

ner man en utbredt lymfocytinfiltrasjon iblandet områder med epiteloide celler dels med pigmentfagocytose, samt makrofager og kjempeceller. Plasmaceller forekommer sjelden. Dalen Fuchs-knuter som består av epiteloide celler samt prolifererende pigmentepitelceller fra retina, ligger mellom Bruchs membran og pigmentepitelet. Disse knuter er meget karakteristiske for sympatisk oftalmi og kan oftalmoskopisk sees som druselignende dannelser i fundus.

Autoimmune mekanismer antas å spille en viktig rolle i patogenesen. Etiologien er ukjent, men man regner med en mulig ekstern faktor som setter den immunologiske prosess i gang. Det er ikke vist at virus er av etiologisk betydning.

Klinisk opptrer sympatisk oftalmi oftest som en akutt iridocyklitt i det skadede øyet, men kan også starte som en chorioiditt med lysvei og uklarheter i corpus vitreum. Øyet kan initialt ha falt til ro etter skaden eller det kan stadig ha holdt seg irritert. Tidsintervall for utbrudd av sykdommen i øye nummer 2 varierer fra 10 dager til månedér, sjelden mer enn 1 år etter skaden. Tegn på oppbluss av betennelse i det skadede øye og dermed fare for utvikling av sympatisk oftalmi er de vanlige iridocyklittsymptomer som fotofobi, smerter, pericorneal injeksjon, lysvei og corpuskler i camera anterior samt irishyperemi. Ubehandlet er pupillen liten. Opptrøden av precipitater på corneabakflaten er et viktig klinisk tegn og kan være første varsko om utviklingen av sympatisk oftalmi. Vanligvis opptrer betennelsen i øye nummer 2 når det er hissige betennelse i øye nummer 1. Dette van-

ligvis i motsetning til fakogen uveitt hvor betennelsen i øye nummer 1 vanligvis er i ro når det opptrer linseindusert uveitt i øye nummer 2.

Symptomene i øye nummer 2 ved sympatisk oftalmi er prinsipielt de samme som i øye nummer 1. Starten kan være som en akutt iridocyklitt, men betennelsen kan også ha et mer snikende forløp med relativt sparsomme symptomer og blekt øye. Precipitater på corneabakflaten kan være første tegn.

Også i øye nummer 2 kan de første tegn på betennelse opptrø som en chorioiditt, endog som en papilloretinit.

Forløpet av sympatisk oftalmi kan være meget langvarig og svingende med remisjoner og eksacerbasjoner. Dog finnes også mer benigne former. Prognosen er imidlertid ved innføring av kortikosteroider og antimetabolitter i terapien blitt vesentlig forbedret. Hvis pasienten kommer til tidlig og adekvat behandling bør langt de fleste oppnå en tilfredsstillende visus.

Profylakse. Den eneste sikre måten å hindre sykdommen på er å enukleere det skadede øyet innen 10 dager. Dette bør skje hvis man har med så alvorlige perforerende skader å gjøre at man bedømmer prognosen for øyet til å være særdeles dårlig. Hvis man imidlertid stiller en mer optimistisk prognose, vil mange oftalmologer hevde at man ikke skal enukleere det skadede øye, selv ved mulig truende sympatisk oftalmi. Dette skyldes at behandlingen i dag gir så gode resultater. Hvis det utvikler seg en tilstand med antatt truende sympatisk oftalmi, må pasienten behandles intenst med kortikosteroider lokalt i øyet samt per os.

Har det allerede utviklet seg tegn til betennelse i øye nummer 2, vil de fleste hevde at man ikke skal fjerne øye nummer 1 hvis man stiller en god prognose for dette. Det er vist at enukleasjon ikke gjør sykdomsforløpet i øye 2 mildere (4). Dessuten kan øye nummer 1 vise seg til slutt likevel å bli det beste.

Behandlingen av sympatisk oftalmi er atropin og kortikosteroider lokalt som øyedråper, dessuten høye doser med steroider per os. Mange vil starte med 120 mg prednison og dosere etter virkning. Hvis tilstanden er steroidresistent, bør antimetabolittbehandling forsøkes, og det er meddelt flere tilfelle av steroidresistente tilfelle av sympatisk oftalmi som er blitt vellykket behandlet med antimetabolitter som metotrexat (4).

Litteratur

1. Easom, H.A. & Zimmerman, L.E.: Sympathetic ophthalmia and bilateral phacoanaphylaxis. Arch Ophthalmol 1964, 72, 9.
2. Rahi, A.H.S. & Garner, A.: Immunopathology of the eye. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1976, 207.
3. Rahi, A.H.S. & Garner, A.: Immunopathology of the eye. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1976, 180.
4. Rahi, A.H.S. & Garner, A.: Immunopathology of the eye. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1976, 185.
5. Witmer, R.: Mod Probl Ophthalmol 1976, 16.

Antibiotikabehandling av øyeskader

Det aktuelle emnet er kvalitativt meget viktig, men kvantitativt er det tale om meget få prøver. Siste kvartal 1976 hadde Bakteriologisk institutt 10 bakteriologiske prøver til resistensbestemmelse fra Øyeavdelingen. Så godt som alle disse prøvene var fra infeksjoner andre steder enn i øyeregionen. Det er sikkert mange årsaker til at vi så sjelden ser infeksjoner i øyeregionen, viktigst er nok god kirurgi og god profylakse i videste forstand.

Både når det gjelder florafunn og resistensforhold, er således erfaringen med øyeskader ganske liten ved Bakteriologisk institutt. Det kan derfor være av betydning å se litt på erfaringen

Tore Midtvedt, Rikshospitalet, Kaptein W. Wilhelmsen og Frues Bakteriologiske Institutt

gen fra andre steder før jeg redegjør for en del av de retningslinjene vi mener det er viktig å følge.

Med unntak av penetrerende skade av øyeplet, er infeksjonsfaren vanligvis liten ved skader i øyeregionen. Ved penetrerende skade gjelder det å få tilstrekkelig mengde antibiotikum så raskt som mulig inn i kammervannet for at det der kan ta hånd om eventuelle mikrober. Mengden antibiotikum som kommer over i kam-

mervann, kan imidlertid være meget variabel. Det foreligger riktignok en del arbeider som omtaler overgang av antibiotika fra blodbanen til kammervannet. De aller fleste av disse undersøkelsene er utført i forbindelse med enucleatio, og ikke i forbindelse med en penetrerende skade.

Hvor stor infeksjonsfaren ved penetrerende øyeskader egentlig er, kan man få et inntrykk av ved å se på infeksjonsfrekvensen i årene før antibiotika og kjemoterapeutika fantes. I arbeider fra den tiden anføres infeksjonsfrekvenser på over 50 % (4). Under den andre verdenskrigen hvor sulfonamider, til dels også penicillin, var

tatt i bruk, sank infeksjonsfrekvensen til ca. 15 % (3). Etter krigen er infeksjonsfrekvensen gått ytterligere ned, i flere arbeider til nær 5 % (1, 2). For å komme ned på en slik lav infeksjonsfrekvens synes det å være av avgjørende betydning at antibiotika blir instituert så fort som mulig etter skaden. Det foreligger flere eksperimentelle arbeider som støtter dette. Parunovic & Popovic (4) anla en penetrerende skade og sprøytet samtidig inn en liten mengde bakteriekultur i øyeplet på forsøkskaniner. Kontrolldyrene, som ikke fikk antibiotika, fikk alle en alvorlig øyeinfeksjon. Ga man antibiotika subkonjunktivalt umiddelbart etter skaden (dyrene fikk gentamicin), utviklet det seg bare lette infeksjonstegn. Ventet man i 1 time med å gi antibiotika, fikk ca. halvparten av dyrene tegn på alvorlig infeksjon, ventet man i 6 timer, viste alle dyrene tegn på alvorlig infeksjon. Forfatterne konkluderer derfor med at

«The results of this experiment stress the importance of very early antibiotic administration in the prophylaxis of an infection in penetrating eye injuries».

Schenk & Peyman (6), som ga varierende mengder lincomycin til varierende tider til forsøkskaniner som hadde fått en standarddose gule stafylokokker intravitreal, gjorde lignende erfaringer. De anfører at

«The response depended not only upon the amount of drug injected, but also, and much more crucial, upon its administration early in the course of the clinical infection».

Ved penetrerende skader vil det kunne være bakterier langs hele skadekanalen, vanligvis flest nær ytre åpning. Det er de bakteriene som ligger dypest, i kammervann osv., som er vanskelige å nå med antibakterielle midler. Det vil være tale om en lang rekke forskjellige bakterier, i de fleste arbeidene synes infeksjonsfloraen å være dominert av Gram-positive kokker, særlig gule stafylokokker, men også Gram-negative stavbakterier, som E.coli og andre, kan forekomme.

Ved valg av middel er det av be-

tydning å skille mellom midler til lokal og generell bruk.

Indikasjonene for lokal bruk av antibakterielle midler ved perforerende øyeskader er naturlig nok adskillig omstridt, og som bakterilog har jeg liten lyst til å blande meg inn i striden. Men jeg vil hevde at om antibakterielle midler skal anvendes lokalt, synes kloramfenikol å være det beste midlet. Det er vevsvennlig, har god penetrasjonsevne, og anvendt lokalt virker det ikke allergiserende. Alvorlige toksiske reaksjoner etter lokal bruk er så sjeldne at man kan tillate seg å se helt bort fra dem. Midlet har fremdeles et meget tilfredsstillende antibakterielt spektrum. Resistensforholdene hos de siste 664 bakteriestammene vi har resistensbestemt i Rikshospitalet, viser at hele 555 stammer falt i gruppe 1 og 2, mens de resterende 209 ble anført å være resistente. En nærmere undersøkelse viste imidlertid at de aller fleste av disse stammene ble påvirket av kloramfenikol-konsentrasjoner som man kunne nå når midlet ble brukt lokalt. Tilsvarende gode resistensforhold tror jeg ikke finnes for noe annet middel det er naturlig å sammenligne med.

Kloramfenikol gis som øyedråper. Øyesalve er nå gått helt ut ved behandling av skader. I det akutte stadium blir det sjelden eller aldri tale om subkonjunktival eller intraokulær injeksjon. Det er behandlingsformer som hører hjemme i spesialavdelinger, og da bare når man har mistanke om at en infeksjon er i ferd med å utvikle seg.

I den akutte skadefasen vil det være spørsmål om man skal gi en kortvarig antibiotikaprofylakse eller ikke. Når dette skal gjøres/ikke gjøres, vil jeg overlate til klinikerne å avgjøre, men hvis antibiotikaprofylakse skal gis, er det av avgjørende betydning at det blir gitt så raskt som mulig og i tilstrekkelig høy dose. Overgangen av antibiotika fra blodbane til indre øye er som nevnt ganske varierende, og data fra litteraturen kan til dels virke forvirrende (5). Det foreligger imidlertid data som tyder på at blant annet klor-

amfenikol og lincomycin går over til det indre øye (6, 7). Det blir også antatt at man ved høydosering av penicillin G får terapeutiske konsentrasjoner i indre øye (8). Ved førstegangs vurdering av en øyeskade vil jo det være et middel som nesten alltid er lett tilgjengelig.

Konklusjon

Ved penetrerende øyeskader vil det initialt kunne bli tale om antibiotikatilførsel, enten systemisk eller lokalt. Dersom systemisk antibiotikatilførsel er indisert, gis multimilliondoser penicillin G så raskt som mulig. Dersom lokal antibiotikatilførsel skal gis, tilføres kloramfenikol øyedråper så raskt som mulig. Ved innleggelse i spesialavdeling må det foretas nøye bakteriologisk overvåking, og i noen tilfelle vil administrasjonsformer som subkonjunktival eller intraokulær injeksjon måtte anvendes.

Litteratur

1. Anderson, W. Dale: Prophylactic antibiotics and endophthalmitis in Vietnam. Am J Ophthal 1973, 75, 481-485.
2. Hvatova, A.V.: Clinical treatment of eye trauma. Medgiz, Moskva 1964 (cit. by 4).
3. Krasnov, M.L., Berezinskaia, D.I. & Fridman, C.J.: Penetrating eye injuries, Medgiz, Leningrad 1951 (cit. by 4).
4. Parunovic, A.B. & Popovic, B.A.: Antibiotic prophylaxis in penetrating injuries of the eye. Albrecht von Graefes Arch Klin Ophthalmol 1976, 199, 277-279.
5. Peyman, G.A. & Schenk, A.G.: The experimental and clinical use of intravitreal antibiotics to treat bacterial and fungal endophthalmitis. Doc Ophthalmol 1975, 13, 183-191.
6. Schenk, A.G. & Peyman, G.A.: Lincomycin by direct intravitreal injection in the treatment of experimental bacterial endophthalmitis. Albrecht von Graefes Arch Klin Ophthalmol 1974, 190, 281-291.
7. Tabbara, K.F. & O'Connor, G.R.: Ocular tissue absorption of clindamycin phosphate. Arch Ophthalmol 1975, 93, 1180-1185.
8. Walter, A.M. & Heilneyer, L.: Antibiotika-Fibel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975, 1040.

Rundebordskonferanse

Perforerende øyeskader og deres behandling

Tønjum. Perforerende øyeskader er et stort og viktig arbeidsfelt. I denne diskusjonen skal vi ta opp enkelte tema av særlig interesse for øyeleger som arbeider i en avdeling, men det

Deltagere: Asbjørn M. Tønjum, Arvid Anseth, Ivar Hørven og Tore Midtvedt

vil også bli mer alment stoff. Vi tar først for oss noen problemer vedrørende suturteknikk, så skal vi komme litt inn på nyere synspunkter vedrørende vitrektomi, og vi skal avslutte

Medikamentell terapi i praksis

Denne spalte lages i samarbeid mellom «Tidsskriftet» og Institutt for farmakoterapi. Hensikten er å gi legene kontinuerlig praktisk-klinisk informasjon om de viktigste legemidler. Spørsmål av generell interesse vil vi forsøke å besvare. Ønskes stoff i denne spalte omtalt i massemedia, ber vi om at det skjer i samråd med Redaktøren.

Doxycyklin (Vibramycin «Pfizer»)

Doxycyklin til peroralt bruk har nå vært på det norske marked i ca. 9 år og har tidligere vært omtalt i «Tidsskriftet» sammen med de øvrige tetracykliner (1). Da det nå også er registrert til parenteralt bruk og har fått til dels betydelig anvendelse, skal det gis en nærmere vurdering av medikamentet.

Som tetracyklinderivat (fig 1) har doxycyklin egenskaper som er felles for denne antibiotikagruppen; men enkelte egenskaper ved medikamentet skiller det imidlertid klart fra de andre tetracyklinene som er registrert på det norske marked.

Virkningsmekanisme

Alle tetracykliner inkludert doxycyklin virker på mikrobene ved å hemme proteinsyntesen og dermed mikrobenes vekst, det vil si de har bakteriostatisk virkning. I meget høye konsentrasjoner, som bare så vidt kan nås for en kortere tid etter parenteral dosering, kan baktericid virkning oppnås overfor meget følsomme mikrober (2).

Antimikrobiell aktivitet

Tetracyklinenes antimikrobielle spektrum er bredt og omfatter en rekke Gram-positive og Gram-negative bakterier, spirochæter, leptospira, rickettsier, *Bedsonia/Chlamydia* og *Actinomyces* sp. (2). Selv om det er visse forskjeller mellom tetracyklinenes antimikrobielle aktivitet, er disse så små at de fra praktisk medisinsk synspunkt neppe spiller noen rolle (2, 3). Det er dessuten kryssresistens mellom derivatene.

Farmakokinetikk

Absorpsjonen fra gastrointestinaltractus er mer fullstendig for doxycyklin enn for de andre tetracyklinene. Over 90% av tilført dose doxycyklin absorberes, mens absorpsjonen for de øvrige tetracyklinene varierer fra 30–80%, og de individuelle variasjonene

er til dels store (2). Binding (chelatedannelse) til 2- og 3-verdige metallioner (Ca^{++} , Mg^{++} , Fe^{++} , Fe^{+++} osv.) fører til inaktivering av tetracyklinene. Antacida, jernmedikasjon og mat vil derfor hemme absorpsjonen fra gastrointestinaltractus, men minst hemmes absorpsjonen av doxycyklin på grunn av mindre binding til metallionene, spesielt kalsium. Doxycyklin bør likevel ikke gis sammen med jernpreparater.

Tetracyklinene metaboliseres i organismen, og metabolitter og uendret substans utskilles i urin og galle. Halveringstiden for doxycyklin er 16–18 timer, mens den for øvrige tetracykliner varierer fra 5 til 14 timer (2). Dette medfører at doxycyklin oftest kan gis én gang daglig, mens doseringen for de andre medikamentene er 2–4 ganger daglig.

Nedbrytning av doxycyklin blir raskere ved induksjon av leverenzymene. Hos pasienter på antiepileptisk vedlikeholdsterapi med barbiturater, fenytoin, primidon og karbamazepin faller biologisk $T/2$ fra ca. 18 timer til ca. 7 timer. Det kan derfor være aktuelt å øke dosen/dosere doxycyklin hyppigere til epileptikere (4).

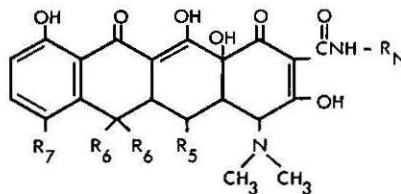
Ved nedsatt nyrefunksjon opptrer kumulasjon, og da tetracyklinene også til en viss grad hemmer proteinsyntesen i humane celler (antianabol virkning), kan dette føre pasienten over i uremi. Doxycyklin adskiller seg imidlertid

også her fra de øvrige tetracyklinene. Selv om halveringstiden forlenges ved nyresvikt, skjer det ingen kumulasjon, og antianabol virkning er ikke påvist (2, 5, 6). Så selv til pasienter med betydelig redusert nyrefunksjon kan normale doser doxycyklin gis uten at dette fører til skadelige bivirkninger (6). Dersom tetracykliner må gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, skal derfor doxycyklin anvendes. Det bør dessuten bemerkes at hverken peritoneal eller hemodialyse influerer på utskillelsen av doxycyklin (2).

På det norske marked foreligger tetracyklyn, oksytetracyklyn og doxycyklyn til parenteral injeksjon. For doxycyklyn er det tilstrekkelig med én intravenøs injeksjon i døgnet. Serumkonsentrasjonen er da høy i de første timene etter injeksjonen, men 6–24 timer senere er den tilnærmet lik serumkonsentrasjonen etter samme perorale dose, og halveringstiden er tilnærmet lik for de 2 administrasjonsformene (2). Tilnærmet samme mengde doxycyklyn utskilles i urinen etter peroral og intravenøs tilførsel. Dette viser hvor godt medikamentet absorberes fra gastrointestinaltractus.

Alle tetracykliner går dårlig over i cerebrospinalvæsken, men for øvrig er penetrasjonen til vevene god. Doxycyklyn adskiller seg fra et praktisk synspunkt lite fra de øvrige tetracyklinene selv om høyere konsentrasjoner er påvist i nyreparenchym, sinussekret,

TETRACYKLINER



	R ₅	R ₆	R ₆	R ₇	R _N
TETRACYKLIN	H	CH ₃	OH	H	H
KLORTETRACYKLIN	H	CH ₃	OH	CL	H
DEMETYKLORTETRACYKLIN	H	H	OH	CL	H
OXITETRACYKLIN	OH	CH ₃	OH	CL	H
METACYKLIN	OH	=CH ₂		H	H
DOXYCYKLIN	OH	CH ₃	OH	H	H
LYMECYKLIN	H	CH ₃	OH	H	-CH ₂ NH(CH ₂) ₄ CHCOOH NH ₂

Fig 1

¹ Postboks 1065, Blindern, Oslo 3, tlf. 46 68 00, linje 9050 og 9056

pleura- og leddvæske (2). Doxycyklin passerer også placenta, og små mengder utskilles i morsmelken. Selv om bindingen til kalsium er minst for doxycyklin, bør medikamentet ikke gis til gravide.

Bivirkninger

Alle tetracykliner påvirker normalfloraen. Dette kan forårsake stomatitt, diaré, prokitt, kolpitt og en sjelden gang superinfeksjon med resistente mikrober og enterokolitt.

Innvirkning på kalsifiseringen kan føre til irreversible tannforandringer og hemmet benvekst (reversibel). Da doxycyklin har minst affinitet til kalsium, er virkningen på bensystemet minst for dette medikamentet.

Høye tetracyklindoser over lengre tid eller nedsatt nyrefunksjon kan føre til kumulasjon, med uremi eller lever-skader til følge. Leverskader har særlig vært beskrevet ved pyelonefritt i svangerskapet. Også her skiller doxycyklinet seg fra de øvrige tetracyklinerne. Da det ikke synes å kunne kumuleres i organismen og mangler antianabol virkning, ansees faren for nyre- eller leverskader minimal ved bruk av dette medikamentet. Serumkonsentrasjonsmålinger antas heller ikke nødvendige selv hos pasienter med betydelig nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Allergiske reaksjoner (urticaria, medikamentelt betinget feber o.a.) er sjeldne ved tetracyklinbehandling.

Komplementsystemet er av vesentlig betydning for vårt infeksjonsforsvar, særlig mot Gram-negative stavbakterier (7). I *in vitro* forsøk er vist at antibiotika kan influere på dette systemet. Aktivering av C₃ i komplementkjeden er nemlig avhengig av Mg⁺⁺, og tetracyklinerne ulike binding av Mg⁺⁺ kan i varierende grad influere på serums baktericide virkning. Den kliniske betydning av dette er foreløpig ukjent.

Indikasjoner

Prismessig faller doxycyklin noe dyrere enn de fleste andre tetracyklinerne; men bedre absorpsjon fra gastro-intestinaltractus, sjeldnere dosering, liten eller ingen tendens til kumulasjon og antianabol virkning og mindre innvirkning på bensystemet er egenskaper som stiller doxycyklin foran de andre tetracyklinerne så vel ved peroral som parenteral behandling (2). Indikasjonsområdet for doxycyklin og de andre tetracyklinerne faller imidlertid stor sett sammen.

Etter hvert som det i de senere år er kommet nye antibiotika på markedet (penicilliner, cefalosporiner, clindamy-

cin o.a.), har indikasjonsområdet for tetracyklinerne avtatt. Doxycyklin og enkelte andre tetracykliner forsvaret imidlertid fortsatt sin plass i behandlingen av kronisk purulent bronkitt forårsaket av følsomme mikrober. Mycoplasmapneumoni og psittacose er klare indikasjoner for tetracyklin- eller erytromycinbehandling. Tetracyklinerne har dessuten god virkning ved den pustuløse form av acne rosacea og acne vulgaris, uspesifikk uretritt og prostatitt. Andre tilstander der tetracyklinerne regnes blant førstevalgspreparater, er mer sjeldne infeksjoner som lymfogranuloma venereum, rickettsioser, leptospirose, brucellose, tularemi og trachom.

Innen kirurgien anvendes tetracyklinerne blant annet ved behandling av peritonitter. Det foreligger her blandingsinfeksjon med anaerobe og aerobe bakterier, og tetracyklinerne skulle da ha god effekt. Stort forbruk fører imidlertid til økt forekomst av resistente stammer, så holdningen bør være restriktiv. Bakteriostatiske antibiotika bør dessuten bare anvendes ved mindre alvorlige peritonitter. Det samme gjelder ved andre blandingsinfeksjoner med anaerobe og aerobe bakterier, som salpingitter og andre gynekologiske infeksjoner.

Preparat og dosering

Doxycyklin selges som Vibramycin («Pfizer») i kapsler à 100 mg og i sirup (10 mg/ml) til peroral dosering. Til intravenøs dosering foreligger det som Vibramycin hetteglass à 100 mg og 200 mg. Vanlig peroral eller intravenøs dosering til voksne (over 50 kg legemsvekt) er 200 mg første dag, så 100 mg daglig videre. Ved alvorlige tilstander kan 200 mg gis så vel peroralt som intravenøst daglig.

Til barn gis 4 mg/kg legemsvekt peroralt eller intravenøst første dag og videre 2 mg/kg legemsvekt daglig. Ved alvorlige tilstander kan 4 mg/kg gis peroralt eller intravenøst daglig. Barn under 6-8 år bør helst ikke behandles med doxycyklin, da virkningen på tenner og bensystem foreløpig er for lite undersøkt.

Helge Laake
Tore Midtvedt
Claus O. Solberg

Addendum

Et bruksferdig preparat til intravenøs injeksjon er registrert i flere andre land under navnet *Vibravenous*. Dette inneholder et hjelpestoff, polyvidon, som gjør det kontraindisert ved myasthenia gravis og som betinger en forsiktigere dosering ved nedsatt nyrefunksjon.

Dette er omtalt i Antibiotika-Fibel (2), men gjelder altså ikke for det tørrstoffpreparat som er registrert i Norge.

Litteratur

1. Tidsskr Nor Lægeforen 1973, 93, 946-947.
2. Walter, A. M. & Heilmeyer, L.: Antibiotika-Fibel. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
3. Curr Med Res Opin 1975, (suppl 2), 7-17.
4. Eur J Clin Pharmacol 1975, 9, 147-154.
5. Curr Med Res Opin 1975, 3 (suppl 2), 18-19.
6. Curr Med Res Opin 1975, 3 (suppl 2), 24-30.
7. Am J Med 1975, 58, 209-215.

Førstehjelp ved akutt hjerteinfarkt

Akutt hjerteinfarkt er årsak til flere dødsfall enn noen annen enkelt sykdom i de skandinaviske land. I Norge krever sykdommen vel 8 000 menneskeliv hvert år. 40-70% av disse dødsfallene skjer i løpet av den første time etter symptomdebut, og mye tyder på at de aller fleste dør av ventrikkelflimmer som følge av den akutte myokardiske mi. Det er viktig å merke seg at ca. 1/3 av hjerteinfarktdødsfallene skjer utenfor sykehus.

Hva er grunnen til at så mange pasienter med akutt hjerteinfarkt dør før de kommer i sykehus? En akutt koronararterieokklusjon eller en myokardiskemi kan raskt føre til en kaotisk depolarisering med «re-entry»-fenomener og heterotop rytmeproduksjon, som kan ta styringen fra den normale sinuspacemaker og føre til livstruende ventrikulære tachyarytmier. En underperfusjon av organene eller hel sirkulasjonsstans vil kunne oppstå. Skal en behandling som tar sikte på å gjenopprette sirkulasjonen være effektiv, må sirkulasjonsstansen ikke ha vart så lenge at irreversibel, hypoksisk hjerneskade er inntrådt. Den tidsfristen man her har (anoksidtiden), bør ikke overstige 3-4 minutter. Har hjertestans vart i 15 minutter eller mer, er det bare helt unntaksvis at pasienten har sjanse til å overleve uten varig hjerneskade.

Dette må man ha in mente når førstehjelp ved akutt hjerteinfarkt skal diskuteres. Det er avgjørende for en effektiv hjelp at denne blir tilkalt så hurtig som mulig. Hvert minutt er kostbart. Altfor ofte blir imidlertid hjelpen tilkalt for sent. Det vil nesten

mellom de 3 involverte parter. *Produsentene* sitter nødvendigvis inne med stor viten om sine egne produkter. Stort sett har de også det dominerende potensial både når det gjelder personellmessige og økonomiske ressurser for informasjon og markedsføring. Spesielt dominerende er produsentene når det gjelder den oppsøkende virksomhet via legemiddelkonsulentene. Det forhold at informasjonen nødvendigvis må være produktrettet heller enn komparativ og dertil må ta salgs-/profittensyn, gjør at supplerende og korrigerende informasjon er helt nødvendig. I tillegg til den fagrettede informasjon har produsentene absolutt informasjonsplikt overfor helsemyndighetene, også om forhold som angår produksjonsmessige og utviklingsmessige hemmeligheter. Dette gjør at de offentlige kontrollinstanser sitter inne med konfidensielle opplysninger om enkeltprodukter som bare er tilgjengelige når «force majeure»-hensyn tilsier dette. Dette, ved siden av at disse instanser utøver sentrale kontrollfunksjoner på legemiddelsektoren, blant annet registrering og avregistrering av legemidler, gjør at mange vil foretrekke at en vesentlig del av den supplerende og korrigerende fagrettede informasjonen skjer fra andre faginstanser. I Norge er vel dette også mye betinget av tradisjon og den begrensede tilgangen på fagfolk. Dette fratår ikke kontrollinstansene ansvaret for, så langt det er mulig, å bidra til den fagrettede informasjon, herunder også premissene for sine vurderinger og vedtak.

Informasjon overfor almenheten synes imidlertid å være en særlig forpliktelse for helsemyndighetene. Her er produsentene pålagt betydelige restriksjoner, blant annet når det gjelder annonsering og annen aktiv lansering av sine produkter, med et visst unntak for reseptfrie legemidler.

Ellers må det være en rett og plikt også for de uavhengige medisinske faginstanser og faggrupper å bidra til økt informasjon om legemidler til almenheten. Når det gjelder den enkelte pasient, er som nevnt legen primæransvarlig. I betydelig grad kan imidlertid også apotekene bidra til pasientinformasjon, blant annet ved å formidle spørsmål som oppstår i utleveringssituasjonen – eller besvare disse etter beste faglige vurdering og i lys av det ansvar som ligger i dette.

Deltagelsen fra *presse* (herunder ukepresse) og andre *massemedia* i legemiddelinformasjonen er avgjort mer kontroversiell. Her må vi akseptere massemedias frihet til å gjøre dette under fullt ansvar, og almenhetens opp-

lagte behov også for denne type informasjon. Pressen må ha lov til å irritere både produsenter, kontrollører og uavhengige faginstanser, så lenge dette ikke rammer pasientgrupper eller enkeltpasienter. Her er det en stor – og etter manges mening nesten håpløs – oppgave å redusere overtrampene. Spesielt skal her nevnes hastemeldinger av tvilsom sannhetsverdi, sensasjonsmakeri og den nesten markedsføringspregede omtale av naturmedisiner. Som regel er disse medier åpne for samarbeid med sikte på å fremme mer balanserte synspunkter, noe som er viktig å utnytte fordi f.eks. presse/ukepresse utgjør hovedlektyren for en betydelig del av almenheten. Våre helsemyndigheter har som nevnt et spesielt ansvar i denne sammenheng.

Ad 3. Generelt er det her spørsmål om *kvantitet* og *kvalitet* på den ene siden, *ensartethet* og *nyansering* på den annen side. Når det gjelder fagrettede informasjon, er det en øvre grense for kvantitet (som antagelig for lengst er passert) og en nedre grense for kvalitet som ikke må brytes. Å forene disse hensyn er en kunst som nok teoretisk kunne beherskes hvis informasjonen ble fullstendig ensartet (= ensrettet?), men en slik situasjon ønsker vi neppe. Veien å gå må være at de enkelte informasjonsinstanser forsøker å samrå seg og besinne seg når det gjelder mengden av informasjon. Samtidig må mottagerne forsøke å definere sine behov og verbalisere disse. Med spesiell adresse til produsentene må det være tillatt å spørre om innsatsen – faglig sett – står i forhold til den enorme anvendelse av personell og ressurser. Store summer brukes til markedsføring av like eller likeverdige preparater.

Så vidt jeg kan forstå, er det et påtrengende behov for mer stringent *komparativ informasjon* om alternative legemidler (jfr. legemiddelkomitéene ved våre sykehus), slik at bevisste valg kan treffes. Delvis er det også et mer teknisk spørsmål om å gjøre allerede foreliggende informasjon direkte tilgjengelig når behovet er der, slik at man lett kan finne hva man søker. Fremfor alt må informasjonsmaterialet derfor gjøres fysisk håndterlig.

Når det gjelder den almene publikumsinformasjon om legemidler, står vi antagelig bare ved begynnelsen. Problemet vi særlig står overfor, er de høyst ulike forutsetninger folk flest har for å forstå den informasjonen de får. Her har informatørene også mye å lære, og det må fremfor alt fares varsomt frem slik at ikke unødige frykt, misforståelser eller urimelig forventninger til medikamentell terapi oppstår.

Kunnskapsnivået i befolkningen generelt er så høyt at det skulle være mulig å øke forståelsen av farmakoterapi.

Her skal igjen understrekes at legen er og blir den enkelte pasients primærinformatør. Øvrige tiltak på dette området må derfor ha som siktepunkt å støtte opp under dette, slik at legene også legger mest mulig vekt på denne del av sin funksjon. Informasjonssvikt – i videste forstand – overfor pasientene når det gjelder anvendelse av legemidler er tross alt antagelig det største problem vi står overfor i moderne farmakoterapi.

Ad 4. De fleste kommentarer til dette punkt er gitt foran. Problemet blir vel først og fremst for å forbedre informasjonen via allerede eksisterende kanaler, og fremfor alt å avstemme disse bedre i forhold til hverandre.

Per Knut M. Lunde

Behandling av infeksjonssykdommer
– 12

Antibakteriell behandling av septisk artritt

Septisk artritt kan ramme alle aldersgrupper. Tidlig diagnostisk og terapeutisk innsats er nødvendig for å unngå varige leddskader.

Sykdommen skyldes at bakterier slår seg ned i leddet, som oftest i leddkapselen. Den inflammatoriske prosess kan gripe over på brusk, ben og periartikulært vev.

Bakteriene kan komme til leddet (1) hematogent fra kjent eller ukjent fokus, ved en operasjon eller en punksjon av et ledd, ved en åpen traumatisk leddskade eller overgripen av en osteomyelitt.

Hypigst sees infeksjon i kneleddet, derpå følger hofte-, ankel-, albue-, håndrots-, skulder- og fotrotsledd (1–4). Predisponerende faktorer kan være reumatoid artritt, artrose, tidligere skader av leddet og intraartikulære injeksjoner av kortikosteroider.

Hvilke bakterier som er til stede ved leddinfeksjoner, avhenger av pasientens alder.

De fleste (2, 3, 5, 6) finner at bakteriene opptrer i denne rekkefølge: Barn: Gule stafylokokker (ofte penicillinaseproduserende), *Haemophilus influenzae*, β -hemolytiske streptokokker, pneumokokker, meningokokker, Gram-negative tarmbakterier, anaerobe bakterier, tuberkelbakterier. Voksne: Gule stafylokokker (ofte penicillinaseproduserende), enterokokker, gonokokker, Gram-negative tarmbak-

terier, anaerobe bakterier, tuberkelbakterier.

Hamophilus influenzae dominerer hos barn under 3 år. I de andre aldersgrupper er gule stafylokokker ansvarlig for over 50% av tilfellene.

I enkelte amerikanske materialer angis at opptil 75% av de septiske artritt hos voksne skyldes gonokokker (5). Dette kan ikke være tilfelle for Norge, hvor det er statistisk utregnet at det kan ventes 20-70 gonokokkartritter pr. år (7).

Med den bedre teknikk for anaerob dyrking har man funnet at anaerobe vakterier er involvert i 1-2% av de septiske artritt (5).

Diagnose

Den etiologiske diagnose stilles ved å dyrke bakterier fra leddvæske eller annet adekvat prøvemateriale, og diagnostikken avhenger av riktig tagging og forsendelse av prøvematerialet. Det må unngås at prøven blir forurenset av pasientens hudflora. Ved lang transport til det bakteriologiske laboratorium eller ved mistanke om gonokokker og anaerobe bakterier, bør Stuarts medium benyttes ved forsendelsen.

Det er vanlig å aspirere leddvæske med en sprøyte. Hvis ikke noe lar seg aspirere, kan man instillere litt sterilt saltvann som så aspireres.

Ved kronisk granulerende infeksjoner kan det være vanskelig å isolere bakterien fra leddvæsken. I mange tilfelle vil man dog kunne dyrke bakterier fra en biopsi av granulasjonsvevet.

Ved akutt septisk artritt er det ofte bakteriemi, og det etiologiske agens kan også påvises ved blodkulturer.

En etiologisk diagnose vil kunne stilles i ca. 70% av tilfellene (2, 6).

Laboratoriefunn

Leddvasken er gjerne gulgrå og inneholder mer enn 50 000 leukocytter/mm³, hvorav 90% er polynukleære. Leddsukker-/blodsukkerratio er mindre enn 0,6. Ved direkte mikroskopi av Gram-farvet preparat vil man av og til kunne se bakterier, men mikroskopien vanskeligjøres av proteinutfelling (6).

Behandling

Ved mistanke om septisk artritt bør pasienten prinsipielt innlegges i sykehus som øyeblikkelig hjelp. Pasienten bør ikke gis antibiotika før de nødvendige prøver til bakteriologiske undersøkelser og laboratorieundersøkelser er tatt.

Det anbefales å starte behandlingen med parenteral administrasjon av antibiotika i osteomyelitt-doser (5, 6).

Instillasjon av antibiotikaoppløsninger i de infiserte ledd er ikke indisert. Mange antimikrobielle midler virker irriterende, og det er fare for superinfeksjon (5, 8). Ved systemisk bruk av antibiotika vil man oppnå leddvæskeskonsentrasjoner som utgjør ca. 50% av serumkonsentrasjonene (9). Isoxazolylpenicillinene (de penicillinastabile penicilliner) penetrerer dårligere til leddvæsken, men likevel tilstrekkelig til å gi terapeutiske konsentrasjoner.

All antibiotikabehandling bør prinsipielt rette seg etter dyrking og resistensbestemmelse. Ved septisk artritt må antibiotika gis før det bakteriologiske svar foreligger, og i noen tilfelle lykkes det heller ikke å stille noen bakteriologisk diagnose. Den initiale behandling må derfor baseres på pasientens alder og eventuelt primærfokus.

Hos voksne er gule stafylokokker hyppigst årsak til septisk artritt, og det kan gis et penicillinastabilt penicillin: meticillin (Staphicillin), kloxacillin (Ekvacillin) eller dikloxacillin (Diclocil) i doser på 1-2 g intramuskulært/intravenøst x 4-6 (50-200 mg/kg pr. døgn).

Mot de fleste andre mikrober kan man dekke seg ved samtidig å gi penicillin G 10 millioner E x 3 (inntil 500 000 E/kg pr. døgn). Hvis man ved direkte mikroskopi får mistanke om Gram-negative tarmbakterier, bør penicillin G erstattes av ampicillin 1-2 g x 4-6 (50-200 mg/kg pr. døgn).

Et annet godt alternativ er lincomycin (Cillimycin, Lincocin), som har god effekt på gule stafylokokker og andre Gram-positive bakterier. Doseringen er 600 mg x 2 (20 mg/kg pr. døgn) intramuskulært. Lincomycin kan også gis peroralt i doser på 500 mg x 4 (30-60 mg/kg pr. døgn). Cefalosporinene har god virkning på gule stafylokokker og andre Gram-positive bakterier, de har også effekt på en del Gram-negative tarmbakterier. Cefalotin vil i det akutte stadium måtte gis i doser på 1-2 g x 4-6 (50-200 mg/kg pr. døgn).

Andre antibiotika man kan ha i reserve er gentamycin, erytromycin og tetracykliner.

Når resultatet av dyrking og resistensbestemmelse foreligger, fortsettes terapien på grunnlag av dette. Høydosert parenteral terapi fortsetter til pasienten viser tydelige kliniske tegn på bedring, og deretter kan man gå over til peroral vedlikeholdsterapi.

Behandling med antibiotika angis i ukompliserte tilfelle å vare fra 6 uker til 3 måneder. Imidlertid anbefales det

av de fleste å behandle i minst 6 uker etter at senkningsreaksjonen har normalisert seg (2, 10).

Generell behandling

I den akutte fase må leddet holdes i ro, men øvelsesbehandling må begynne temmelig raskt etter at det akutte smertefulle stadium er over.

I det akutte stadium kan én eller flere leddpunksjoner for å fjerne pusset komme på tale.

Halvor Rollag jr. og Rolf Hagen

Litteratur

1. Clin Med 1975, 23-29.
2. Aust N Z J Surg 1975, 178-182.
3. Clin Orthop 1973, 152-159.
4. Pediatrics 1966, 38, 966-971.
5. Hoepflich, P.D.: Infectious Diseases. Harper & Row, Publisher Inc. New York 1973, 1203-1212.
6. Symposium om orthopedkirurgiske infeksjoner. Astra, Aarhus 1974, 109-117.
7. Tidsskr Nor Lægeforen 1972, 92, 234-238.
8. Clin Orthop 1973, 150-151.
9. Walter, A.M. & Heilmeyer, L.: Antibiotikafibel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969.

Fenylbutazon salve

Vær klar over kontraindikasjonene

I Ugeskrift for Læger (1) er nylig beskrevet 4 tilfelle av kontaktallergi etter fenylbutazon salve (Butazolodin salve «Geigy»):

To pasienter var av sine leger blitt behandlet for *ulcus cruris* og utviklet uttalte eksemreaksjoner omkring *ulcus* med spredning til kropp og ekstremiteter.

En pasient med *pustulosis palmo-plantaris* fikk låne salven av en bekjent og utviklet universielt kontakteksem.

En pasient hadde likeledes lånt salven av sin bror, som hadde fått den forskrevet for foteksem - og behandlet sitt langvarige toksiske håndeksem med denne. Det utviklet seg en utbredt eksemreaksjon.

For alle pasientene var lappeprøve med fenylbutazon 0,5% og 5% i vaselin positiv.

Det fremheves av fabrikanten at Butazolodin salve ikke må brukes ved eksemtilbøyeligheter, ved åpne sår i huden eller ved ulcera. De rapporterte pasienter hadde følgelig alle anvendt salven på gale indikasjoner.

Da det er rimelig å anta at slik feilaktig bruk av fenylbutazonsalve forekommer relativt ofte, finner vi det aktuelt med denne eksemplifiserte påminnelsen.

I den refererte artikkel i Ugeskrift

Artritter i tilslutning til sykdommer i gastrointestinaltractus

Yersinia-artritt gir som regel bare temporære leddplager, selv om enkelte kan persistere i lengre tid, og noen går over i en mer kronisk form.

I den akutte fase, hvor man kan få oppvekst av bakterien i fæces, er det vanlig å gi tetracyklinbehandling i 7-10 dager. Sannsynligvis er *Yersinia*-infeksjonen en selvlimiterende prosess, og verdien av tidlig antibiotikabehandling når det gjelder forløpet av artritt er ikke dokumentert. Som regel blir diagnosen først stilt når den primære periode med gastrointestinale plager er over og sekundærsymptomene (f.eks. artritt eller erythema nodosum-symptomene) allerede er manifeste. Vanligvis forlanger man oppvekst av bakterien i fæces før man setter i gang med antibiotisk terapi. Bare høye antistofftitre er neppe indikasjon for antibiotika. Større undersøkelser om dette mangler man foreløpig.

Behandlingen for øvrig blir symptomatisk. Antiflogistika i form av indometacin eller fenylbutazon har også her best effekt. Generell steroidbehandling er sjelden nødvendig.

Tilsvarende artritt etter *Yersinia*-infeksjon er også de artritter som kan komme i relasjon til *Salmonella* og *Shigella*-infeksjoner, såkalte aseptiske eller «reaktive» artritter. Vanligvis går disse artrittformer over i løpet av noen måneder, selv om det etter *Shigella*-infeksjoner er beskrevet overgang til Reiter-lignende sykdomsbilder av mer kronisk natur. Når det gjelder artritt, kommer man som regel til målet med salicylater, eventuelt indometacin eller fenylbutazon.

Ulcerøs colitt og *mb. Crohn* er ikke sjelden ledsaget av både perifere artritter av aseptisk natur og spondylitter, lignende dem man ser ved *mb. Bechterew*. Oppblussing av leddsykdommen følger ofte oppblussing av grunnsykdommen og omvendt. Behandling av grunnsykdommen er derfor essensiell. Salicylater er oftest tilstrekkelig til å behandle artritt, men hvis grunnsykdommen må behandles med kortikosteroider, hjelper dette også meget effektivt på artritt. Likeledes synes coektomi å føre til at artrittsymptomene prompte går tilbake, men artrittsymptomene er ikke indikasjon hverken for generell steroidbehandling eller coektomi. Det bør nev-

nes at spondylitten kan progrediere trass i coektomi, i motsetning til perifer artritt (1).

Juvenil reumatoid artritt er også en seronegativ artrittform, men skal ikke nærmere omtales her. Det samme gjelder *Behçets syndrom* og *Whipples sykdom*.

Nye seronegative artrittsyndromer dukker stadig opp. For eksempel er det beskrevet et syndrom med artritt i knær, ankler og håndledd samt tenosynovitt i hender hos ett stort antall pasienter som er operert med intestinal bypass på grunn av adipositas. De fleste av disse pasienter responderer på salicylater eller lave doser steroider (2).

Finn Moen

Litteratur

1. Ann Clin Res 1975, 7, 237-243.
2. Ann Intern Med 1971, 75, 377-380.

Ampicillin - pivampicillin - amoxicillin

Ampicillin (Doktacillin, Pentrexyl) og pivampicillin (Pondocillin) har vært alternativene ved peroral ampicillinmedikasjon.

Amoxicillin (Imacillin), et ampicillinderivat, foreligger nå som et tredje alternativ.

Pivampicillin er ampicillin forestret med formaldehyd. Dette gir en vesentlig bedring av absorpsjonen. I organismen blir formaldehydmolekylet straks avspaltet og nedbrutt, og det fri ampicillin kommer over i systemisk sirkulasjon. Både ampicillin og pivampicillin hadde en betydelig bivirkningsfrekvens i form av gastrointestinale besvær. I Pondocillin er nå pivampicillinhydroklorid erstattet med pivampicillinbase. Samtidig er man gått over fra kapsel til tablett. Dette har ført til en betydelig reduksjon av de gastrointestinale bivirkninger.

Amoxicillin er et ampicillinderivat, idet benzyringen på ampicillinets sidekjede er tilført en OH-gruppe i parastilling. Dette gir økt absorpsjon og langt færre gastrointestinale bivirkninger. Amoxicillin foreligger bare til peroral bruk.

I det følgende foretas en sammenligning mellom ampicillin, pivampicillin og amoxicillin.

Antibakteriell aktivitet

Pivampicillin blir i organismen omdannet til ampicillin og har derfor samme antibakterielle aktivitet som dette.

Ampicillin og amoxicillin oppviser ingen vesentlige forskjeller i antibakterielt virkningsspekter og i antibakteriell aktivitet (1, 2).

For praktisk bruk kan man regne med at deres antibakterielle aktivitet er identisk slik at resistensbestemmelse overfor ampicillin også gjelder amoxicillin.

Farmakologi

Den biologiske tilgjengelighet av et legemiddel angir hvor stor prosent av legemidlet som blir absorbert fra tarmen og kommer over i systemisk sirkulasjon.

Den biologiske tilgjengelighet av ampicillin angis i et forsøk å være 47% (3). For amoxicillin er denne beregnet til henholdsvis 89 og 93% (3, 4). For pivampicillin foreligger ingen direkte slike studier, men indirekte kan man finne et opptak på over 90% (5, 6).

Den mengde av inngitt dose som gjenfinnes i urinen som aktiv substans, gir også en pekepinn på hvor godt midlet blir absorbert fra tarmen. Følgende mengder, uttrykt som prosent av inngitt dose, ble gjenfunnet i urinen da midlene ble gitt til fastende personer:

Ampicillin: 21,8% - 36% - 40% (3, 7, 8)

Pivampicillin: 78,5% - 73% - 63,7% - 47,5% (1, 3, 7, 9)

Amoxicillin: 64,4% - 72,9% - 58% - 86% (1, 3, 4, 7)

Etter inntak av 500 mg ampicillin, 500 mg amoxicillin eller pivampicillin ekvivalent med 500 mg ampicillin hos fastende personer, er det angitt følgende maksimale serumkonsentrasjoner:

Ampicillin: 3,64 - 3,98 µg/ml (1, 3)

Pivampicillin: 6,49 - 11,94 µg/ml (1, 3)

Amoxicillin: 6,74 - 8,33 µg/ml (1, 3)

Mat gitt sammen med ampicillin fører til en betydelig redusert absorpsjon og dermed lavere maksimale serumkonsentrasjoner. Gis amoxicillin eller pivampicillin sammen med mat, blir den absorberte mengde og de maksimale serumkonsentrasjoner bare ubetydelig redusert (8, 10).

Ampicillin og amoxicillin utskilles hovedsakelig renalt ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Serumhalveringstiden for ampicillin og amoxicillin er ca. 60 min. Men de individuelle variasjoner er store (3).

For begge midler må distribusjonen til organismens ulike hulrom og vev ansees for å være lik. I en undersøkelse hevdes det at amoxicillin går bedre over til mucoid bronchialektret enn ampicillin (10). Imidlertid var det stor

spredning i bronchialsekretkonsentrasjonene for begge midler, slik at forskjellene ikke var statistisk signifikante.

Terapeutiske resultater

Ampicillin og amoxicillin gir ved samme serumkonsentrasjoner de samme terapeutiske resultater (10).

I et museforsøk med *E.coli*-peritonitt har man kunnet påvise at bakteriene raskere blir drept og fjernet fra peritoneum med amoxicillin enn med ampicillin, selv om peritonealvæskeskonsentrasjonene var de samme (11).

Ved ukompliserte og kompliserte infeksjoner i urinveiene synes det ikke å være noen forskjell i helbredelsesprosenten enten ampicillin, amoxicillin eller pivampicillin velges (10). Årsaken er de ekstremt høye konsentrasjoner som oppnås i urinen.

Bivirkninger

Bivirkningene ved bruk av ampicillin, amoxicillin og pivampicillin har skrevet seg fra huden i form av utslett og kløe og fra gastrointestinaltractus i form av kvalme, brekninger, smerter og diaré.

Eksantemet og kløen kan skyldes flere virkningsmekanismer og er til en viss grad doseavhengig. Ved bruk av de 3 midler må man regne med at ca. 3% av pasientene fremviser hudsymptomer (12-14).

En av de største ulemper ved peroral ampicillinbehandling har vært den høye diaréfrekvensen, opptil 20% har vært rapportert (12). Ved bruk av amoxicillin og pivampicillin er de gastrointestinale bivirkninger langt sjeldnere. Ved multiserundersøkelser er man kommet frem til at ved peroral amoxicillin- og pivampicillinbehandling vil ca. 3,5% av pasientene klage over besvær fra øvre og ca. 3,5% fra nedre del av mave/tarmkanalen (11, 13, 14). Den samlede bivirkningsfrekvens ved bruk av disse 2 midler er ca. 9%.

Kontraindikasjoner

Penicillinallergi og mononukleose.

Dosering

Dosene bør være noe større og gis hyppigere enn det som er angitt i «Felleskatalogen».

	Urinveisinfeksjon	Andre infeksjoner
Ampicillin	0,5 g × 3	1,0 g × 4
Amoxicillin	0,25 g × 3	0,5 g × 4
Pivampicillin	0,35 g × 3	0,7 g × 4

Sammenfatning

Jevnført med ampicillin blir amoxicillin og pivampicillin dobbelt så godt absorbert og gir minst dobbelt så høye maksimale serumkonsentrasjoner.

Det antibakterielle virkningsspekter og den antibakterielle virkningsgrad er praktisk talt identisk for ampicillin og amoxicillin, slik at resistensbestemmelsen for ampicillin kan anvendes uansett hvilket av disse 3 midler som brukes.

Amoxicillin og pivampicillin gir færre gastrointestinale plager enn ampicillin.

I klinisk bruk bør amoxicillin og pivampicillin ansees som ekvivalente.

Til parenteralt bruk foreligger bare ampicillin.

Halvor Rollag jr. og Kjetil Melby

Litteratur

1. J Infect Dis 1974, 129 (suppl), 123-131.
2. Excerpta Medica 1974, 11-24.
3. Clin Pharmacol Ther 1975, 16, 1045-1051.
4. Antimicrob Agents Chemother 1977, 11, 132-141.
5. Antimicrob Agents Chemother 1974, 5, 588-593.
6. Antimicrob Agents Chemother 1970, 1, 442-454.
7. Med J Aust 1974, 2, 598-600.
8. Chemotherapy 1973, 18 (suppl), 1-10.
9. Antimicrob Agents Chemother 1974, 6, 563-571.
10. Excerpta Medica 1974, 130-134.
11. Antimicrob Agents Chemother 1975, 7, 179-185.
12. Drugs 1975, 9, 81-140.
13. Opuscula Medica. Under trykking.
14. Hey, H. et al. Manuskript under utarbeidelse.

Tiazider og kalsium

Vanlige diuretika øker jo først og fremst utskillelsen av natrium. Ellers har man stort sett lett for å tenke på det kaliumtap som automatisk følger med bruk av diuretika. Man tenker mindre på andre ioner.

En god dansk oversikt (1) har imidlertid tatt for seg forholdet når det gjelder kalsium. Det er vel verd å huske at «loop-diuretika» (furosemid, etakrynsyre, bumetanid) øker utskillelsen av kalsium, mens alle tiazider og beslektede stoffer reduserer utskillelsen. Det angis i artikkelen at kalsiumkonsentrasjonen i urinen synker til 50-60% av utgangsverdien ved bruk

av slike medikamenter. Mekanismen for denne vedvarende kalsiumretensjon er ennå ikke klarlagt, men det er antydning av økt kalsiumreabsorpsjon i tubuli. Undersøker man *kalsiumkonsentrasjonen i serum*, finner man innledningsvis økt konsentrasjon på grunn av en viss dehydrering, men senere returnerer kalsiumkonsentrasjonen til normale verdier. Dette gjelder pasienter med et normalt kalsiumstoffsifte. På den annen side er det beskrevet flere tilfelle med hyperkalsemi hos pasienter med patologisk kalsiumstoffsifte etter behandling med tiazider.

Faktum er under alle omstendigheter at det ved en vanlig tilførsel av kalsium vil skje en retensjon. Spørsmålet er hvor det blir av det kalsium som retineres. Er det fare for *bløtdelskalsifikasjoner*, eller kan tiazider virke gunstig ved *osteoporose* og forhindre videre kalktap? Foreløpig har man ingen sikre holdepunkter for at man skal få noen skadelige effekter på grunn av kalsiumretensjon.

(Bruk av «loop-diuretika» burde være et alternativ, men da ville man kunne få behov for et «prolongatum»-preparat.)

Det refereres ellers i artikkelen en rekke vellykkede forsøk på å behandle idiopatisk nephrolithiasis med diuretika som senker konsentrasjonen av kalsium i urinen. Resultatene er oppnådd ved å sammenligne frekvensene av anfall før og etter bruk av diuretika. Forfatteren krever imidlertid at det skal foreligge kontrollerte forsøk, noe som vel kan sies å være et noe strengt krav i dette tilfelle. Interesserte henvises til den omtalte litteratur.

Det er andre steder antydning at det dreier seg om en lav nyreterskel for kalsium i disse tilfelle (idiopatisk hyperkalsuri). Når det foreligger andre årsaksforhold som hyperparathyroidisme, renal acidose eller urinveisinfeksjon som årsak til nyresten, er det ikke indikasjon for å benytte slike diuretika. Til lammede pasienter kan tiazider være aktuelt for å forhindre nyresten, samtidig som man muligens vil kunne motvirke osteoporosen.

Det antydes at en rekke forhold peker i den retning at tiazider burde kunne ha en plass i behandlingen av skjelettsykdommer som er karakterisert av kalktap. Ingen grundige studier er imidlertid blitt gjort på dette området, og forfatteren angir derfor ingen sikre indikasjoner for denne sykdomsgruppen.

Knut Næss

Litteratur

1. Dan Med Bull 1976, 23, 223-230.

sentrert og instruktiv, og at undervisningen beregnet på selvstudium er inspirerende. Vår undersøkelse viser at firma Lærdal langt på vei har lyktes i dette. I en ny utgave av instruksjonsheftet blir betydningen av å øve på hverandre betont enda sterkere. Det blir også understreket at det meste av putens utstyr ikke bare er til bruk ved en reell ulykke, men også til praktiske øvelser.

Før opplæring svarte 68% i trafikkskolegruppen «Ja» på spørsmålet om de ville stoppe og forsøke å hjelpe ved en veitrafikkulykke hvor det allerede var andre personer til stede. I familieguppen ville bare 38% stoppe. Forskjellen skyldes sannsynligvis at trafikkskolene poengterer for sine elever at norsk lov tilplikter dem å forsøke å hjelpe ved personskaade. Økningen til 94-97% etter undervisningen tyder på at elevene nå mente de var i stand til å yte hjelp og derfor kunne gjøre nytte ved å stoppe.

Til tross for at de hadde vært nødt til å bruke 3 undervisningstimer ekstra på trafikkskolene i tillegg til den ikke ubetydelige tid som gikk med til den praktiske test senere, uttrykte

alle deltagerne i trafikkskolegruppen en positiv holdning til kurset.

I noen land er man tilbakeholdt med å starte masseopplæring av legfolk av frykt for at førstehjelperne skal gjøre mer skade enn gagn. Undersøkelser av trafikkskadede viser at denne frykt er overdrevet (23). Det er også vist at legfolk som har fått opplæring er i stand til å redde liv (8, 19).

Behovet for repetisjon av teoretiske og praktiske kunnskaper i livreddende førstehjelp er ikke fastlagt i vår undersøkelse. Fra annen opplæring vet man imidlertid at senere repetisjoner er viktig (28). Bilputen og instruksjonsheftet gir bilførere og deres familie muligheten for dette. Kampanje i presse, radio og TV vil være sterkt ønskelig for å stimulere slik aktivitet.

Konklusjon

1. Lærdals selvinstruerende læresystem i førstehjelp for trafikkskoler kan gjennomføres med 15 elever i løpet av de 3 timer som er avsatt til dette emnet i normalplan for kjøreskole.
2. I løpet av kurset tilegnet elevene

seg de ønskelige teoretiske og praktiske kunnskaper i livreddende førstehjelp.

3. Selvstudium av øvelsesutstyret og instruksjonsheftet i bilputen gir like gode teoretiske kunnskaper som et komplett trafikkskolekurs, men færre tilegner seg de praktiske ferdighetene. Dette skyldes først og fremst manglende øving. Informasjon og propaganda i massemedia bør understøtte og supplere selvstudium i livreddende førstehjelp.
4. Legfolks motivasjon til å stanse og forsøke å hjelpe ved trafikkuulykker øker etter gjennomgått trafikkskolekurs og gjennomlesning av instruksjonsheftet Førstehjelp i trafikken.
5. Tilsvarende selvinstruerende læresystem bør prøves ved masseopplæring i andre forbindelser som f.eks. i skolen, Forsvaret og Sivilforsvaret.

Litteraturlisten fås ved henvendelse til forfatterne

Kan transportagarmetoden utnyttes til resistensbestemmelse ved urinveisinfeksjoner?

En kvantitativ bestemmelse av bakterietallet i urinen er ofte avgjørende for diagnosen urinveisinfeksjon. Bakterietallet kan bestemmes indirekte ved hjelp av kjemiske metoder eller direkte ved hjelp av mikrobiologiske. I de siste 10-15 årene er det blitt introdusert en rekke kjemiske metoder. Felles for alle disse er at selv om de gir raske svar, er antall falske reaksjoner - både positive og negative - for stort til at metodene har vunnet almen utbredelse.

Av de mikrobiologiske metodene er det transportagarmetoden som nå særlig anvendes i almenpraksis. Den finnes i flere kommersielle varianter, og de fleste undersøkelser viser at riktig utført gir metoden en tilstrekkelig høy grad av sikkerhet i diagnosen. Behandlende lege kan selv inkubere agaren og få et preliminært svar neste dag. Ved signifikant vekst kan agaren sendes til nærmeste mikrobiologiske laboratorium for resistensbestemmelse av mikrobene. Til dette trenger imidlertid laboratoriet ytterligere 1 døgn.

M. Degré, B. Hovig og T. Midtvedt, *Laboratorium for klinisk mikrobiologi A/S, Oslo¹*

Medregnet transporttiden, vil det derfor gjerne gå fra 3-5 dager fra urinprøven er tatt til behandlende lege kjenner resistensforholdene hos den aktuelle mikrobe. Det er innlysende at en forkortelse av denne tiden er av meget stor betydning.

I håp om å kunne oppnå dette har

¹Undersøkelsen er tilrettelagt i samarbeid med Institutt for almenmedisin ved Dag Bruusgaard og foretatt i samarbeid med følgende personer: Åshild Johansen og John-Erik Norén, Bodø, Bjørg Holland og Svein Tjåland, Elnesvågen, Olav Aga og Torun Aas, Hokksund, Ulf Borgen og Åse Undheim, Mjøndalen, Øyvind Bekkhus og Carol Brattsvedal, Moss, Harald Fønne og Kjerstin Størseth, Sørumsand, Kari Jacobsen, Tønsberg, og Grethe Blandhoel, Laboratorium for klinisk mikrobiologi A/S

man forsøkt å utnytte transportagarmetoden ved å legge resistenslapper direkte på agarflaten umiddelbart etter at disse er fuktet med urin. Primærlegen vil da selv kunne inkubere agaren og få resistenssvarene dagen etter. Erfaringene med denne metoden er imidlertid enda svært sparsomme (2, 4-6). I samarbeid med 7 legesentra har vi derfor undersøkt metodens pålitelighet ved å sammenligne den med konvensjonell lappediffusjonsteknikk for resistensbestemmelse utført i laboratoriet.

Materiale og metode

Urinprøver ble samlet etter vanlige metoder ved 7 legesentra. For å oppnå resultater med et begrenset antall prøver ble uriner hvor man ventet å finne bakterier, selektert.

I legesentrene ble urinen sådd ut etter fabrikantens anvisning på vanlig transportagar (Uricult) og på transportagar tilpasset resistensbestemmelse (Sensicult), og 4 antibiotikalapper (sulfonamid, ampicillin, nitrofu-

rantoin og nalidixinsyre - AB Biodisk) ble lagt på. Resultatene ble registrert som millimeter hemningssone etter inkubasjon natten over. Ved soner lik eller større enn 12 mm angis mikroben som følsom. En del av urinprøven, tilsett borsyre (8), ble straks sendt til Laboratorium for klinisk mikrobiologi A/S. Transporttiden var vanligvis 1 døgn. På laboratoriet ble urinen sådd ut på blodagar og på laktosebromthymolagar med øsemetoden (7). Oppveksten ble kvantitert, og bakteriene ble identifisert etter vanlig rutine. Bakterienes resistensforhold ble undersøkt med lappediffusjonsmetoden (3) og også på transportagar tilpasset resistensbestemmelse. Avlesningen av de 2 resistensmetoder ble foretatt uavhengig av hverandre.

Følgende data ble registrert:

Kvantitativ bakterievekst ved transportagarmetode og borsyrepreparert urin undersøkt ved øsemetode.

Resistensbestemmelse ved transportagarmetode utført både i almenpraksis og i bakteriologisk laboratorium.

Resistensbestemmelse ved vanlig diffusionsmetode utført i laboratoriet.

Resultater

202 urinprøver ble undersøkt både hos primærlege og i laboratoriet. Det var

full overensstemmelse mellom transportagar- og øsemetoden i 169 prøver (84%). Avvik med en kvantitativ gruppe, f.eks. over 10^5 bakterier pr. ml urin med den ene og mellom 10^4 og 10^5 bakterier pr. ml urin med den andre metoden, ble registrert i 23 tilfelle (11%). I 10 prøver (5%) var avviket enten 2 kvantitative grupper, eller det ble funnet vekst av blandingsflora.

Prøver som inneholdt $< 10^4$ bakterier pr. ml urin med begge (39 prøver) eller den ene metoden (20 prøver), ble ikke inkludert i sammenligning av reistensforhold.

Bakterienes resistensforhold ble registrert ved at hemningssonen ble målt i millimeter. Grensen mellom resistente og sensitive stammer ved lappediffusjonsteknikk er for sulfonamid 9 mm, ampicillin 11 mm, nitrofurantoin 16 mm og nalidixinsyre 14 mm. Et representativt eksempel, sammenligning av hemningssonene for nalidixin ved lappediffusjonsmetode og ved transportagarmetode avlest ved de respektive legesentra, er vist på figur 1. Det var overensstemmelse for 117 stammer med begge metoder. De fleste uoverensstemmelsene fremkom ved at transportagarmetoden viste komplett resistens, mens standardmetoden viste sensitivitet (17 stammer).

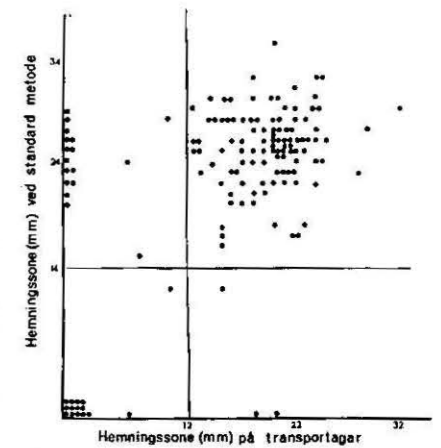


Fig 1 Resistensforhold for nalidixinsyre hos 137 bakteriestammer isolert fra urinprøver. Grense mellom sensitive og resistente stammer med lappediffusjonsmetoden er 14 mm og ved transportagarmetoden 12 mm

De øvrige resultater er sammenfattet i tabell 1-4. Antall prøver for de enkelte midler varierer noe. Dette skyldes dels at lappene falt av, dels at en del soner var vanskelige å lese av.

Størst overensstemmelse mellom de 2 metodene ble funnet når begge ble utført i laboratoriet (tab 1). For 3 av midlene var avviket lite, men for sulfonamid var avviket hele 19% (tab 4).

Tabell 1 Antibiotikaresistens blant bakteriestammer isolert fra urinprøver. Sammenligning av resultater oppnådd ved standard lappediffusjonsmetode og ved transportagarmetode, begge utført ved laboratoriet

Antibiotikum	Totalt antall stammer	Overensstemmelse		Uoverensstemmelse	
		Sensitive	Resistente	Standard: sensitiv Transportagar: resistent (i laboratoriet)	Standard: resistent Transportagar: sensitiv (i laboratoriet)
Nitrofurantoin	149	121	20	6	2
Ampicillin	141	123	13	3	2
Sulfonamid	151	78	46	23	4
Nalidixin	145	118	20	7	1

Tabell 2 Antibiotikaresistens blant bakteriestammer isolert fra urinprøver. Sammenligning av resultater oppnådd ved standard lappediffusjonsmetode og ved transportagarmetode utført ved legesentra

Antibiotikum	Totalt antall stammer	Overensstemmelse		Uoverensstemmelse	
		Sensitive	Resistente	Standard: sensitiv Transportagar: resistent (i legesentra)	Standard: resistent Transportagar: sensitiv (i legesentra)
Nitrofurantoin	135	99	16	16	4
Ampicillin	129	81	14	33	1
Sulfonamid	140	69	27	36	8
Nalidixin	137	102	15	17	3

Tabell 3 Antibiotikaresistens blant bakteriestammer isolert fra urinprøver. Sammenligning av resultater oppnådd ved transportagarmetoden utført ved laboratoriet og ved legesentra

Antibiotikum	Totalt antall stammer	Overensstemmelse		Uoverensstemmelser	
		Sensitive	Resistente	Laboratoriet: sensitiv Legesentra: resistent	Laboratoriet: resistent Legesentra: sensitiv
Nitrofurantoin	143	97	22	15	9
Ampicillin	137	88	13	33	3
Sulfonamid	135	53	44	22	16
Nalidixin	143	100	21	16	6

Tabell 4 Uoverensstemmende resultater ved undersøkelse av antibiotikaresistens blant bakteriestammer isolert fra urinprøver ved standard lappediffusjonsmetode og ved transportagarmetode utført ved laboratoriet og ved legesentra

	Sulfonamid	Ampicillin	Nitrofurantoin	Nalidixin	Gjennomsnittlig avvik
Standard sammenholdt med transportagar i laboratoriet	29/151 ¹ (19%)	5/141 (3,5%)	8/149 (5%)	8/145 (5,5%)	8,5%
Transportagar ved legesentra sammenholdt med transportagar i laboratoriet	38/135 (28%)	36/137 (26%)	14/140 (10%)	22/143 (15%)	20%
Transportagar ved legesentra sammenholdt med standard	44/140 (31%)	34/129 (26%)	16/135 (12%)	20/137 (15%)	21%

¹ uoverensstemmelse/totalt antall stammer

Tabell 2 og 3 viser at det er store uoverensstemmelser når laboratorieresultatene sammenholdes med resultatene fra praksis.

Dette gjelder alle midler, men er mest uttalt for ampicillin og sulfonamid hvor opptil 1/3 av prøvene gir uoverensstemmende resultater (tab 4). Disse uoverensstemmelser er minimumstall, idet 20 uriner som hadde fått registrert resistensforhold i almenpraksis er ekskludert fra tabellene på grunn av blandingsvekst registrert i laboratoriet.

Hvis disse resultater tas med, stiger det gjennomsnittlige avvik ved sammenligning av lappediffusjonsteknikk i laboratoriet og transportagar i praksis fra 21 til 31%.

I mer enn halvparten av materialet (i alt 87 prøver) ble det registrert uoverensstemmelser i avlesningene når det gjaldt ett eller flere midler.

Et gjennomgående trekk var at feltundersøkelsen ga økt antall resistente stammer med alle 4 midler sammenholdt med laboratoriebestemmelsen.

Uoverensstemmelsene forekommer jevnt fordelt i materialet fra alle 7 legesentra og er ikke avhengig av bakteriearten.

Diskusjon

Transportagarmetodens vesentligste fordel er tids- og arbeidsbesparelse. Både den primære dyrkningen og resistensbestemmelsen er lite materialkrevende og trenger få og enkle arbeidsoperasjoner. Fordelene er uomtvistelige, men forutsetningen er at metoden er tilstrekkelig pålitelig.

Dyrkningsresultatene ved transportagar- og øsemetodene viste god overensstemmelse i samsvar med tidligere observasjoner (1, 2, 5, 6). Blandingsinfeksjoner er vanskelige å vurdere ved primær bedømmelse av transportagarene, og primærlegene bør derfor alltid sende transportagarer med vekst over 10⁴ bakterier pr. ml urin til det bakteriologiske laboratorium for videre undersøkelse.

Transportagarmetoden for resistensbestemmelse gir brukbare resultater

sammenholdt med lappediffusjonsteknikk når den utføres i laboratoriet av trent personale (som også kan eliminere prøver med blandingsflora).

Avviket mellom de 2 vurderinger foretatt i laboratoriet er 8,5% i gjennomsnitt, i motsetning til et avvik på gjennomsnittlig 21% og 31% (blandingsflora inkludert) når transportmetodikken i praksis sammenholdes med lappediffusjonsmetodikken i laboratoriet.

Resistensbestemmelse av uriner med blandingsflora vil fortsatt måtte baseres på renkulturer av de enkelte mikrober og må derfor utføres i et bakteriologisk laboratorium. Den store feilkilden som uriner med blandingsflora utgjør, er også vist i en tysk undersøkelse av resistensbestemmelse på transportagar foretatt i laboratoriet (5). Den ga 7% feil ved blandingsinfeksjon sammenholdt med vanlig lappediffusjonsteknikk.

Et gjennomgående trekk i vår undersøkelse var en overdiagnostisering av resistens med transportagarmetoden. Dette var mest uttalt for sulfonamid og ampicillin. Tilsvarende overdiagnostisering er også vist av andre (2, 6). Den praktiske konsekvens er at pasienten unndras et effektivt og billig middel (sulfonamid). Selv om avvikelser den andre veien, dvs. at resistente stammer bedømmes som sensitive, forekommer mindre hyppig, er det grunn til å understreke disse forhold, fordi pasienten i så fall vil kunne bli behandlet med ineffektive midler.

Betydningen av øvelse og erfaring i utførelse og vurdering av bakteriologiske metoder kommer tydelig frem i våre resultater. Metodens pålitelighet er helt avhengig av den bakteriologiske erfaring hos den som utfører og vurderer undersøkelsen. De gode resultater rapportert av andre er også funnet under laboratorieforhold, og undersøkelsen er utført av veltrenede laboratorieteknikere (2). Uten slik bakteriologisk erfaring gir metoden så hyppig feilaktige resultater at den ikke bør aksepteres. Vår undersøkelse ble startet med et informasjonsmøte hvor samtlige deltagende legesentra

hadde 1 eller flere representanter, men ytterligere bakteriologisk opplæring ble ikke gitt. I de fleste legesentra ble undersøkelsen foretatt av utdannede fysiokjemikere.

En svensk undersøkelse (4) hvor 2 dagers laboratorieopplæring for personell i almenpraksis var inkludert, viste 5% uoverensstemmende resultater. Dette gode resultat skyldtes blant annet også at blandingsinfeksjoner i høy grad ble eliminert. Det er imidlertid for tiden urealistisk å tro at de bakteriologiske laboratorier her i landet har kapasitet til å påta seg slik opplæring, og på det nåværende tidspunkt kan vi derfor ikke anbefale metoden anvendt uten at man samtidig sender prøve til et bakteriologisk laboratorium slik at resultatene kan verifiseres. Nyten av undersøkelsen for primærlegen må derfor sies å være meget begrenset.

Litteratur

- Degré, M. & Hovig, B.: Bakteriologisk diagnose av urinveisinfeksjoner. Forsendelse av urinprøver. Tidsskr Nor Lægeforen 1971, 91, 311-312.
- Dornbusch, K. et al.: Antibacterial susceptibility testing by the dip-slide technique: a methodological evaluation. Chemotherapy 1976, 22, 190-202.
- Ericsson, H. M. & Sherris, J. C.: Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. Acta Pathol Microbiol Scand (B) 1971, (suppl. 217).
- Gunnarson, C. et al.: Diagnostik och resistensprøvning med hjälp av «dipslides» vid urinvägsinfektioner. Läkartidningen 1975, 72, 4989-4991.
- Hotz, R. & Binswanger, U.: Resistenzprüfung der Erreger von Harnwegsinfekten mittels Schnellverfahren? Schweiz Med Wochenschr 1972, 102, 1656-1659.
- Kolesar, T., Nordgren, S. & Sahlin, M.: Resistensprøvning enligt lappmetode på «dipslides». Läkartidningen 1973, 70, 3909-3910.
- Lystad, A. & Gardborg, O.: Kvantitative urinalyser i den bakteriologiske laboratoriediagnostikk. Tidsskr Nor Lægeforen 1962, 82, 57-60.
- Ødegaard, K.: Kvantitativ bakteriologisk urinundersøkelse. Tidsskr Nor Lægeforen 1970, 90, 1486-1488.

Bacteroides fragilis-sepsis. Tidlig bruk av adekvate aktuelle antibiotika kan ha hatt betydning for utgangen i 3. tilfelle.

Ved mistanke om sepsis bør man ta blodkulturer og ikke glemme de anaerobe mikrober.

Ved sepsis sub partu må man på vital indikasjon straks forløse, om nødvendig ved keisersnitt, selv om fosteret er dødt. Verdien av profylakse ved for tidlig fostervannsavgang og vaginalblødning understrekes.

Litteratur

1. Eykyn, S.J. & Phillips, I.: Metronidazole and anaerobic sepsis. *Br Med J* 1976 (2) 1418-1422.
2. Haram, K.: Anaerobe infeksjoner i obstetikk og gynekologi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1977, 97, 445-446.

Klinisk vurdering av pivampicillin- og doxycyklinbehandling ved salpingitt

I en gynekologisk avdeling utgjør pasienter med genitale infeksjoner en stor gruppe og representerer et betydelig antall liggedager. Følgen av en residiverende eller kronisk infeksjon kan ofte være varig sterilitet. Det er derfor av vesentlig betydning at man hos disse pasienter kan instituere det rette medikament, bekjempe infeksjonen så raskt og effektivt som mulig og hindre residiv. Her må også regnes med anaerobe bakterier. Gonorøiske infeksjoner har økende incidens i mange land. I USA fant man i tidsrommet 1958 til 1974 en betydelig økning fra 129 til 420 tilfelle pr. 100 000 (8). Ved påvisning av gonokokker i cervixsekret har det vært vanlig å gå ut fra at underlivsinfeksjonen har vært gonorøisk be-tinget (8).

En nylig utført rundspørring ved de største gynekologiske avdelinger i Norge viser at ampicillin er det mest anvendte preparat til bekjempelse av underlivsinfeksjoner (1). Dette forhold skulle vel i seg selv tilsi at avdelingene er fornøyd med effekten av dette antibiotikum. Flere undersøkelser har vist

Odd Jordheim, Drammen sykehus, Gynekologisk/Obstetrisisk avdeling

at man med ekvivalente mengder oppnår betydelig høyere konsentrasjoner av pivampicillin (5) enn av vanlig ampicillin. Dette skyldes en praktisk talt fullstendig absorpsjon av pivampicillin. I urinen kan gjenfinnes ca. 70% av den peroralt tilførte pivampicillin, mens det gjenfinnes bare ca. 30% av vanlig ampicillin. Dosert i adekvate mengder synes den kliniske terapeutiske effekt å være nokså lik for de 2 preparater.

Doxycyklin (Vibramycin) ble sendt ut på det norske marked omtrent samtidig med pivampicillin. Som de andre tetracykliner er dette et bakteriostatisk medikament, og flere undersøkelser har vist at dette stoff har den høyeste antibakterielle aktivitet av samtlige tetracykliner (2). Doxycyklin har en økt intestinal absorpsjon og en forlenget halveringstid, hvilket tillater en sjeldnere dosering. Lipidløseligheten og vevsdiffusjonen er god, og dette

medfører meget tilfredsstillende konsentrasjoner både i serum og vev (6). Tre timer etter peroral tilførsel av 200 mg doxycyklin har man funnet 9,84 µg/g i serum og 4,81 µg/g i prostata-vev. Det terapeutiske nivå av doxycyklin er ansett å være ca. 0,6 µg/g i vev (6). Kliniske forsøksserier ved perforert appendicitt og salpingo-oophoritt har gitt oppmuntrende resultater. Doxycyklin har langt færre bivirkninger enn de øvrige tetracykliner. Det har liten tendens til akkumulering og forårsaker ikke katabolske eller azotemiske tilstander, og er derfor velegnet også hos eldre mennesker med nedsatt nyrefunksjon (2).

Materiale og metode

Formålet med denne undersøkelse har vært å gjennomføre en klinisk sammenligning mellom disse 2 potente preparater ved genitale infeksjoner. I forsøket inngår pasienter innlagt i avdelingen for første gang med salpingittiske/parametritiske infiltrater. Følgende parametre er forsøkt registrert: Antall liggedager, infiltratets tilbake-

Tabell 3 Sammenligning av senkningsreaksjonens forhold initialt og senere i forløpet hos 60 pasienter med genital infeksjon behandlet med pivampicillin og doxycyklin, 30 pasienter i hver gruppe. Tallene i parentes angir prosent

Pivampicillin						Doxycyklin					
Senkningsreaksjon mm						Senkningsreaksjon mm					
Initialt		Etter 12 dager		Etter 20 dager		Initialt		Etter 12 dager		Etter 20 dager	
< 50	> 50	< 30	> 30	< 20	> 20	< 50	> 50	< 30	> 30	< 20	> 20
17 (56)	13 (44)	21 (70)	7 (23)	2 (7)		17 (56)	13 (44)	22 (74)	1 (3)	11 (37)	

Tabell 4 Sammenligning av tidsrom for fallende temperatur hos 60 pasienter med genitale infeksjoner behandlet med pivampicillin og doxycyklin, 30 pasienter i hver gruppe. Tallene i parentes angir prosent

Pivampicillin					Doxycyklin				
Afebril etter					Afebril etter				
1 døgn	2 døgn	3 døgn	4 døgn	5 døgn	1 døgn	2 døgn	3 døgn	4 døgn	5 døgn
10	6	5	4	5	5	11	13		1
21 (70)					29 (97)				

gang, tidsrom for fallende temperatur og senkningsreaksjonsforhold. I pivampicillingruppen er undersøkelsen utført som et blindforsøk, idet man først ved forsøkets avslutning og ved åpning av koden visste hvilke pasienter som hadde fått anførte dosering. Behandlingen med doxycyklin ble gjennomført i en etterfølgende tidsperiode. Hver annen innlagt pasient med de samme kliniske kriterier har fått den anførte dosering. Vurderingen av en slik klinisk utvikling vil selvfølgelig være usikker, men skulle gi en pekepinn dersom det eksisterer en vesentlig forskjell mellom 2 behandlingsopplegg. Tidspunkt for innleggelse og behandlingens begynnelse skulle være noenlunde lik for de 2 grupper. Sengeleie er ved disse tilstander et vesentlig ledd i behandlingen og har for alle pasienter fulgt den samme rutine. Doseringen av pivampicillin har vært 350 mg × 4. Doseringen av doxycyklin har vært 100 mg × 2 første dag, senere 100 mg × 1. I pivampicillingruppen er det hos 8 dyrket gonokokker fra cervixsekret, mens det i doxycyklingruppen er 4 med positive dyrkningsresultater for gonokokker.

Resultater

Tabellene 1-4 viser forholdet mellom de registrerte parametre i de 2 grupper. Aldersfordelingen viser at det i første gruppe er flest i alderen 16-19 år, mens det i annen gruppe er flest i alderen 20-30 år. Siden behandlingen har foregått i ulike tidsperioder, kan dette forklare den ulike aldersfordelingen mel-

lom materialene. Antallet liggedager regnet gjennomsnittlig i begge grupper er signifikant lavere i pivampicillingruppen med en forskjell på over 20%. Infiltratets tilbakegang synes også å være noe raskere i denne gruppen idet 14 pasienter ikke hadde palpabel oppfylning etter 10 dagers behandling, mens 4 pasienter i doxycyklingruppen frembød negativt funn etter dette tidsrom. Imidlertid er det i den siste gruppen et betydelig større antall med store infiltrater som nødvendigvis må trenge lengre tid for resorpsjon. Med hensyn til afebrilitet etter 4 døgn var det flest i doxycyklingruppen, mens det i senkningsreaksjonens forhold ikke kunne påvises noen sikker forskjell.

Kommentar

De registrerte parametre er grove kriterier for behandlingens effekt. Imidlertid er det disse kliniske objektive tegn man her kan gå ut fra.

De forskjeller som er funnet i de 2 grupper, er meget små og tillater neppe noen videre slutning enn at begge preparater har en god klinisk effekt. Residiv har vært meget sjelden i begge grupper. Begge preparater tåles meget godt. Pivampicillin har vært tatt i relasjon til måltider. Ingen dyspepsi har vært registrert. Tre pasienter fikk eksantem, men alle 3 så sent i behandlingsforløpet at det ikke var nødvendig med annet preparat ved seponering. I doxycyklingruppen har det ikke vært registrert bivirkninger. Doxycyklin er meget enkelt å administrere og

tåles meget godt i alle aldersgrupper og også ved meget lang behandling. Begge preparater ble administrert i form av kapsler i forsøksperioden, senere er pivampicillin fremstilt i tablettform.

Litteratur

1. Bergsjø, P.: Behandling av indre gynekologiske infeksjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1975, 95, 1739-1742.
2. Brandberg, Å.: En jämförelse av doxycyklin och andra antibakteriella medel, speciellt oxytetracyklin och tetracyklin. *Curr Med Res Opin* 1975, 3 (suppl. 2), 7-17.
3. von Daehne, W. et al.: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob Agents Chemother* 1970, 431-437.
4. Giercksky, K.-E. & Sørli, D.: Doxycykline in the treatment of perforated appendicitis. *Curr Med Res Opin* 1975, 3 (suppl. 2), 40-43.
5. Jordheim, O.: Pivampicillin treatment of urogenital infections in gynaecological patients. *Infection* 1974, 2, 142-144.
6. Mathisen, W. et al.: Doxycykline levels in prostatic tissue and blood. *Curr Med Res Opin* 1975, 3 (suppl. 2), 36-39.
7. Rønneberg, E.: Antibiotikabehandling ved akutt salpingo-oophoritt. *Curr Med Res Opin* 1975, 3 (suppl. 3) 44-45.
8. Wiesner, P. J. & Holmes, K. K.: Current view of the epidemiology of sexually transmitted diseases in the United States. Pp. 15-24 i Danielsson, D., Juhlin, L. & Mård, P.-A., eds. *Clinical Infections and their Complications*. Almqvist & Wiksell Förlag AB, Stockholm 1974.

Tabell 1 Sammenligning av antall liggedager hos 60 pasienter med genitale infeksjoner behandlet med pivampicillin og doxycyklin, 30 pasienter i hver gruppe

Gruppe	Alder	Pivampicillin					Doxycyklin				
		Antall		Dager			Antall		Dager		
		0-4	5-9	10-14	15-19	20-25	0-4	5-9	10-14	15-19	20-25
I	10-19	14	4	7	3	5		2	3		
II	20-29	8		1	4	21	2	6	6	7	
III	30-39	5		3	2	4	1			3	
IV	40-49	3	2	1							
		30	6	12	9	30	3	8	9	10	
Total			345				420				

Tabell 2 Sammenligning av infiltratets størrelse og antall dager for infiltratets tilbakegang hos 60 pasienter med genitale infeksjoner behandlet med pivampicillin og doxycyklin, 30 pasienter i hver gruppe. Tallene i parentes angir prosent

Pivampicillin					Doxycyklin				
Størrelse		Tilbagegang			Størrelse		Tilbagegang		
1-5 cm	5-10 cm	<10 dager	10-20 dager	>20 dager	1-5 cm	5-10 cm	<10 dager	10-20 dager	>20 dager
16 (53)	14 (47)	14 (47)	11 (37)	5 (16)	12 (40)	18 (60)	4 (13)	20 (67)	6 (20)

Det foreligger således ikke indikasjon for å forsøke peroral sinkbehandling ved prostatahyperplasi.

Med hensyn til cancer prostatae er forholdet ikke fullt så klart. Det er kjent at sinkinnholdet i prostataev ved denne tilstand er lavere enn normalt (3). Analyser av plasmasink hos disse pasienter (med og uten metastaser) ga stor spredning av verdiene, men det understrekes at alle resultater lå under den øvre normalgrense (<120 µg/100 ml) (7).

At behandling med sink skal ha noen virkning hos slike pasienter, er imidlertid lite sannsynlig, ettersom den vanligvis nyttige terapi med østrogener senker sinkkonsentrasjonen i prostata, mens testosteron har den omvendte effekt (3).

En annen sykdom i prostata som imidlertid muligens lar seg påvirke av peroral sinkbehandling, er kronisk prostatitt. Flere studier har vist at sinkinnholdet i prostatakjertelen her er nedsatt. Plasmasink hos denne pasientgruppe er også lavere enn normalt, men aldri senket i så høy grad som tilfellet er for konsentrasjonen i prostataev (1).

Hos normale er prostata det organ i kroppen som har det høyeste sinkinnhold pr. vekt enhet, og man vet nå at den lenge kjente «prostatic antibacterial factor» representerer et sinksalt (1). Den antibakterielle effekt av sink er godt dokumentert (2). At sink har en forebyggende virkning mot infeksjoner både i prostata selv og urinveiene for øvrig, synes dermed klart. Dette er sannsynligvis også en av grunnene til at kvinner har høyere incidens av urinveisinfeksjoner enn menn.

Basel 24/3 1977

E. Sundal

Litteratur

1. Fair, W. R., Couch, J. & Wehner, N.: Prostatic antibacterial factor. Identity and significance. *Urology* 1976, 169-177.
2. Hegstedt, D. M., McKibbin, J. M. & Drinker, C. K.: The biological, hygienic, and medical properties of zinc and zinc compounds. *US Pub Health Rep* 1945, 179, 1.
3. Hoare, R., Delory, G. E. & Penner, D. W.: Zinc and acid phosphatase in the human prostatic cancer. *Cancer* 1956, 9, 721-726.
4. *JAMA* 1976, 235, 2810.
5. Næss, K.: Prostata og sink. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1976, 96, 1810.
6. Schroedt, G. R., Hall, T. & Whitmore, W. F.: The concentration of zinc in diseased human prostate glands. *Cancer* 1964, 17, 1555-1556.
7. Willden, E. G. & Robinson, M. R. G.: Plasma zinc levels in prostatic disease. *Br J Urol* 1975, 47, 295-299.

Bokanmeldelser

Penicillinets historie

Wilson, D.: **Penicillin in Perspective**. 298 s. Faber & Faber, London 1976.

Pris: £4.95. Anmeldt av K. Næss.

Enda en bok om penicillin. Kan det være nødvendig, vil mange spørre seg? Det er jo fra før av skrevet nærmest utallige avisartikler om penicillin og dets historie og også en serie med populærvitenskapelige bøker. Penicillin var i sin tid selve vidundermedisinen – det store gjennombrudd i kampen mot infeksjonene og begynnelsen på en helt ny æra på dette området. I dag er penicillin og dets mange etterkommere i antibiotikaserien nærmest en selvfølge, som stadig nye kull av ferdige leger tar i bruk uten å tenke så meget på hvilke vitenskapelige bragder som ligger bak de hjelpemidler som de har fått til disposisjon.

Det dannet seg etter hvert flere myter om penicillin og bakgrunnen for dets oppdagelse. Det er disse myter som boken vil til livs. Den er nesten spennende som en kriminalroman, selv om forbryterne mangler.

Da anmelderen av denne boken besøkte Oxford en tid etter at de menn som sto bak penicillin, hadde fått Nobelprisen, fikk han inntrykk av at det var tilløp til brann i rosenes leir. Det pågikk en kamp om hvem som i grunnen hadde den største æren, og om Fleming var blitt hyllet for meget som penicillinets oppdager. Det forelå nok også en betydelig bitterhet overfor amerikanerne, som nesten ble beskyldt for å ha «stjålet» penicillin og det økonomiske utbytte av dette bak britenes rygg. Den gang forsto jeg lite av det hele. Etter å ha lest boken får man et levende inntrykk av begivenhetenes gang. Man leser om holdninger og moteretninger innen medisinen som hemmet utviklingen opp gjennom 30-årene, og om en serie av merkelige sammentreff som til slutt førte til at penicillin ble det store medikament, fra å være et stoff av begrenset akademisk interesse. Man ser hvorledes det hele var et resultat av et intenst teamwork med innsats av entusiastiske enkeltpersoner, statlige institusjoner og dertil store amerikanske firmaer som var villige til å satse svære summer på et prosjekt som den gang syntes å være ytterst risikobeton.

For en tid siden kunne man lese en artikkel hvor en ung radikal lege fremhevet Fleming som et eksempel for den farmasøytiske industri: «Han oppdaget penicillin og ga det til menneskheten.» Moralen var: «Gakk hen og

gjør ligeså!» Dette er et av de klassiske eksempler på hvorledes folk som bare så vidt har lært å stave seg gjennom sin ABC, forsøker å benytte sine nyervervede kunnskaper til å omvelte samfunnet.

Jeg tror mange ville ha nytte og glede av å lese denne boken, som ikke bare beskjeftiger seg med penicillin og dets varianter. Den forteller også om den miljømessige bakgrunn, og følger utviklingen fra Pasteur via oppdagelsen av sulfonamidene frem til det store gjennombrudd og de perspektiver som dette skapte i medisinen.

Jeg tror man kan si at det dreier seg om et historisk dokument, hvor alt er gjort for å yte rettferdighet overfor alle dem som muliggjorde at penicillin til slutt kunne masseproduseres og benyttes til alle som trenger det.

Jeg skulle ønske at alle medisiner og yngre leger ville lese en bok av denne art. I dag er dette medisinsk historie og en historie som gir oss respekt for det som ble ytet av enkeltmennesker og institusjoner, ofte under de aller vanskeligste forhold. Det er en bok om fantasi, innsatsvilje og skaperevne – et eventyr fra virkelighetens verden.

Fedme

Gries, F.A., Berchtold, P. & Berger, M.: **Adipositas**. 281 s., tab., ill. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1976. Pris: DM 28,00. Anmeldt av H. Frey.

Denne boken i lommeformat består av vel 200 tekstsider pluss en bibliografi på over 60 sider. Man forstår at fremstillingen derved blir meget kortfattet når så meget originallitteratur skal refereres på begrenset plass. Det blir relativt lite rom til forfatterens egne vurderinger, og en rekke viktige sider av adipositasproblemet er etter min mening for lite uttømmende omtalt. De psykiatriske aspekter er således gjort unna på vel 4 sider.

Hovedvekten har forfatterne lagt på fedmens patofysiologi, og hele 50 sider går med til omtale av undersøkelser over insulinvirkning og karbohydratstoffskiftet, et emne der forfatterne selv tydeligvis har levert originale bidrag.

Forfatterne er ikke blinde for at det foreligger en rekke forhold ved fedme-patogenesis som vi i dag ikke kan forklare, og de lar dette tydelig komme frem i teksten.

Avsnittet om behandling er kanskje det svakeste, idet det i særlig grad virker fragmentarisk.

Har man spesiell interesse for adipositas, vil denne boken nok kunne representere en nyttig innføring i stoffet.

Sykehusendemi med meticillinresistente stafylokokker

Meticillin som kom på markedet i 1960, vakte stor optimisme når det gjaldt problemet penicillinaseproduserende stafylokokker. Men det viste seg snart at det fantes naturlig resistente stammer også mot dette preparat, og slike stammer har med årene invadert og skapt store vansker i sykehus i mange andre land. Her i landet er det til denne tid bare Regionsykehuset i Trondheim som med større tyngde har møtt problemet. En endemi tok til i november 1970, nådde et maksimum i 1973, og kom under kontroll først i løpet av 1974. Vi tror våre erfaringer gjort under endemien kan ha interesse.

Mikroben

S. aureus, koagulase +, fag: III/88. En stamme med dette fagmønster ble isolert fra en prøve i 1969, men da ikke registrert som meticillinresistent. Senere har samtlige meticillinresistente stammer isolert i laboratoriet hatt dette fagmønster. Den meticillinresistente stammen var som ventet resistent mot en rekke antibiotika. Den primære stammen var moderat følsom for cephalosporin og følsom for lincomycin. Senere isolerte stammer var følsomme for cephalosporin bortsett fra én stamme isolert i 1975 fra en pasient behandlet med cephalosporin (tab 4). En lincomycinresistent stamme ble isolert fra gulstvøv i hudavdelingen, og noe senere fra en pasient som i samme avdeling var behandlet med clindamycin. En tid fantes i sykehusmiljøet både lincomycinfølsomme og -resi-

Johs. Kvittingen og Anita Trymer, Hygienekomité¹, Regionsykehuset i Trondheim

stente varianter av den meticillinresistente stafylokokken. Stammer isolert i 1976 har vært følsomme for cephalosporin og lincomycin.

Epidemiologi og tiltak mot smittespredning

For lettere å følge endemien i sykehuset viser vi til tabell 1. Første pasient var en 59 år gammel kvinne, innlagt i kirurgisk avdeling. Etter en operasjon ble hun behandlet med cephalothin fra 22/10 til 8/11 1970, deretter skiftet man over til ampicillin dagene 9/11-13/11. Pasienten ble tracheotomert 6/11 og døde 21/11 1970. Fra trachealsekret tatt 14/11 ble det isolert en penicillinaseproduserende stafylokokkstamme. Den 19/11 ble det verifisert at stammen også var meticillinresistent.

Isolasjon og skjerpet asepsis ble straks satt i verk. Etter mors ble miljøundersøkelser utført uten funn av meticillinresistente stafylokokker. De profylaktiske tiltak i 1970 var neppe grundige nok. I 1971 ble det isolert meticillinresistente stafylokokker fra 22 pasienter i kirurgisk avdeling, fra 3 pasienter i medisinsk avdeling, og fra

¹K. J. Berg, M. Bolsø, L. Buan, H. G. Erichsen, J. Kvittingen, R. Schnitler Opland, A. Trymer

enkeltpasient i ortopedisk avdeling, gynekologisk avdeling, lungeavdelingen, og i desember 1971 fra én pasient i hudavdelingen. Første kvartal 1972 ble stammen isolert fra 9 nye kasus i hudavdelingen, som både bygningsmessig og i daglig drift var knyttet til etterbehandlingsavdelingen, som i sin tur tok imot og sendte pasienter til de fleste avdelinger i sykehuset. Det var nå fare for større oppblussing, og spørsmålet ble reist om de profylaktiske tiltak som var satt i verk, var grundige nok, og om de på alle plan ble korrekt og lojalt gjennomført. Vi fant stor svikt i det nødvendige samarbeid, og det lyktes ikke å få stanset spredning av stammen i 1972.

Fra 1/5 1973 disponerte hygienekomitéen en hygienepleier i heldagsstilling, som ble pålagt å sette i verk og kontrollere alle nødvendige profylaktiske tiltak. Det omfattet isolasjon, pakledning, desinfeksjon og trygg transport av infiserte gangklær, sengeklær, sykepleieartikler m.m., og forsvarlig rengjøring av rom, poster og hele avdelinger. Videre sørget hygienepleieren for nødvendige prøver til bakteriologisk undersøkelse fra pasienter, personell og det materielle miljø. Fra pasienter ble det den første tiden sendt inn prøver fra sår, fistler, tracheostoma m.m., og fra nese og hals, men snart også prøver fra hud (axiller og perineum). Fra personell på vanlige poster begynte vi med prøver fra nese og hals og noe senere fra hud (axillene). Hygienepleieren måtte

Tabell 1 Pasienter infisert med meticillinresistente stafylokokker (*S. aureus*) i tiden november 1970-31. desember 1974

Avdeling		1970		1971		1972		1973		1974		I alt		
		♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀ + ♂
Kirurgisk	Antall	1		8	14	2	5	2		1	13	20	33	
	Alder	59		64,6	69,8	56,5	53,6	49,5		70	60,6	65,8	63,8	
Ortopedisk	Antall			1		2	11	8	6	5	20	15	35	
	Alder			65		77	71,3	72,1	81,3	72	67,2	72,3	69,9	
Medisinsk	Antall				3	2	1	2	1	6	8	10	23	
	Alder				65,3	50	51	83,5	70	68	62,8	67,5	63	64,9
Hud	Antall				1	12	4	9	8		21	13	34	
	Alder				73	76,5	69,5	59,3	55,8		67,2	57,5	63,5	
Neurokirurgisk	Antall					1		4	3	4	4	8	12	
	Alder					86		61,8	37	55,5	49,3	58,6	55,5	
Lunge	Antall				1	2		2				5	5	
	Alder				48	72		79,5				70,2	70,2	
Gynekologisk	Antall			1							1		1	
	Alder			70,2							70,2		70,2	
Pediatrik	Antall								1		1		1	
	Alder								0,4		0,4		0,4	
I alt			1	10	19	19	14	24	23	16	18	70	74	144

Tabell 2 Infiserte og antall døde 1/11 1970-31/12 1974

Avdeling	1970		1971		1972		1973		1974		I alt	
	Infisert	Døde	Infisert	Døde	Infisert	Døde	Infisert	Døde	Infisert	Døde	Infisert	Døde (%)
Kirurgisk	1	1	22	7	7	4	2	1	1	1	33	14 (42,3)
Ortopedisk			1	0	4	2	19	3	11	1	35	6 (17,1)
Medisinsk			3	1	3	1	3	3	14	6	23	11 (48)
Hud			1	0	16	8	17	1			34	9 (26,5)
Neurokirurgisk					1	1	4	3	7	1	12	5 (41,6)
Lunge			1	0	2	1	2	2			5	3 (60)
Gynekologisk			1	0							1	0
Pediatrisk									1	0	1	0
I alt	I	1	29	8	33	17	47	13	34	9	144	48 (31,6)

Tabell 3 Kryssinfeksjoner til pasienter og betjening ved pleie i vanlige akuttposter og ved pleie i isolat

Post	Tidsrom	Pasienter	Betjening
B 3	2/11-20/11 1973	4	3 sykepleiere
MB 8	23/12-30/12 1973	1	1 sykepleier
B 3	23/9-10/10 1974	4	1 sykepleier
A 6	8/3-18/4 1974	11	1 lege 1 fysioterapeut 1 hjelpepleier
MA 9	25/4-17/6 1974	6	3 hjelpepleiere (2 elever)
MB 9	16/1-28/4 1974	2	2 sykepleiere (1 elev)
MA 10	24/4-3/5 1974	1	1 hjelpepleier
Isolatene	September 1973-januar 1975 Pleiet 57 pasienter, 2 803 liggedager	0	1 hjelpepleier

stadig være à jour med laboratorie-resultater, med flytting av infiserte kasser i sykehuset til nye avdelinger, røntgenundersøkelser, operasjonsavdelingen osv. En løpende orientering til personalet ble også en viktig oppgave.

Tross de beste intensjoner og stor innsats fra alle hold viste det seg umulig å forhindre kryssinfeksjoner både til pasienter og betjening på vanlige (nokså moderne) akuttposter (tab 3). Det hendte gjentatte ganger at etter bare få dagers pleie av pasienter med meticillinresistente stafylokokker var

andre pasienter og én eller flere av personalet infisert. Dette har sin naturlige forklaring. Postene er planlagt for bare i beskjeden grad å kunne ta seg av infeksjonskasus. Aktiviteten er stor, og et stort personale arbeider i skift. Å mobilisere nok sykepleiere egnet til å ta seg av ett eller noen få kasus rundt på akuttpostene viste seg umulig. Somen nødløsning ble i september 1973 noen rom i en kondemnert og delvis revet avdeling (på rekordtid!) satt i rimelig stand og tatt i bruk som isolat. Her ble alle tiltak for å hindre smitte-

spredning hardhendt gjennomført, det gjaldt blant annet at smittebeskyttende påkledning under stell og tilsyn av pasienter ble gjennomført for alt personell uansett arbeid, stilling og rang. Personalet som arbeidet på isolatposten, ble én gang i uken kontrollert med prøver fra hals, nese, axiller og perineum. Den improviserte infeksjonsposten ble holdt i kontinuerlig funksjon til 16/5 1974, da den måtte stenges på grunn av mangel på sykepleiere.

På denne infeksjonsposten ble ingen av personalet smittet med stammen. Det skyldtes ganske sikkert at alle visste hva de stelte med, og de fulgte nøye og lojalt det regime som var lagt opp.

Etter temporær bruk av en hel post på ortopedisk avdeling, ble hele etterbehandlingsavdelingen tatt i bruk som isolat. Avdelingens sykepleiere hadde vært engasjert i utryddingen av stammen fra hudavdelingen, og tok det som en ny utfordring å få dette alvorlige problemet under kontroll. I begynnelsen av oktober 1974 lå det igjen bare 4 pasienter som var smittespredere, og det ble mulig å isolere disse med eget personale i en fløy i etterbehandlingsavdelingen.

Tabell 4 Antibiogram for 5 representative stammer

Nr. Stamme	Penicillin G	Ampicillin	Meticillin	Cephalosporin	Erythromycin	Tetracyclin	Kloramfin	Gentamicin	Fucidin	Neomycin	Kanamycin	Lincomycin
1 1970	4	4	4	2	4	4	4	4	F	3	3	
2 1973-22/2	3	4	4	1	4	4	4	2	F		1	4
3 1973-21/3	3	4	4	1	4	4	4	1	F		1	4
4 1975-5/9	3		4	3	3	4	2	1	1	F	1	1
5 1975-2/10	3		4	1	3	4	4	2	1		1	1

Stamme nr. 1 Den primære stamme ble oppfattet som naturlig meticillinresistent. Om disse stammer skriver Eriksen: De er alle resistente også overfor andre penicillinaseresistente penicilliner og cephalosporiner (4, 5). Denne stamme viste nedsatt følsomhet for cephalosporin. (Det var en blanding av resistente og moderat følsomme kolonier, i 1970 registrert som 0/+ +.) Vi mener at senere isolerte stammer er spredning fra primærstammen som må ha vært cephalosporinfølsom før behandling med cephalothin.

Stamme nr. 2 Lincomycinresistent, isolert fra gulvstøv under en seng i hudavdelingen.

Stamme nr. 3 Lincomycinresistent, isolert fra en pasient som i hudavdelingen var blitt behandlet med clindamycin (Dalacin 150 mg x 4 2/2-16/2 1973) og senere flyttet til ortopedisk avdeling.

Stamme nr. 4 Isolert fra pasient behandlet med cephalosporiner (RH).

Stamme nr. 5 Isolert fra prøver av puss (empyem og lungeabscess) tatt ved obduksjon utført ved Regionsykehuset i Trondheim, Laboratorium for Patologi, for et annet sykehus

Fra senhøstes 1974 lå en eneste pasient isolert med persisterende positive funn fra hals/nese og hud. Lokal behandling med antibiotika, kjemoterapeutika og antiseptika syntes nytteløst i forsøk på å få nesen «ren». Som siste middel ble det gjort forsøk på kolonisering av nesen med andre stammer (*S. albus*, difteroider, mikrokokker). Post eller prøper – prøvene fra nesen viste gradvis overgang fra renkultur av meticillinresistente stafylokokker til blandingsflora. Utpå høsten 1975 fikk pasienten «rene» prøver og ble flyttet til pleiehjem. Som tidligere vist av Solberg (11) gjorde også vi den erfaring at pasienter som hadde stammen bare i halsen, ikke syntes å være smittespredere i samme grad som pasienter med infisert nese og hud.

En stakket stund var det håp om at sykehuset var kvitt stammen. Men senhøstes 1975 ble 2 pasienter med meticillinresistente stafylokokker flyttet fra Rikshospitalets dialyseavdeling til Regionsykehuset i Trondheim. Disse pasientene var tidligere i endemien innlagt i Regionsykehuset i Trondheim, og det er grunn til å tro at de ble smittet da, selv om det dengang ikke ble påvist. Stammene hadde det kjente fagmønster III/88, men den ene var etter behandling med cephalosporin også blitt resistent mot dette antibiotikum da pasienten igjen ble innlagt hos oss.

Sporadiske kasus

Utlimo desember 1975 ble stammen igjen isolert fra 3 nye pasienter, og i april 1976 fra 1 pasient i neurokirurgisk avdeling, og det er nå klart at stammen er utbredt i det miljø som sogner til Regionsykehuset i Trondheim. Mange pasienter både med og uten «rene» prøver er utskrevet. Journalene til alle disse pasienter er tydelig merket – og vi håper at dette ved eventuell reinnleggelse blir observert alt i mottagelsen – og at pasienten da ifølge instruks straks blir isolert og kontrollprøvet tatt.

Et relevant og viktig spørsmål er hvor langt det kan stoles på et negativt resultat av bakteriologisk undersøkelse. Et illustrerende eksempel: En pasient som hadde vært infisert med stammen, men i lengre tid hatt «rene» prøver, ble innlagt i kirurgisk avdeling. Første sett kontrollprøver etter innleggelse var rene. Annet sett viste 1 koloni av stammen i halsprøven. Pasienten ble febril og fikk penicillin G. Tredje sett kontrollprøver viste praktisk talt renkultur av stammen fra halsprøven. Siste kasus fra 1976 i neurokirurgisk avdeling er helt analogt.

Letalitet

Som tabell 1 viser, var det overveiende fra eldre pasienter stammen ble isolert – for en stor del var dette pasienter med alvorlige grunnsykdommer og lengre opphold i sykehuset. Nesten hver tredje pasient infisert med meticillinresistente stafylokokker i løpet av årene 1970–1974 døde (tab 2). I hvor mange tilfelle infeksjonen var den endelige dødsårsak, er noe uvisst. Men pneumoni (lungeabscesser og empyem) og sepsis ble verifisert både bakteriologisk og ved seksjon i flere tilfelle. Nøyere gransking av samtlige kasus har ikke vært mulig for hygienekomitéen, men det ble mange nok observasjoner som viste at den meticillinresistente stafylokokkstammen ikke var degenertert til en harmløs saprofytt, men måtte sees på som virulent og særlig farlig i sykehusmiljøet.

Praktiske tiltak

Prøver til bakteriologisk miljøundersøkelse på grunn av endemien kom til tider opp i store tall og representerte en merkbart belastning på laboratoriet. Dette arbeidet ble redusert ved å ta i bruk selektive medier og dyrknings-teknikk.

Som substrat ble brukt Phenol Red Mannitol Agar (Difco) tilsatt staphicillin 2 mg/l. Skålene ble inkubert ved 37 °C i inntil 3 døgn. Stammen vokste tilfredsstillende på dette substrat, i enkelte tilfelle sammen med meticillinresistente hvite stafylokokker og andre spredte species.

Stammen var rikelig distribuert i det materielle miljø omkring infiserte pasienter. Den ble isolert fra luft, fra gjenstander, fra sengetøy som hadde vært «renset ved lufting», og i hudavdelingen fra salvetuber! Den lincocycinresistente varianten ble først isolert fra gulvstøv under en seng, og noe senere fra pasienten som hadde ligget i sengen og var flyttet til en annen avdeling. Miljøkontamineringen representerte fare for infeksjoner hos rengjøringspersonalet selv om de var godt beskyttet og viste den største forsiktighet. Denne fare ble redusert ved bruk av ultrafiolett lys som første fase av rengjøring av infiserte lokaler.

Kommentarer

En endemi som denne i et større sykehus er et så alvorlig problem at alle ledd i sykehusets funksjoner blir berørt. Klart er det også at forutsetningen for å stanse og endelig utrydde infeksjonen er støtte fra alle hold. Administrasjonen støttet fra første stund alle til-

tak hygienekomitéen fant nødvendig, selv om det kostet sykehuset betydelige beløp i direkte utgifter og periodevis tap på grunn av redusert belegg og aktivitet ved enkelte poster.

Legenes innstilling til en endemi må man vente er noe kompleks og variert, fra helhjertet støtte til en hygienekomité, til mer eller mindre passivitet og i enkelte tilfelle skepsis til de tiltak som blir foreslått eller pålagt en avdeling. Man må vente at noen vanskelig kan innse hvilken fare f.eks. meticillinresistente stafylokokker representerer, så lenge den aktuelle stamme er følsom for andre antibiotika. Når slike tanker blir ventilert, kan det føre til at en eller flere stiller seg tvilende til en hygienekomités tiltak. Men viser det seg, som under denne endemien, at stammen blir resistent mot flere antibiotika, elimineres slike innvendinger. Spørsmålet om en stamme er patogen eller kan betraktes som en saprofytt, må man også være forberedt på blir reist. Det er da parasitt/vertforholdet som blir glemt, og det synes nødvendig om og om igjen å minne om at en pasient med lokalt eller generelt nedsatt infeksjonsforsvar er et lett bytte også for lite virulente og etter tidligere oppfatning avirulente mikrober (2, 8). Står i slike situasjoner ingen antibiotika til rådighet, kan pasientens situasjon være særlig alvorlig. I en artikkel i *The Lancet* (9) reiser forfatteren tvil om in vitro-resistens også er å betrakte som in vivo-resistens. Samme år finnes i samme tidsskrift flere interessante kommentarer til disse spørsmål og tanker. Korrespondansen om emnet gir også informasjon om utbredelsen av meticillinresistente stafylokokkstammer innen enkelte sykehusgrupper (1, 3, 6, 7, 9, 10).

Det er ellers lett nok å være med på alle infeksjonsforebyggende tiltak så lenge man kan drive sin egen avdeling effektivt. Vanskelig blir det for en ansvarshavende lege når en endemi truer med å lamme den medisinske tjeneste og aktivitet som må holdes gående.

Uten unntak kan det sies at alle sykepleiere gjorde alt så langt det praktisk var mulig for å effektivt smitteforebyggende tiltak. Skeptiske tanker fra enkelte hold sådde den første tiden tvil om endemien representerte et alvorlig problem, også hos enkelte sykepleiere, men disse samarbeidet likevel helt lojalt. Sykepleierne fortjener den største honnør for sin innsats.

Små vansker og problemer som personell av andre kategorier i et sykehus nå og da kan stå for, skyldes vanligvis utilstrekkelig orientering og alt-