

registrert inntil man blir klar over effekten av dette medikamentet, også på de virkelig høye kolesterolverdier. Det er nærliggende å trekke en parallell til å avregistrere alle antihypertensiva fordi man ikke kan påvise iøynefallende positive virkninger av slike medikamenter hos individer med blodtrykk i grenseområdet av det normale.

Per G. Lund-Larsen

Litteratur

1. Br Heart J 1978, 40, 1069-1118.

Samleregister for «Terapispalten»

Det er nå utarbeidet et samleregister for årene 1976-1978 for spalten Medikamenter i praksis. Faste abonnenter har fått tilsendt dette gratis. Ellers er prisen kr. 5,00.

Årgangen 1978 av «Terapispalten» er også ferdig heftet. Pris kr. 25,00. Halv pris for studenter.

Alt kan bestilles fra Institutt for farmakoterapi, Postboks 1065 Blindern, Oslo 3. Telefon (02) 46 68 00, linje 9050.

Bokanmeldelser

Antibiotika

WHO: *Surveillance for the prevention and control of health hazards due to antibiotic-resistant enterobacteria*. Report of a WHO Meeting. Techn. Rep. Series 624. 55 s., tab. ISBN 92-4-120624-1. Wld Hlth Org., Geneva 1978. Pris: Sw.fr. 6,00. Anmeldt av T. Midtvedt.

«Storebror ser deg»... blir ofte brukt som argument i diskusjoner om hvorvidt det er ønskelig/nødvendig med kontroll/overvåking i vårt samfunn. Tross redselen for 1984-tilstander kommer vi – enten vi liker det eller ikke – stadig nærmere slike tilstander etter hvert som 1984 nærmer seg.

Det er naturlig å spørre hvorfor, og denne lille brosjyren fra WHO gir faktisk en pekepinn også på dette. Men først litt om bakgrunnen. Det er vel kjent og alment akseptert at antibiotika og kjemoterapeutika er nødvendige, ofte livreddende medikamenter. Bruken av slike medikamenter har stadig økt – i alle land. Like lenge som bru-

ken, og parallell med økningen i denne, har man registrert et økende antall bakteriestammer resistente mot de anvendte midlene. Dette har igjen og igjen ført til varselskrik fra ivrige observatører, men varselskrikene er ofte blitt dempet ved at man fant nye midler som bakteriene ikke var resistente mot. Eksempelene er mange. Erytromycin reddet situasjonen med de penicillinaseproduserende stafylokokkene, inntil de penicillinase-resistente penicillinene kom på markedet. Cefalosporinene gjorde delvis det samme på den Gram-negative siden, nye aminoglykosider, som gentamicin, tobramycin osv., reddet situasjonen etter at eldre midler, som streptomycin og andre, nærmest var helt ut av bildet.

Slike forhold har nok vært en medvirkende årsak til at mange, særlig klinikere, har tatt situasjonen meget rolig. De er nærmest blitt vant til at de, eller midlene, er blitt reddet av gongongen for de er slått helt ut.

Men de som har hatt vett og forstand nok til å kunne tyde skriften på veggen, har følt seg urolige. Dette gjelder også WHO. Det foreliggende heftet er en oppsummering av hva som er gjort og hva som bør/kan gjøres. Om jeg hadde vært Storebror av 1984, ville jeg ha begynt med å la alle som sysler med antibiotika, det være seg farmasøytiske firmaer, Statens legemiddelkontroll, kolleger – ikke minst såkalte infeksjonsklinikere – lære seg utenat følgende sitat fra den foreliggende rapporten:

«There is a need for more rational and coordinated administration of antibiotics and for strict measures against their abuse. Uncontrolled and excessive use of antibiotics in man and animals results in an increase in antibiotic resistance and diminishes the affectiveness of these life-saving drugs. The problem is a man-made one and could be mitigated if agreement were reached on a more rational approach to the use of antibiotics. Unfortunately, current practices and the limited awareness both of health administrations and of the general public make such an approach difficult to adopt.»

WHO's mål er «to promote the development of national and international policies for antibiotic use». Skal det kunne nås, er det nødvendig at hver enkelt gruppe, på det nasjonale plan, sjekker egen dør og eventuelt feier foran den. Selv om heftet fra WHO bare omhandler forhold angående enterobakterier, gir det likevel en meget god innføring i mange av de problemene som er forbundet med en rasjonell bruk av antibiotika. Selvfølge-

lig er et hefte på bare 54 sider altfor lite til en fyldestgjørende gjennomgang av problemene. Men heftet er lite nok til at den travle kliniker ikke kan unnskyldes seg med at han ikke har tid til å lese slikt i sin livreddende virksomhet, og det er stort nok til at den ikke helt «up-to-date»-mikrobiologen vil finne mer enn nok stoff til å begynne å tette hullene i sin viten.

Hermed er heftet anbefalt, ikke bare til de kolleger som forskriver antibiotika, men også til de av produsentene og forselgerne som ønsker å følge med. Skremslene med Storebror er i denne sammenheng relativt lite relevant. Problemene med økt resistens overfor antibiotika er «man-made», og så lenge ikke vi er villige til/klarere å lære oss å bruke disse midlene optimalt, vil en økende overvåking tvinge seg frem. Misbruk av friheten av i dag kan dessverre komme til å koste for meget i morgen.

Men, det er herved ikke skrevet at økt overvåking vil løse alle problemene med økende bakteriell resistens overfor antibiotika. De endringene vi ser, kan være påvirket av også andre faktorer enn vårt forbruk av slike midler. Om det er slik, vil vi nok få svar på i fremtiden – kan hende i 1984.

Neurologisk differensialdiagnostikk

Patten, J. P.: *Neurological Differential Diagnosis*. 292 s., tab., ill. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1977. Pris DM 62,00. Anmeldt av R. Nyberg-Hansen.

Denne bok er skrevet av en klinisk orientert forfatter. Bøker om neurologisk differensialdiagnostikk er sjeldne, og boken er delvis ment å skulle dekke et slikt savn. Boken inneholder stoff som til dels er ordnet slik man vanligvis finner det i bøker om neurologisk undersøkelsesmetodikk, f.eks. i såkalte topografiske kapitler. Hvert kapittel inneholder også et kort resymé over den relevante anatomi, ofte ledsaget av enkle instruktive strektegninger. Teksten har et avgjort praktisk tilsnitt hvor den basale neurobiologi er forsøkt korrelert med den kliniske neurologiske undersøkelse, og hvordan sykdommer og lesjoner i nervesystemet forårsaker neurologiske symptomer og tegn.

Boken virker foreløpig noe uferdig, noe som forhåpentlig kan bedres i nye utgaver, som også bør inneholde litteraturliste og referanser som dessverre ikke finnes i denne første utgave.

Behandling av kronisk prostatitt med tetracykliner

I de senere år har det vært vanlig å behandle pasienter med kronisk prostatitt med tetracyklin, vesentlig fordi man mistenkte chlamydiainfeksjon. Resultatene av 2 dobbeltblinde undersøkelser fremlegges. I den første serien oppnådde man gode resultater med doxycyklin i 65 % sammenlignet med 45 % placeboeffekt. I den andre serien ble det benyttet lymecyklin alternativt med kombinasjonen lymecyklin/prednisolon. Gode resultater oppnåddes i henholdsvis 72 og 78 %. Etiologien av kronisk prostatitt diskuteres på grunnlag av resultatene.

De vanlige urinveispatogene mikrober påvises relativt sjelden ved kronisk prostatitt. Til tross for dette blir tilstanden ofte behandlet med antibiotika. I den senere tid har det vært vanlig å bruke tetracyklin. Forutsatt at tilstanden er forårsaket av den tetracyklinømfintlige chlamydia, ville dette være berettiget.

Chlamydiadyrking er i Norge bare gjort i begrenset omfang i vel 1 år, og av ressursmessige hensyn er det fortsatt vanskelig å få utført rutinemessige dyrkinger. Siden mikroben vokser intracellulært, ville det dessuten bli nødvendig med vevsprøver fra prostata. Dette er hittil ikke gjort. Chlamydia er forsøkt påvist i prostata-eksprimat med magert resultat. Antistoffpåvisning (6) har indikert en frekvens på 33 %.

Av disse grunner var det nærliggende å undersøke effekten av tetracyklinbehandling av pasienter med kronisk prostatitt både for å se hva man egentlig oppnådde og for eventuelt å få et inntrykk av hvilken betydning chlamydiainfeksjon kan ha for tilstanden, selv om bevisbyrden selvfølgelig blir diskutabel. Det var naturlig å prøve doxycyklin og lymecyklin fordi disse midler gir god konsentrasjon i prostata-vev (1, 4). Doxycyklin ble undersøkt i en dobbeltblind undersøkelse med placebo. Basert på denne undersøkelse og en tidligere serie (3), mente man å kjenne placeboeffekten. Det ble derfor funnet mer interessant å sammenligne effekten av lymecyklin med kombinasjonen lymecyklin/prednisolon i en ny dobbeltblind undersøkelse. Et av problemene ved antibiotikabehandling av kronisk prostatitt er å få medikamentet inn i prostata generelt og spesielt i lokale inflammatoriske foci med dårlig

Arne Fryjordet, Ullevål sykehus,
Avdeling 5 urologi

vaskularisering og drenasje. Prednisolon skulle teoretisk kunne påvirke disse lokale forhold og derved muligens understøtte lymecyklineffekten.

Metodikk og materiale

Sykehistorie, palpasjonsfunn og mikroskopisk undersøkelse av prostata-eksprimat har vært grunnlag for diagnosen. Ved eksprimatmikroskopering ble det tallet betennesceller og lett etter Trichomonas. De bakteriologiske undersøkelser ble utført ved Mikrobiologisk laboratorium, Ullevål sykehus. Det ble først tatt prøve fra urethra, deretter urinprøve og så prøve av prostata-eksprimat. Undersøkelsene omfattet dyrking av gonokokker og vanlige urinveispatogene mikrober. Det har ikke vært mulig å gjennomføre dyrking på chlamydia i dette materiale. Samtlige pasienter har vært til urografi, mens endoskopi og urodynamiske undersøkelser kun er gjort på spesielle indikasjoner.

Pasientene er kontrollert 1–2 uker etter avsluttet behandling. Pasientens subjektive oppfatning av tilstanden er

notert som bra, bedret eller uendret. Palpasjon av prostata og undersøkelse av prostataeksprimat har også inngått i etterkontrollen.

20 pasienter fikk doxycyklin og like mange placebo. Doseringen var 0,2 g første dag og senere 0,1 g daglig i 24 dager. Gjennomsnittsalder i denne serie var 40 år. 25 pasienter ble behandlet med lymecyklin 0,3 g 2 ganger daglig i 25 dager. 27 pasienter fikk i tillegg prednisolon 3,5 mg \times 2 i 15 dager. Gjennomsnittsalder for denne serie var 39½ år. I behandlingsperioden ble det anbefalt å bruke kondom.

Resultater

Doxycyklin/placebo. Resultatene av bakteriologiske undersøkelser fra urin, urethra og eksprimat (tab 1) viser at ingen hadde urinveisinfeksjon og at funnene fra urethra og i eksprimat stort sett var i overensstemmelse. Mikroskopisk cellefunn i eksprimat bedret seg etter behandling (tab 2). 65 % av pasientene mente å ha nytte av doxycyklin. Placeboeffekten var 45 % (tab 3).

Lymecyklin og kombinasjonen lymecyklin-prednisolon. De bakteriologiske funn var omtrent som for den første serien (tab 4). Cellefunnet i eksprimat viste også i denne serien bedring etter behandling (tab 5). Behandlingsresultatene fremgår av tabell 6 og viser at 78 %

Tabell 1 Bakteriologiske funn hos 40 pasienter med prostatitt behandlet med doxycyklin eller placebo

	Urin	Urethra	Eksprimat
α -hemolytiske streptokokker	–	3	2
β -hemolytiske streptokokker	–	2	1
Fekale streptokokker	–	3	2
Mikrokokker	–	9	11
Escherichia coli	–	1	1
Negativt funn	40	23	23

Tabell 2 Funnet av celler i eksprimat før og etter behandling med doxycyklin eller placebo av 29 pasienter med prostatitt

		Etter			
		«Utallige»	> 20	10–20	< 10
Før	«Utallige»	5	3	4	1
	> 20	0	4	1	1
	10–20	1	1	2	1
	< 10	2	0	0	3

av pasientene som ble behandlet med kombinasjonen lymecyklin/prednisolon, anga subjektiv bedring mot 72 % av dem som utelukkende fikk lymecyklin. I hele serien anga 75 % bedring.

Det ble ikke sett bivirkninger i noen av behandlingsgruppene.

Diskusjon

De bakteriologiske funn som er gjort, er forenelig med normal flora i fremre del av urethra og viser at vanlige urinveispatogene mikrober sjelden er årsak til kronisk prostatitt. Nesten hver 3. pasient hadde tidligere hatt gonoré eller en uspesifikk uretritt. Vi vet at postgonoréisk uretritt meget hyppig er forårsaket av chlamydia og at nærmere halvparten av tilfellene av uspesifikk uretritt har samme etiologi (7). Dette kan tyde i retning av chlamydia som årsaksfaktor ved kronisk prostatitt.

Tetracykliner har utmerket effekt på

chlamydia. Erfaringene med behandling av uspesifikk uretritt er meget gode (8). Vanlige tetracykliner gir ikke tilstrekkelig effekt i prostata (4). Det er imidlertid vist at både doxycyklin og lymecyklin konsentreres tilstrekkelig i prostatavev (2, 5).

Ved kronisk prostatitt må man i høy grad regne med placeboeffekt når man vurderer behandlingsresultatene. Placeboeffekten var 45 % i den første serien og i en tidligere undersøkelse 60 % (3). Det er derfor rimelig å regne med en placeboeffekt på 50%. Det eneste objektive grunnlag for vurdering av resultatene er celletelling av eksprimat. Begge tabellene viser en forskyvning til det bedre etter behandling, men det er umulig å vurdere dette tallmessig. I lymecyklinserien fikk 8 pasienter stigende celletall etter behandling, men hele 7 av disse anga subjektiv bedring. Dette illustrerer vanskelighetene og

gjør at man må falle tilbake på den subjektive vurdering av behandlingsresultatene. Pasienten anga bedring i 65 % med doxycyklin, 72 % med lymecyklin og i 78 % med lymecyklin/prednisolon. Tilsammen blir det 72 % bedring. Basert på disse tall kan man antyde en chlamydiainfeksjonsfrekvens på ca. 25 % ved kronisk prostatitt. Dette stemmer ganske bra med undersøkelser på antistoff mot chlamydia (6). Det er ønskelig med undersøkelser som bruker en mer direkte teknikk til påvisning av chlamydiainfeksjon i prostata.

Det samlede resultat for begge lymecyklingruppene er ca. 10 % bedre enn for doxycyklingruppen. Forskjellen er ikke så stor at den bør tillegges mye vekt. Det er likevel nærliggende å peke på at lymecyklinets urinkonsentrasjon er 4-10 ganger høyere enn doxycyklinets (1), som dog er innen terapeutisk virkeområde. Det er vanskelig å utelukke at urinkonsentrasjonen kan ha betydning for behandling av infeksjon i et organ som omslutter proksimale del av urethra.

De pasienter som ble behandlet med lymecyklin/prednisolon, anga bedre effekt enn de som bare ble behandlet med lymecyklin. Forskjellen er imidlertid liten (78 % mot 72 %). Det er derfor neppe indisert å bruke kombinasjonsbehandlingen. Prednisolon ble først og fremst brukt som adjuvans til lymecyklinbehandlingen. Imidlertid er det hevdet at den kroniske prostatitt kunne være en autoimmun sykdom som prednisolon kunne tenkes å virke på. I betraktning av prednisolonets generelt antiinflammatoriske egenskaper, gir forskjellen i behandlingsresultatene ikke grunn til å tro at immunologiske reaksjoner spiller vesentlig rolle ved kronisk prostatitt.

Tilbake står teorien om at kronisk prostatitt skyldes sekretstagnasjon. Denne stagnasjon kan påvirkes ugunstig av nedsatt potens, og det klaget 30 % av pasientene i lymecyklinserien over. Nedsatt potens kan imidlertid også være en følge av smertene ved kronisk prostatitt, særlig hvis smertene er postkoitale. Prostata er et kjertelorgan som produserer og må lagre sekret. Omsetningen er intermitterende og kan variere sterkt med ytre omstendigheter. Sekretstagnasjon er derfor sannsynlig og kan være både generell og lokal. Man kan ofte se propper i utførselsganger ved endoskopi. Sekretstagnasjon kan igjen føre til ruptur av kjertelacini med sekundær betennelsesreaksjon. Tilstanden kompliseres relativt sjelden med infeksjon av de vanlige urinveispatogene mikrober, men sannsynligvis noe hyppigere av chlamydia.

Tabell 3 Resultat av behandling av 40 pasienter med prostatitt med doxycyklin eller placebo

	Bra	Bedret	Uendret
Doxycyklin	3	10	7
Placebo	2	7	11

Tabell 4 Bakteriologiske funn hos 52 pasienter med prostatitt før behandling med lymecyklin eller lymecyklin/prednisolon

	Urin	Urethra	Eksprimat
α-hemolytiske streptokokker	0	1	0
β-hemolytiske streptokokker	0	3	2
Fekale streptokokker	1	4	5
Mikrokokker	0	14	14
Escherichia coli	2	1	2
Proteus	0	1	0
Negativt funn	49	30	31

Tabell 5 Cellefunn i eksprimat før og etter behandling med lymecyklin eller lymecyklin/prednisolon av 45 pasienter med prostatitt

		Etter			
		«Utallige»	20	10-20	20
Før	«Utallige»	6	5	3	3
	> 20	5	7	6	4
	10-20	0	3	1	2
	< 10	0	0	0	0

Tabell 6 Resultater av behandling av 52 pasienter med prostatitt med lymecyklin eller lymecyklin/prednisolon

	Bra	Bedret	Uendret
Lymecyklin	5	13	7
Lymecyklin/prednisolon	7	14	6