brev til redaktøren ble det fremhevet at kloramfenikolets farlige toksiske benmargsvirkning aldri har vært rapportert i forbindelse med behandling av bakteriell meningitt (18). Her i landet har de større barneklinner urokkelig brukt trippelbehandling ved purulent meningitt hos barn over 2 måneder, og alvorlige hematologiske bivirkninger i forbindelse med kloramfenikol er oss bekjent ikke rapportert. Muligheten for kloramfenikolskade må likevel ikke glemmes.

Den velkjente innvending mot å kombinere baktericid penicillin med bakteriostatisk kloramfenikol er nylig kommentert i en større oversikts-

artikkel (19). Forsøk hos frivillige voksne og klinisk erfaring tyder på at når penicillin og kloramfenikol gis samtidig intravenøst, i så store doser som her er aktuelle, spiller den teoretisk mulige antagonisme liten eller ingen rolle. Kloramfenikol har *ikke* den ønskede effekt om det gis intramuskulært (17).

Mange utelukker i dag sulfonamid fra meningittbehandlingen, særlig på grunn av økende antall rapporter om sulfonamidresistente meningokokker, som også er kjent fra Norge.

Til tross for livlig diskusjon om valg av antibiotika ved purulent meningitt, viser store sammenlignende undersøkelser med forskjellige antibiotikaregimer små forskjeller i behandlingsresultat (7, 8). På grunn av det økende antall rapporter om ampicillinresistent *H. influenzae*, skjer det nå likevel i flere land en omvurdering av den gjennom år anbefalte bruk av ampicillin.

Således anbefaler Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, som tidligere har gått inn for ampicillin alene, nå kombinering av et penicillin og kloramfenikol i områder hvor ampicillinresistent *H. influenzae* er påvist (20). Svenske socialstyrelsens vetenskaplige råd drøftet våren 1975 (21) problemet og har foreløpig stilt seg avventende, idet enkelte medlemmer fortsatt går inn for ampicillin alene, noen holder strengt på det velprøvede trippelregime, og andre mener at de to regime kan kombineres.

Det *praktiske* spørsmål er hvilket antibiotikaregime som skal følges initialt, før bakteriologisk diagnose og resistensbestemmelse foreligger. Selv om ampicillinresistent *H. influenzae* pr. i dag ikke er påvist i Norge, mener vi at en selvsagt forutsetning for fortsatt bruk av ampicillin som eneste middel, må være mulighet for fullgod bakteriologisk service med diagnose og nøyaktig resistensbestemmelse (som kan være vanskelig).

Vårt råd er at det i den nåværende situasjon, ved ukjent purulent meningitt hos barn over 2 måneder, startes intravenøst med kloramfenikol 100 mg/kg/døgn: 4–6 og krystallinsk penicillin G $1/4$ – $1/2$ ml/kg: 4–6. (For dosering se også Solberg (22)). Når bakteriologisk diagnose foreligger, kan

behandlingsregimet eventuelt justeres. Foreligger meningokokker eller pneumokokker, er penicillin G alene tilstrekkelig. Finnes H. influenzae, kan valget stå mellom å fortsette initialbehandlingen eller å bruke ampicillin (når mikroben er ømfintlig). Ved funn av andre mikrober vurderes den enkelte situasjon.

Arendal og Porsgrunn, 5. desember 1975

Per Vesterhus og Jon Steen-Johnsen

Litteratur

1. Pediatrics 1971, 48, 411-416.
2. Foredrag Norsk Pediatrisk Selskap juni 1975.
3. T. norske Lægeforen. 1974, 94, 795.
4. Farmakoterapi 1974, XXX, 57-77.
5. J. Oslo Cy Hosp. 1973, 23, 49-64.
6. T. norske Lægeforen. 1975, 95, 1369-1370.
7. New. Engl. J. Med. 1972, 287, 634-638.
8. J. Pediat. 1972, 81, 370-374.
9. T. norske Lægeforen. 1972, 92, 684-687.
10. J. Amer. med. Ass. 1974, 229, 298-301.
11. Lancet 1974 (II), 845.
12. Lancet 1974 (II), 257-259.
13. J. Pediat. 1975, 86, 617-620.
14. Lancet 1975 (I), 1135.
15. Neuropädiatrie 1974, 5, 121-124.
16. Pediatrics 1972, 49, 206-211.
17. J. Amer. med. Ass. 1974, 229, 322-324.
18. J. Amer. med. Ass. 1974, 229, 1722.
19. Pediat. Clin. N. Amer. 1974, 21, 443-456.
20. Pediatrics 1975, 55, 145-146.
21. Läkartidn. 1975, 72, 718.
22. T. norske Lægeforen. 1973, 93, 1770-1774.

Behandling av diabetisk ketoacidose med kontinuerlig intravenøs insulininfusjon

Herr Redaktør!

Behandling av diabetisk ketoacidose med kontinuerlig intravenøs insulininfusjon har vært gjenstand for stor interesse siden erfaringer med dette regimet ble publisert i *British Medical Journal* i 1974 (1, 3, 5). I

«Tidsskriftet» har det nylig vært omtalt av Pytte & Fauchald (4) og i en lederartikkel av Aarseth (6). Vi har derfor funnet det verdt å meddele våre foreløpige erfaringer med dette behandlingsopplegget ved Ullevål sykehus, Avdeling VII, indremedisin.

Behandlingsopplegg

Initialt gis 4 IE hurtigvirkende insulin intravenøst. Umiddelbart deretter påbegynnes kontinuerlig intravenøs infusjon av 4 IE insulin pr. time, dvs. 50 ml pr. time av 500 ml Haemaccel tilsatt 40 IE hurtigvirkende insulin. Denne infusjonen pågår via Infusamat infusjonspumpe til serumglukosekonsentrasjonen er falt til 200-300 mg/100 ml og acidosen er korrigeret. Deretter gis i løpet av ca. 4 timer 1 000 ml 5 % glukose tilsatt 24 IE hurtigvirkende insulin, eventuelt gjentas dette.

Umiddelbart etter innkomsten og før start av insulinbehandlingen påbegynnes intravenøs væsketerapi (via egen venflonkanyle) med isotont saltvann, eventuelt tilsatt kaliumklorid, og denne infusjonen pågår senere parallelt med insulininfusjonen. Som regel har vi gitt 3 000-4 000 ml saltvann tilsatt 60-120 mEqv kaliumklorid i løpet av 8-12 timer.

Resultater

Inntil 1/9 1975 har vi 10 ganger benyttet oss av dette behandlingsopplegget ved diabetisk ketoacidose, derav 3 ganger hos en pasient hvor det i tillegg forelå en betydelig lactatacidose og 2 ganger hos en annen pasient. Våre resultater fremgår av tabell 1 og er i overensstemmelse med hva som er beskrevet av andre (1, 3-5).

Diskusjon

Vårt opplegg skiller seg hovedsakelig fra det Pytte & Fauchald (4) har brukt på følgende punkter:

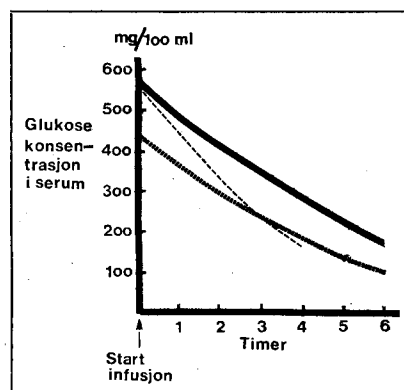


Fig. 1

Fall i serumglukosekonsentrasjonen hos 3 tilfeldig valgte pasienter behandlet med kontinuerlig intravenøs insulininfusjon 4 IE pr. time. (Serumglukose bestemt ved start av insulininfusjonen, etter 1 time, 3 timer og ved avslutningen av insulininfusjonen)

1. For å oppnå optimal insulinkonsentrasjon fra starten av har vi gitt en liten støtdose på 4 IE hurtigvirkende insulin intravenøst umiddelbart før den kontinuerlige insulininfusjonen påbegynnes.
2. Vi har brukt en lavere insulin-dose i den kontinuerlige intravenøse infusjonen (4 IE mot 6,4 IE pr. time).
3. Vi har brukt Haemaccel som stamløsning for insulininfusjonen i stedet for saltvann tilsatt humant albumin.

Bruken av humant albumin innebærer en viss risiko for hepatittoverføring. Haemaccel har like god insulinbærende effekt som albumin (2), og er mye billigere. Ved å bruke Haemaccel i stedet for humant albumin unngår man dessuten å tære på en naturlig ressurs som det er lite av.

Vi har hos alle våre pasienter fått et tilfredsstillende jevnt fall i serumglukosekonsentrasjonen (fig. 1) ved behandling med kontinuerlig intravenøs insulininfusjon.

Vi har ikke gitt bikarbonat til noen av våre pasienter initialt, men etter 3 timer måtte vi gi bikarbonat (halvkorrigerende av acidosen) til alle de pasienter som hadde pH under 7,10 og til en pasient med hyperosmolart syndrom og pH 7,16 da disse fremdeles hyperventilerte og var medtatte. Ved pH under 7,10 bør man overveie å gi bikarbonat initialt.

Kontinuerlig intravenøs insulin-

Tabell 1

Behandling av diabetisk ketoacidose med kontinuerlig intravenøs insulininfusjon 4 IE pr. time

Gjennomsnittlig serumglukosekonsentrasjon (mg/100 ml) ved start av behandlingen	540 (380-1130)
Gjennomsnittlig fall i serumglukose (mg/100 ml) pr. time	60 (30-100)
Gjennomsnittlig antall timer før fall i serumglukose til ca. 200 mg/100 ml:	7 (3-24)