

Amidinopenicilliner (mecillinam og pivmecillinam)

En ny gruppe β -laktamantibiotika

Mecillinam og dens esterforbindelse pivmecillinam hører med til den nye gruppen β -laktamantibiotika som kalles amidinopenicilliner. Mecillinam har vist seg velegnet til behandling av infeksjoner forårsaket av mikrober som hører til Enterobacteriaceae. Virkefeltet omfatter mikrober som er ampicillinresistente. Farmakologisk er det svært likt ampicillin.

I 1972 meddelte Lund & Tybring funnet av amidinopenicilliner (18). Det er β -laktamantibiotika som penicilliner og cefalosporiner.

Amidinopenicilliner har en amidinogruppe i 6-stilling på beta-laktameringen, mens de vanlig penicilliner har en aminogruppe her (fig 1).

Mecillinam er foreløpig ikke registrert i Norge. Det perorale derivat, pivmecillinam, er registrert i Danmark, Sverige og England. Mecillinam til parenteral bruk er ikke kommersielt tilgjengelig. Siden mecillinam omtales ofte i internasjonale tidsskrifter, finner vi det rimelig å gi en nærmere omtale av midlet.

Antibakteriell aktivitet

Mecillinam har vist seg å ha spesielt god effekt på Gram-negative tarmbakterier (Enterobacteriaceae), mens effekten på andre bakterier er vesentlig dårligere (17, 18). Overfor bakterier som *E. coli*, *Klebsiella species* og *Salmonella species* har mecillinam en antibakteriell aktivitet målt som MIC, på 0,25 til 1,0 $\mu\text{g/ml}$ (18, 25). Ampicillin og amoxicillin har mot de samme bakterier en MIC som ligger 10–1 000 ganger høyere (18). Mecillinam har dårlig effekt på *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* og *Streptococcus faecalis* (enterokokker) (18).

Resistente mot mecillinam er *Pseudomonas species*, *Bacterioides species*, *Listeria monocytogenes* og *Staphylococcus aureus* (23). I motsetning til andre β -laktamantibiotika har mecillinam generelt sett dårlig effekt på Gram-positive bakterier (18, 23). Mecillinams antibakterielle aktivitet påvirkes av pH, osmolalitet, mediets ledningsevne og tettheten av bakteriekulturen som undersøkes. Mecillinam påvirker bare bakterier under deling og har sitt virkningsoptimum ved pH 6–8 (25, 34).

Kjetil Melby

Forsvarets mikrobiologiske laboratorium
Geitmyrsveien 75
Oslo 4

Halvor Rollag jr.

Kaptein W. Wilhelmsen og
Frues Bakteriologiske institutt
Rikshospitalet
Oslo 1

Virkningsmekanisme

De fleste bakterier har ett eller flere proteiner i sin cellevegg og celledmembran som binder beta-laktamantibiotika. En del av disse er enzymer som er med på dannelsen av celleveggen (31, 32). Penicilliner kan binde seg til ett eller flere av disse enzymer og inaktivere det. Resultatet kan da bli defekter i celleveggen og lyse av bakteriene. Antall penicillinbindende proteiner som blir bundet, og styrkegraden av disse bindingene er ulik for de forskjellige β -laktamantibiotika (31, 32). En Gram-negativ stavbakterie som *E. coli* har 6 ulike proteiner som kan binde β -laktamantibiotika (8). Ampicillin kan binde seg til alle, mens mecillinam bare binder seg til ett av dem, nemlig penicillinbindende protein₂. Mecillinam kan også binde seg til noen andre penicillinbindende proteiner bare når det foreligger i konsentrasjoner som kun forekommer i urin (32, 33).

Penicillinbindende protein₂ synes å være ansvarlig for septumdannelsen i en bakterie som er under deling. Ved inhibisjon av dette protein (enzym) danner det seg ellipsoide celler som lyser etter noen timer (32, 33). Mecillinam binder seg til penicillinbindende protein også hos Gram-positive bakterier, men har vesentlig dårligere effekt på disse bakterier enn andre β -laktamantibiotika. Dette kan skyldes at mecillinam hos de Gram-positive bakterier har en relativt lav affinitet til de penicillinbindende proteiner som er vitale for dannelsen av celleveggen. Dette er vist for *Bacillus subtilis* (31).

Resistensutvikling

I en bakteriepopulasjon vil ca. 10^{-6} av bakteriene være mecillinamresistente. Disse mutanter er ved mecillinampåvirkning langsomt voksende, lavviru-

lente, sfæriske bakterier som immunapparatet tar seg av (1, 2, 35).

Mecillinam blir nedbrutt og inaktivert av en del β -laktamaser. De gule stafylokokkene produserer og skiller ut til omgivelsene en β -laktamase som raskt inaktiverer mecillinam og de fleste andre β -laktamantibiotika innenfor pencillingruppen.

Gram-negative bakterier produserer β -laktamaser som blir sittende på bakterienes celledmembran og inaktiverer antibiotikumet først når det kommer dit. De forskjellige β -laktamaser virker ulike godt på de forskjellige penicilliner og cefalosporiner. På dette grunnlag kan β -laktamaser inndeles i 4 hovedgrupper og diverse undergrupper (31). Mecillinamets følsomhet overfor de forskjellige β -laktamaser er ikke ulik den man finner for cefalosporiner (31). Da både penicillinbindende protein og β -laktamasene er lokalisert til celledmembranen hos de Gram-negative bakterier, vil effekten av et β -laktamantibiotikum også avhenge av hvilken affinitet det har til disse 2 bindingssteder.

Det er påvist R-faktorer (R-faktor er et lite ekstrakromosom som en bakterie kan ha. Det kan kode for antibiotikaresistens) som koder for mecillinamresistens. Mekanismen bak denne R-faktormedierede resistens er ikke kjent (15).

Den prosent resistente bakterier som opptrer under mecillinambehandling, er mindre enn den som sees ved ampicillinbruk (3, 15).

Kryssresistens mellom mecillinam og ampicillin forekommer sjelden, trolig på grunn av forskjellig affinitet til penicillinbindende protein og enzymer (28).

For tiden er de Gram-negative tarmbakterier svært følsomme overfor mecillinam. Hvordan bildet vil være når midlet har vært i bruk en stund, kan bare fremtiden vise.

Synergisme med andre antibiotika

Kombineres mecillinam med andre antibiotika av β -laktamtype, har man både in vivo og in vitro kunne påvise synergistisk effekt overfor svært mange Gram-negative tarmbakterier og *Haemophilus influenzae* (4, 10, 24, 35). Den synergistiske effekt på Gram-positive bakterier forekommer ikke så hyppig og er ikke så uttalt (10, 24, 35). For-

Tabell 1 Farmakokinetiske data for mecillinam og pivmecillinam

| Dose (mg) | Administrasjonsform | C _{max} | T _{max} | Referanse |
|----------------------|---------------------|------------------|------------------|-----------|
| | | µg/ml | timer | |
| Mecillinam | | | | |
| 200 | Intravenøs | 12 | 0,08 | (26) |
| 200 | Intravenøs | 6-9 | 0,16 | (21) |
| 200 | Intramuskulær | 6 | 0,44 | (26) |
| 400 | Intravenøs | 28 | 0,09 | (26) |
| 400 | Intramuskulær | 13 | 0,40 | (26) |
| 600 | Intravenøs | 46 | 0,08 | (8) |
| 600 | Intramuskulær | 15 | 1,00 | (8) |
| Pivmecillinam | | | | |
| 200 | Peroral | 3,3 | 0,77 | (26) |
| 400 | Peroral | 5,2 | 0,89 | (27) |
| 400 | Peroral | 5,1 | 0,86 | (26) |
| 400 | Peroral | 2,3 | 1,0-1,5 | (21) |
| 800 | Peroral | 8,1 | 1,2 | (26) |

klaringen på synergismen er at flere enzymer som deltar i dannelsen av celleveggen, blokkeres (10, 35).

Farmakologi og farmakokinetikk

Mecillinam absorberes ikke fra tarmen og må derfor gis enten intravenøst eller intramuskulært. I tabell 1 er angitt viktige data for mecillinam og det perorale derivat pivmecillinam. Variasjonen i oppnådde maksimumsverdier kan bero på variasjoner i prosedyre for mecillinamkonsentrasjonsbestemmelsene og variasjoner i forsøksbetingelsene. Mecillinam oppblandet med serum har liten stabilitet (27).

Til peroral bruk foreligger pivaloyloksymylesteren av mecillinam, pivmecillinam (fig 1). Analogt til pivampicillin absorberes derivatet fra tarmen

hvoetter mecillinam frigjøres ved hydrolyse av uspesifikke esteraser i tarmmucosa (27). Absorpsjonen påvirkes ikke av tilberedningsformen eller samtidig fødeinntak (27).

Det er beregnet en halveringstid for derivatene mecillinam og pivmecillinam på ca. 70 minutter (21, 26, 27, 36).

Med hensyn til vevsfordeling utover urin og serumkonsentrasjoner foreligger ingen opplysninger om forholdene hos mennesket. Ut fra dyreeksperimentelle studier med mecillinam er det rimelig å anta at det fordeler seg som ampicillin (26).

Gis 1 g probenecid sammen med mecillinam, fås høyere serummaksimumverdi av lengre varighet. Den totale utskillelse endres ubetydelig (27).

Metabolisme og utskillelse

Mecillinam utskilles via urin og galle, men ca. 20% metaboliseres i organismen. Av de 4 forskjellige metabolitter som er identifisert, har kun én biologisk aktivitet (26). Over 95% av eliminasjonen har funnet sted etter 6 timer etter peroralt inntak (27). Utskillelsen i nyrene er avhengig av dosen. Gis 600 mg pivmecillinam, gjenfinnes ca. 30% som uendret mecillinam i urinen (26). Dyreeksperimentelle studier på hunder med C¹⁴ merket mecillinam viste at 47% ble utskilt til urin, men 44% ble gjenfunnet i fæces (26). Formodentlig elimineres en del mecillinam via galle til fæces.

Terapeutiske resultater

Urinveisinfeksjoner. Det foreligger rapporter om mecillinam brukt i behandling av forskjellige typer urinveisinfeksjoner som akutt/kronisk residiverende cystitt (5, 6, 11, 13), kronisk residiverende bakteriuri (16), asymptotisk bakteriuri (14) og urinveisinfeksjoner

etter kirurgiske inngrep (7, 37). Sammenlignet med trimetoprim-sulfa (11, 14), ampicillin (14, 35) og amoxicillin (13) var det ingen klar forskjell i helbredelsesprosenten.

Kronisk bronkitt. Undersøkelser på pasienter behandlet med enten 500 mg amoxicillin og 250 mg amoxicillin og 200 mg pivmecillinam eller 500 mg amoxicillin og 400 mg pivmecillinam, samtlige dosert 3 ganger daglig, viste at kombinasjonsbehandling ga den høyeste helbredelsesprosenten, formodentlig beroende på synergistisk effekt av de 2 derivater på *Haemophilus influenzae* (24).

Salmonelloser. Akutt og kronisk salmonellose har vært forsøkt behandlet med mecillinam. Resultatene har vært oppmuntrende, men gir ikke grunnlag for sikre konklusjoner (8, 9, 12, 15, 30).

Bivirkninger

Av bivirkninger har vært beskrevet kvalme, oppkast og diaré, dessuten allergiske bivirkninger i form av eksan-tem og stomatitt. Likeledes er rapportert sporadiske tilfelle av proteinuri og leverenzymforhøyelse (reversibel) (5, 7, 29). Den samlede bivirkningsfrekvens har i de ulike undersøkelser ligget på ca. 7% (29).

Indikasjoner

Mecillinam synes å være et viktig tilskudd til vårt antibiotika-arsenal. Pivampicillin har vist seg meget vel egnet til behandling av urinveisinfeksjoner forårsaket av Gram-negative tarmbakterier og vil i en del tilfelle kunne erstatte gentamycin/tobramycin.

Mecillinams plass i behandlingen av andre infeksjoner er ennå ikke klarlagt. Det har vært referert lovende resultater ved behandlingen av akutt og kronisk salmonellose.

I kombinasjon med amoxicillin har mecillinam med hell vært brukt ved behandling av kronisk bronkitt.

Hvilken plass mecillinam til parenteral bruk vil få, kan bare mer omfattende kliniske undersøkelser vise.

Kontraindikasjoner

Penicillinallergi og mononukleose er kontraindikasjoner til bruk av mecillinam. Cefalosporinallergi er en relativ kontraindikasjon.

Kjetil Melbys nåværende adresse:
Rikshospitalet, Oslo 1

Litteraturlisen fås ved henvendelse til forfatteren

Tidsskr Nor Lægeforen nr. 2, 1980, 100

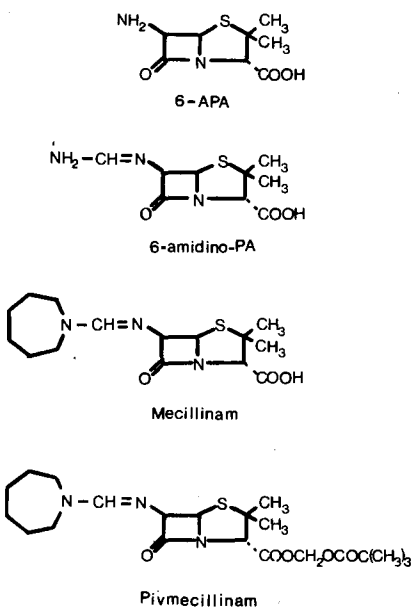


Fig 1 Kjemisk struktur av 6-aminopenicillansyre, 6-amidinopenicillansyre, mecillinam og pivmecillinam

Bruk og misbruk av antibiotika i relasjon til mikrobiologisk service

Terapeutiske konsekvenser av bakteriologiske funn i cervix og pharynx

Forfatterne har undersøkt legers antibiotikavaner i relasjon til mikrobiologiske dyrkningsresultater fra cervix (196 pasienter) og pharynx (111 pasienter). Ved underlivsinfeksjon ble 20 %, ved akutt svelginfeksjon halvparten av pasientene primært behandlet, dvs. før bakteriologisk dyrkningsresultat forelå. De fleste leger foretrakk tetracykliner til primærbehandling av infeksjoner i underlivet, mens smalspektret penicillin dominerte (85 %) ved svelginfeksjoner. Bare 10 % av de primært behandlede pasientene fikk sin antibiotikakur seponert som følge av negative eller irrelevante dyrkningssvar. Hvert 10. dyrkningsresultat ble feiltolket og førte til mikrobiologisk sett umotivert antibiotikabehandling. Forfatterne advarer mot overdreven bruk av antibiotika og mot ukritisk bruk av mikrobiologisk service.

En mikrobiologisk avdeling har store muligheter til å påvirke rekvirentene i bruken av antimikrobielle midler.

Valget av de antibiotika man tester mot, og rutineopplegget for rapportering av mikrobene kan bli avgjørende for behandlingen. Enkelte laboratorier har valgt et relativt omfattende diagnostisk opplegg, og rapporterer påviste mikrober uten å ta stilling til deres etiologiske rolle i den aktuelle kliniske situasjon. Rekvirenter som er vel skoleert i infeksjonsmedisin, vil foretrekke en slik detaljert rapportering, mens resultatet utvilsomt vil medføre unødvendig og feilaktig bruk av antibiotika blant andre leger. Andre laboratorier rapporterer bare mikrober med sannsynlig relevans for klinikken. En meget restriktiv rapportering av mikrobiologiske funn kan imidlertid medføre at mindre vanlige kausalsammenhenger ikke blir oppdaget, og pasientene dermed ikke blir behandlet.

Ved kolpitt/cervicitt rekvirerer mange av legene i vårt opptaksområde generell bakteriologisk dyrkning og ikke bare undersøkelse med tanke på gonokokker. På samme måte blir det ved akutt halsinfeksjon oftest bedt om undersøkelse på beta-hemolytiske streptokokker såvel som dyrkning av andre bakterier. Infeksjoner i vagina/cervix og pharynx/tonsiller er vanlige og medfører erfaringsmessig ofte antibiotikabehandling uten mikrobiologisk

Svein Gunnar Gundersen
Bjarne Bjorvatn

Mikrobiologisk laboratorium
Sentralsykehuset i Kristiansand
4601 Kristiansand

diagnose. Det begrensede antall bakteriearter av dokumentert patogenetisk betydning i disse områder gjør det dessuten lett å påvise eventuell overbehandling som følge av mikrobiologiske prøvesvar. Det var mot denne bakgrunn vi ved det nystartede mikrobiologiske laboratorium i Kristiansand dels ønsket å få en oppfatning av antibiotikabruken i vårt opptaksområde (Agderfylkene), dels ville undersøke i hvilken grad mikrobiologiske laboratorieresultater påvirket antibiotikavalget.

Materiale og metoder

I løpet av første kvartal 1978 fikk alle leger som rekvirerte generelle bakteriologiske undersøkelser fra cervix eller pharynx, tilsendt følgende spørreskjema sammen med det bakteriologiske svar på prøven:

- a) Var det satt i gang antibiotisk behandling før vedlagte dyrkningssvar forelå? (Ja/Nei). Ved ja - hvilket middel?
- b) Medfører vedlagte dyrkningssvar:
 - 1) Seponering av pågående behandling? (Ja/Nei).
 - 2) Skifte til annet antimikrobielt middel? (Ja/Nei). Ved ja - hvilket middel?
- c) Medfører vedlagte dyrkningssvar at antimikrobiell behandling blir startet? (Ja/Nei). Ved ja - hvilket middel?

Cervixprøver ble mottatt dels fra en rekke sykehusleger, dels fra 24 privatpraktiserende leger. I undersøkelsen angående svelgprøver deltok sammenlagt 27 leger, alle virksomme utenfor sykehus. Ingen lege fikk være representert med mer enn 10 prøver av hver prøvekategori. Prøvematerialet besto av cervixprøver fra 196 pasienter med kolpitt/cervicitt (181 av 196) eller mistenkt salpingitt (15 av 196) og pharynxprøver fra 111 pasienter med akutt svelginfeksjon. Hele 191 av cervixprøvene var fra kvinner i fertil alder, mens

kun 2 var fra barn under 13 år og 3 fra pasienter over 50 år. Bare 17 av pharynxprøvene var fra barn under 15 år.

Bakteriologisk dyrkning, identifisering og resistensundersøkelser ble utført med konvensjonelle metoder. Hemofilusarter ble ikke alltid nærmere definert. Det ble ikke utført dyrkning med tanke på *Haemophilus vaginalis* eller *Chlamydia*. Dyrkningsresultatene av cervixundersøkelsene ble angitt som «ingen vekst», respektive «normal cervixflora», eller ved å angi forekomst av potensielle patogener som gonokokker, beta-hemolytiske streptokokker, gule stafylokokker og representanter for tarmfloraen. Resultatene av svelgprøver ble på samme måte rapportert som «ingen vekst», respektive «normal svelgflora», eller ved å angi forekomst av potensielle luftveispato­gener som beta-hemolytiske streptokokker, gule stafylokokker, hemofilus og Gram-negative stavbakterier. Påvisning av *Neisseria gonorrhoeae* ble rapportert uansett mengde. Bakterier som ikke tilhører normalfloraen, ble ellers bare rapportert med mer enn sparsom forekomst. Ettersom prøvematerialet fra enkelte pasienter inneholdt mer enn én slik bakterietype, er ikke antall isolerte bakteriestammer lik antall undersøkte prøver. Svarene fra vår avdeling når normalt rekvirerende lege senest 4-5 dager etter at prøven er tatt.

Resultater

Hele 420 av 457 utsendte spørreskjemaer ble besvart.

Cervixmaterialet. Av 196 kvinner som inngikk i dette materialet, var 77 behandlet av sykehusleger og 119 av leger utenfor sykehus. Det var ingen påtagelig forskjell mellom disse to materialer hva bakteriologiske dyrkningsresultater angår, og resultatene behandles derfor under ett. Av de 196 pasientene fikk 35 antimikrobiell behandling straks etter prøvetagning (gruppe 1), mens 161 ikke primært fikk slik behandling (gruppe 2). Hos 12 av de 35 var det klinisk mistanke om salpingitt. Hele 142 av de 161 pasientene i gruppe 2 fikk hverken primær eller sekundær behandling.

De mikrobiologiske funn i gruppe 1 og 2 fremgår av tabell 1. Andelen prøver med oppvekst av potensielle pato-

gener var høyere i gruppe 1 (18 av 36) enn i gruppe 2 (36 av 164). Gonokokk-funnene fordeles dog likt på disse to gruppene.

I vårt distrikt synes tetracykliner å være de vanligste antimikrobielle midler ved behandling av ikke gonorémis-tenkt kolpitt/cervicitt (tab 2). Sykehus-legene benyttet tetracykliner i større utstrekning enn privatpraktiserende leger. Det var mistanke om salpingitt ved 5 av de 17 primært igangsatte tetra-cyklinkurene.

Resultatet av almen bakteriologisk dyrkning influerte ikke i nevneverdig grad på behandlingsopplegget. Således fikk bare 1 av 35 pasienter seponert sitt antibiotikum som følge av resultatet. Videre var det 3 av de 35 som fikk behandlingen justert etter at dyrkningsre-sultatet forelå. Av de 161 pasienter som primært ikke var antibiotikabehandlet, fikk 19 igangsatt behandling etter at prøvesvaret forelå. Av disse hadde 2 gonoré. Det gjenstår dermed 17 av 161 tilfelle hvor man må anta at et mikro-biologisk sett irrelevant dyrkningsre-sultat førte til slik behandling.

Pharynxmaterialet. Av de 111 pasientene som inngikk i dette materialet, fikk 55 påbegynt antimikrobiell be-handling direkte etter bakteriologisk prøvetagning (gruppe 1), mens de res-terende 56 ikke primært fikk slik be-handling (gruppe 2). Hos 47 av disse 56 ble det hverken startet primær eller sek-undær antibiotikabehandling.

De bakteriologiske funn er sammen-fattet i tabell 3. Andelen potensielt pa-togene bakterier i gruppe 1 var større enn i gruppe 2. Resultatene domineres likevel i begge grupper av «normal flora» (totalt 68 av 118).

Av de primærbehandlede pasientene fikk hele 47 av 55 (85%) smalspektret penicillin (tab 4). Av disse fikk 4 fort-sette kuren ut som følge av påvist gruppe A-streptokokker, 1 fikk be-handlingen byttet til bredspektret peni-cillin som følge av påvist *Haemophilus influenzae*, 3 fikk behandlingen sepon-ert, mens hele 51 pasienter fikk fort-sette kuren uforandret til tross for en mikrobiologisk sett manglende eller tvilsom behandlingsindikasjon.

Av de 56 (av 111) pasientene som ikke primært var blitt behandlet med antibiotika (gruppe 2), fikk 9 slik be-handling etter at dyrkningsresultatet forelå. I 2 av disse tilfellene fikk pasien-tenne penicillin for påvist gruppe A-streptokokker, i de resterende 7 til-felle ble antibiotikabehandling innledet på meget tvilsomt bakteriologisk grunnlag. Av de 10 behandlingsserier som ble igangsatt etter at prøvesvaret

Tabell 1 Bakteriologiske dyrkningsresultater. Cervixmaterialet

| Dyrkningsresultat | Gruppe 1 ¹ | Gruppe 2 ¹ | Totalt |
|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| Ingen/sparsom oppvekst | 10 | 78 | 88 |
| «Normal flora» | 8 | 50 | 58 |
| Beta-hemolytiske streptokokker gruppe B | 5 | 13 | 18 |
| Fekale streptokokker | 2 | 12 | 14 |
| Gram-negative stavbakterier | 7 | 9 | 16 |
| Gonokokker | 2 | 2 | 4 |
| Gule stafylokokker | 1 | 0 | 1 |
| Bacteroides fragilis | 1 | 0 | 1 |
| Totalt | 36 | 164 | 200 |

¹Gruppe 1: primærbehandling startet, gruppe 2: ikke startet

Tabell 2 Valg av antimikrobiell behandling. Cervixmaterialet

| | Gruppe 1 ¹ (N=35) | Gruppe 2 ¹ (N=161) |
|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Tetracykliner | 17 (3) | 3 |
| Trimetoprim-sulfametoxazol | 5 (1) | 3 |
| Bredspektret penicillin | 5 (1) | 4 |
| Smalspektret penicillin | 1 | 5 |
| Erytromycin | 0 | 3 |
| Fucidin | 1 | 0 |
| Lokal Triple sulfa | 6 (1) | 1 |

¹Tallene i parentes angir antall pasienter som fikk primærbehandlingen forandret/seponert etter at prøvesvar forelå.

Gruppe 1: Primærbehandlede, gruppe 2: ikke primærbehandlede pasienter

Tabell 3 Bakteriologiske dyrkningsresultater. Pharynxmaterialet

| Dyrkningsresultat | Gruppe 1 ¹ | Gruppe 2 ¹ | Totalt |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| Ingen/sparsom vekst | | 1 | 1 |
| Vekst av normalflora | 26 | 42 | 68 |
| Beta-hemolytiske streptokokker | | | |
| gruppe A | 4 | 2 | 6 |
| gruppe B | 7 | 1 | 8 |
| gruppe C/G | 6 | 1 | 7 |
| Gule stafylokokker | | 1 | 1 |
| Pneumokokker | | 1 | 1 |
| Hemofilus | 17 | 8 | 25 |
| Gram-negative stavbakterier | | 1 | 1 |
| Totalt | 60 | 58 | 118 |

¹Gruppe 1: Primærbehandling startet, gruppe 2: ikke startet

Tabell 4 Valg av antimikrobiell behandling. Pharynxmaterialet

| | Gruppe 1 ¹ (N=55) | Gruppe 2 ¹ (N=56) |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Tetracykliner | 0 | 2 |
| Trimetoprim-sulfametoxazol | 3 (1) | 0 |
| Bredspektret penicillin | 2 | 1 |
| Smalspektret penicillin | 47 (3) | 6 |
| Erytromycin | 3 | 0 |

¹Tallene i parentes angir antall pasienter som fikk primærbehandling forandret/seponert etter at prøvesvar forelå.

Gruppe 1: Primærbehandlede, gruppe 2: ikke primærbehandlede pasienter.

forelå, synes således sammenlagt 8 å være blitt indusert av irrelevante dyrkningsresultater.

Diskusjon

Cervixmaterialet. Resultatene av undersøkelsen tyder på at legene i vårt opp-taksområde er restriktive i bruken av antimikrobielle midler ved behandling av uskyldige genitalinfeksjoner. Således ble bare 18 % av alle slike pasienter primært antibiotikabehandlet.

Mikrober som *Chlamydia* og *Haemophilus vaginalis* synes å være vanlige årsaker til akutt salpingitt (11) respektive såkalt uspesifikk kolpitt (13). Foreløpig er det få laboratorier her i Norge som påtar seg rutinediagnostikk av disse mikrobenes, og legene er dermed henvist til å behandle på klinisk mistanke. Det er imidlertid viktig at man før en slik behandling sikrer seg prøver til mikrobiologisk undersøkelse med henblikk på gonokokker. Mistanke om gonoré er for tiden den eneste tungtveiende indikasjon for bakteriologisk undersøkelse av cervixsekret.

Resultatene av mer generell bakteriologisk dyrkning vil sannsynligvis vilde snarere enn veilede. Det forhold at 17 av 196 prøvesvar i vårt materiale induserte en umotivert eller feilaktig antibiotikabehandling, kan tjene som illustrasjon av dette. Indikasjonen for prenatal antibiotikabehandling med tanke på beta-hemolytiske streptokokker gruppe B, er fortsatt omdiskutert (5). En lang rekke andre mikrober, spesielt tarmbakterier, kan påvises i cervixmateriale fra friske kvinner så vel som fra kvinner med cervicitt (2, 10). Slike bakterier bør oppfattes som en følge av, snarere enn som en årsak til patologiske forhold i vagina (4). De invaderer genitalslimhinnen først ved forstyrrelser i den normale vaginalfloraen, og antibiotikabehandling vil ytterligere forrykke de fysiologiske forhold i vagina og dermed føre pasienten inn i en ond sirkel.

Ved behandling av underlivsinfeksjoner er det påfallende få leger som seponerer behandlingen som følge av negative prøvesvar. Dette kan muligens forklares ved at man har mistenkt en chlamydiainfeksjon og tolker et negativt eller uspesifikt dyrkningsvar som en støtte for denne diagnosen. Den utbredte bruk av tetracykliner blant sykehuslegene kunne tyde på dette. Antibiotikavalget blant de privatpraktiserende legene pekte imidlertid ikke spesielt i retning av *Chlamydia* eller *Haemophilus vaginalis*, og påfallende mange leger rekvirerte dyrkning med henblikk

på andre bakterier i tillegg til gonokokker.

Pharynxmaterialet. Våre undersøkelser viste at alle pasienter med påvist streptokokkinfeksjon i svelget ble adekvat behandlet. De mest resistensinduserende antibiotikatyper som f.eks. tetracykliner har vært benyttet i gledelig liten utstrekning. Imidlertid var det få leger som seponerte den påbegynte antibiotikabehandlingen når negativt eller uspesifikt dyrkningsresultat forelå. Dessuten synes rapportering av andre bakterier enn beta-hemolytiske streptokokker i 8 av 111 tilfelle å ha forledet legen til en bakteriologisk sett umotivert antibiotikabehandling.

I vår del av verden er indikasjonen for antibiotikabehandling ved akutt svelginfeksjon nå stort sett begrenset til infeksjoner med beta-hemolytiske streptokokker, fortrinnsvis gruppe A (7, 12, 15). Denne bakterien isoleres fra svelget hos 10–40 % av pasienter med akutt faryngitt/tonsillitt (6, 7, 9). Signifikant titerstigning mot streptokokk-antigener hos slike pasienter forekommer imidlertid vesentlig sjeldnere, hvilket tyder på at den påviste bakterien i mange tilfelle ikke spiller noen etiologisk rolle (1, 6, 9). Frekvensen av alvorlige streptokokk-komplikasjoner slik som reumatisk feber og akutt glomerulonefritt har i den industrialiserte del av verden sunket dramatisk og er nå meget lav (9,14). Selv om antibiotikabehandling har medvirket til denne gunstige utvikling, er det en utbredt oppfatning at forbedret levestandard har spilt en viktig rolle. Streptokokkindusert glomerulonefritt synes ikke med sikkerhet å kunne forebygges med antibiotika (15). Det er også velkjent at penicillinbehandling ved ukompliserte streptokokktonsillitter bare i lav grad influerer på det kliniske forløpet (1, 3).

Den viktigste indikasjonen som anføres for antibiotikabehandling av svelginfeksjoner, synes å være forebygelsen av reumatisk feber. Imidlertid er denne komplikasjonen nå så sjelden at man bør veie risikoen for alvorlige penicillinreaksjoner mot faren for reumatisk feber (12). Det foreligger utvilsomt en utstrakt overbehandling med antibiotika «for sikkerhets skyld» ved alle former for akutt faryngitt og tonsillitt. Dette illustreres med at hele 55 av 111 pasienter i vårt materiale fikk primærbehandling før etiologisk diagnose forelå. Bare 4 av disse fikk påvist beta-hemolytiske streptokokker gruppe A. Selv om svelginfeksjoner med beta-hemolytiske streptokokker kan ha en ganske typisk klinikk, viser det seg ofte

å være vanskelig å skjelne denne etiologien fra de langt vanligere virosene (6, 7, 9). Bakteriologisk undersøkelse kan ikke erstattes av klinisk skjønn. Med tanke på svelginfeksjonenes hyppighet representerer feilbehandlingen på dette området et betydelig antibiotikapress på den mikrobielle økologien. Faren ved en slik situasjon illustreres av flere rapporter om terapivikt ved behandling av tradisjonelt følsomme luftveispato gener som *Haemophilus influenzae* og i den aller siste tiden også ved pneumokokkinfeksjoner (8). Bakteriologisk prøvetagning og tilbakeholdenhet med antibiotika bør derfor være regelen ved akutte infeksjoner i svelget.

Basert på det foreliggende materialet så vel som på generell erfaring fra infeksjonsmedisinen, våger vi å hevde at få leger har for vane å avbryte en påbegynt antibiotikakur som følge av negativt dyrkningsresultat. Det er åpenbart flere årsaker til dette. Mange leger vil stole mer på sitt kliniske skjønn enn på et mikrobiologisk dyrkningsvar, og igangsatt antibiotikabehandling vil med urette få æren for pasientens bedring. En praktisk vanskelighet er at det med nåværende rutiner går for lang tid mellom prøvetagning og det skriftlige prøvesvaret. Behandlingen kan derfor være nærmest avsluttet før resultatet foreligger. Helt irrasjonell i denne sammenheng er den utbredte oppfatning om at en allerede påbegynt antibiotikakur aldri bør avbrytes før etter en uke.

En rekke av de forannevnte forhold bidrar til et uheldig og potensielt farlig overforbruk av antimikrobielle midler. Ifølge årsmeldingen fra Norsk Medisinaldepot fra 1975–1977 ligger forskrivningen av antibiotika i Agder meget nær opp til landsgjennomsnittet. Vi antar derfor at resultatene av denne undersøkelsen har en viss relevans også for andre deler av landet.

Illustrert ved akutte infeksjoner i underliv og svelg har vi påpekt verdien av mikrobiologisk service ikke bare for å påvise behandlingskrevende mikrober, men også for å spare pasient og samfunn for økologiske og økonomiske konsekvenser av feilaktig antibiotika bruk.

S. G. Gundersens nåværende arbeidssted: Aust-Agder Sentralsjukehus, 4801 Arendal

Litteratur side 1293

hjernelidelse (f.eks. senil demens), intoksikasjonspsykose (delirium tremens), schizofreni eller manisk-depressiv sykdom. Vrangforestillinger er således ikke noe som henger i tomme luften.

Tenknings- og adferdsavviket ved paranoia

Vrangforestillingene ved paranoia er ikke helt av samme type som ved sinnssykdommer generelt. For det første pleier de ikke være så altfor urimelige. Den schizofrene kan eksempelvis klage over magnetisme som får hans hjerne til å stivne, og man forstår umiddelbart at dette må være sykdom. Vrangforestillingene hos en melankoliker behøver ikke være så avvikende. F.eks. forteller pasientene at de har mistet arbeid og levebrød, og det kan være nødvendig med samtale med pårørende for å fastslå om det er sant eller sykkelig. Paranoikers vrangforestillinger kan etterlate tvil også etter innhenting av opplysninger fra annet hold. Ikke sjelden støtter ektefellen pasientens syn, dersom de ikke er motparter. Det mest avvikende behøver heller ikke ligge i tankelivet, men i de handlinger som følger. Paranoikeren står også gjerne litt friere i forhold til sine særegne ideer enn psykosepasienter i alminnelighet, iallfall kan de være opportunistiske og moderere seg overfor lege eller dommer. Men egentlig lar de seg ikke korrigere, men hvem gjør det når det kommer til viktige prinsipper og livssyn?

Ved paranoia finnes ikke tegn til sykdom for øvrig. Behandlingsmessig skiller også tilstanden seg fra sinnssykdommer generelt. Moderne psykiatri står ganske sterkt i behandlingen av psykoser, spesielt vrangforestillinger. Men paranoia er praktisk talt upåvirkelig.

Sykdomsbegrepet ved paranoia

Sinnssykdom kjennetegnes ved tap av realitetssans, men sykdomsbegrepet må også passe dersom fenomenet skal ha en legal plass innen medisin.

Med sykdom tenkes vanligvis på organiske og biokjemiske forandringer som reduserer individets funksjonsevne, forplantningsevne og levetid. Ved storparten av sinnssykdommer finnes imidlertid ikke entydige organiske eller biokjemiske avvik. Men kriteriene nedsett funksjonsevne, forplantningsevne og levealder er oppfylt, og dessuten tilfredsstillende også andre kriterier, så som subjektiv lidelse og respons på terapi. Det er derfor rimelig å akseptere alle psykoser som sykdom. Men også her

står paranoia i en særstilling. Mens de funksjonelle psykosene schizofreni og manisk-depressiv sykdom passer inn i en funksjonelt orientert sykdomsdefinisjon, oppfyller paranoia neppe noen av kriteriene. Den spesielle tenknings- og adferdsmåte som karakteriserer paranoikeren, kan imidlertid illudere sykdom.

Konsekvenser av å se paranoia som sinnssykdom

Konklusjonen av det som hittil er sagt, er at noen mennesker frembyr tanker som ligner vrangforestillinger, men hvor det ellers er lite som passer med sykdom. Legevitenskapen er imidlertid pragmatisk. Dersom følgen av en psykosediagnose er gunstig, er dette kanskje en tilstrekkelig begrunnelse for en slik praksis. Men det er vanskelig å peke på slike fordeler. Tvert om er det alvorlige betenkeligheter. Således vil en psykosediagnose føre til press om at psykisk helsevern griper inn. Det er ingen behandling å by utover innleggelse som kan holde de stridende parter fra hverandre, men oppholdet må da bli langvarig. Dette er vanskelig å godta på bakgrunn av tvilen om sinnssykdom og misforholdet mellom de interesser som skal beskyttes og skadevirkningen av langvarig sykehusopphold.

Paranoiabegrepet har også en sentral plass i internasjonal diskusjon om misbruk av psykiatrien, spesielt om russiske kolleger diagnostiserer politiske opposisjonelle og følger dette opp med langvarige sykehusopphold og tvangsbehandling. Bedømt ut fra den privilegerte posisjon psykiatere i Sovjet har, vil kritikk av samfunnssystemet lett fortone seg som vrangforestillinger, desto mer som å dissenterer forutsetter både selvbevissthet og aggresjon. Dessuten vil de normale kommunikasjonskanaler stenges for dissenterne slik at de tvinges til å bruke illegale veier, noe som understreker det uvanlige ved deres handlinger. Men de opposisjonelle som vi har fått kjennskap til her i Vesten, virker ikke syke, tvert om synes det å være overskuddsmennesker. Tankene deres er dessuten ikke mer forrykte enn at folk flest i Vest-Europa tenker i samme baner. Ganske visst kan sinnssykdomsbegrepet avhenge av samfunnsforholdene, men det er likevel grenser for sosial relativisering. Det er neppe forskjellen i samfunnsforhold som er avgjørende i dette tilfelle, heller likheten, nemlig felles diagnostisk tradisjon, dvs. et vidt sinnssykdomsbegrep. Alternativet er ikke-psykotisk karakter-, personlighets- eller adferdsavvik.

Konklusjon

Diagnosen paranoia bygger på påvisning av vrangforestillinger, men det er vanskelig å trekke grensen mot *meninger* preget av sterke følelser. Tilstanden passer dessuten dårlig inn i sykdomsbegrepet, og bl.a. virker ikke psykofarmaka, som ellers har god effekt overfor vrangforestillinger. Det er derfor tvilsomt om denne spesielle tenknings- og adferdstypen bør rubriseres som psykose. Iallfall er det et grenseområde hvor feil og misbruk lett kan forekomme, og også *det* taler for *ikke* å betrakte paranoia som sinnssykdom.

Tønsberg 6/6 1980

Ole Bratfos
Psykiatrisk avdeling
Vestfold sentralsykehus

Konsentrasjon av amoxicillin og pivampicillin i plasma etter peroral medikasjon

Herr Redaktør!

I «Tidsskriftet» nr. 12/1980, side 703, har Inge Aare (1) fra Løvens kemiske Fabrik, Danmark, et innlegg med kritikk av et innlegg av Holten & Solem (2) der de har funnet at like store doser av amoxicillin og pivampicillin fører til høyere toppkonsentrasjoner i serum av amoxicillin. Anklagene mot studien er så vidt alvorlige og usaklige at de ikke kan gå upåttalt hen. Aare tar utgangspunkt i egne undersøkelser som viser det motsatte resultat og refererer til litteratur som skulle vise at funnene til Holten & Solem står isolert.

Det har direkte relevans at en av mine undersøkelser (3) har vist den samme forskjellen mellom amoxicillin og pivampicillin som påvist av Holten & Solem. Aare skrev at vår undersøkelse ga samme toppkonsentrasjoner for de to stoffene, og at vi ga samme doser. Begge deler er feil referert. I tabell 1 ser man at vi ga 300 mg amoxicillin og 400 mg pivampicillin og fant middeltall for toppkonsentrasjoner og arealer under serumkurvene (som uttrykk for serumkonsentrasjonen over lengre tid) som var høyere for amoxicillin. Med korreksjon for arealene under serumkurvene tilsvarende dosestørrelsen til Holten & Solem, ser vi en forbløffende overensstemmelse mellom de to undersøkelsene (2, 3).

Når Aare har kalt mine doser like store, oversees uttrykket ekvimolær, dvs. at dosene var regnet etter molekylvekten. Vi ga doser med like mange molekyler av enkeltstoffene. Pivampicillin avgir vanlig ampicillin som aktivt stoff, og vi tok hensyn til dette. Forholdet i molekylvekten mellom pivampi-

Tabell 1 Farmakokinetiske egenskaper av amoxicillin og pivampicillin

| Referanse | Dose (mg) | Amoxicillin | | Pivampicillin | | Ratio Amoxicillin: Pivampicillin ¹ |
|-----------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| | | Serum toppkonsentrasjon | Areal under serumkurve (pr. 500 mg) | Serum toppkonsentrasjon | Areal under serumkurve (pr. 500 mg) | |
| (1) | 500 | 10,4 (± 2,4) | 29,6 (± 7,0) | 7,5 (± 2,1) | 18,2 (± 3,7) | 1,6 |
| (2) | 500 | 9,8 (± 0,7) | 24,0 (± 2,4) | 12,5 (± 0,7) | 22,1 (± 2,1) | 1,1 |
| (3) | Amox: 300; Piv: 400 ² | 7,7 (± 2,7) | 30,4 | 7,1 (± 1,3) | 19,1 | 1,6 |
| (4) | Amox: 1 000; Piv: 1 400 | 11,8 (± 4,4) | 17,4 | 14,8 (± 5,2) | 13,3 | 1,3 |
| (5) | Amox: 574; Piv: 700 | 6,7 | 22,7 | 6,5 | 16,7 | 1,4 |
| (6) | Amox: 500; Piv: 700 | 8,3 (± 2,2) | 19,2 | 12,0 (± 2,6) | 20,6 | 0,9 |
| (8) | Amox: 575; Piv: 350 | 5,8 | 34,1 | 4,9 | 17,9 | 1,9 |
| (9) | Amox: 250; Piv: 350 | 5,9 (± 1,9) | 24,8 | 5,5 (± 1,1) | 16,3 | 1,5 |

¹Forhold mellom arealet under serumkurvene for amoxicillin og pivampicillin pr. 500 mg

²Nøyaktige doser: Amox = amoxicillin 291 mg, piv = pivampicillin 398 mg

cillin og amoxicillin er 1,37, og dersom man ønsker å gi ekvivalente doser, betyr det mer pivampicillin målt i mg. Ekvivalente doser har en interesse dersom man vil søke å gi stoffene samme betingelser og se om det er stoffbetingede forskjeller i absorpsjonen.

Undersøkelsen til Holten & Solem og den til Aare sammenligner begge like store doser målt i mg. De er derfor ikke ekvivalente. Når Aare deretter refererer 4 andre sammenlignende studier (3-6) og sier at disse gjelder ekvivalente doser og uten videre diskuterer resultatene mot dem som har stått i «Tidsskriftet» (1, 2), er det derfor klart misvisende. Man kan ikke ut fra sammenhengen forstå at det er ment full eller tilnærmet ekvivalens i molaritet og ikke ekvivalens i mg, som i de to studiene (1, 2) som danner utgangspunktet for å trekke inn andre arbeider.

Alle de undersøkelsene som skal støtte Aares mer gunstige resultater med pivampicillin, har imidlertid gitt større totaldose pivampicillin, varierende fra 22 til 40% mer for pivampicillin enn av amoxicillindosene (dosene angitt i tabell 1). At de maksimale serumkonsentrasjonene etter pivampicillin skulle ligge relativt moderat høyere enn hos Holten & Solem som har gitt samme dose av stoffene, ville derfor ikke være til å undres over. Til tross for mer pivampicillin har likevel to av de sammenlignende studier (3, 5) fått høyere toppkonsentrasjoner av amoxicillin. Aare har riktignok kalt disse toppverdiene like store, mens de to studiene (4, 6) som har vist høyere toppverdier etter pivampicillin, er fremhevet. Forskjellene i vurderingen synes subjektive, og det burde vært tatt hensyn til at studiene det sammenlignes med, har gitt relativt høyere doser av pivampicillin enn Holten & Solem (2) og Aare (1). Skal man sammenligne re-

sultater etter forskjellige doser, bør man først foreta justeringer.

Normaliserer vi arealet under serumkurvene i forhold til dosene, passer faktisk 7 av 8 undersøkelser godt med mine (3) og Holten & Solems resultater (tabell 1). Tabell 1 viser to ytterligere sammenlignende studier (8, 9) som støtter våre funn. Det interessante er at også Aares eget studium gir større areal under serumkurven for amoxicillin, så dette kan kanskje ansees udiskutabelt! Studiet til Verbist (6) er det eneste med høyere relativt areal for pivampicillin, men konsentrasjonene etter pivampicillin er her blitt meget høyere enn i andre studier med samme dose, noe også Verbist har gjort oppmerksom på. Pivampicillin ble dessuten gitt sammen med mat, som Løven ellers anbefaler for pivampicillin, mens amoxicillin ble gitt fastende, slik at betingelsene for stoffene strengt tatt ikke er helt sammenlignbare.

Denne håndteringen av tidligere arbeider er Aare derfor ikke kommet helt heldig fra. Det er ikke riktig å hevde at undersøkelsen til Holten & Solem står helt alene. Dette viser også en rekke andre undersøkelser (se oversikt (7)). Gir man ekvivalente doser i antall mg, blir serumkonsentrasjonene gjennomgående noe høyere for amoxicillin enn etter pivampicillin.

Vår studie tyder imidlertid på at det er liten forskjell mellom amoxicillin og pivampicillin om man gir doser med ekvivalente doser, dvs. med like mange molekyler. Det at verdiene fra Aares eget laboratorium er annerledes enn i andre undersøkelser, er ikke unaturlig i og for seg og neppe egentlig grunnlag til leserbrev knyttet til undersøkelsen av Holten & Solem. Man må regne med at enkeltstudier kommer forskjellig ut pga. at spredning i serumkonsentrasjoner fra person til person er vanlig for

disse stoffer. Dette gjør det ofte vanskelig å påvise statistisk signifikante forskjeller i penicilliners farmakokinetikk. Forskjellene i toppkonsentrasjoner gjelder for samtlige nevnte studier bare middelverditallet som man ser av standard avviket i tabell 1. Men når man har en gjennomgående tendens, kan det ha betydning.

De toppkonsentrasjoner som er oppgitt i Aares undersøkelse, er noe spesielle. De er tatt ut fra en kurvetilpassning utført med en matematisk metode som ikke nytter tilpassning til aksepterte farmakokinetiske modeller. Alle de øvrige undersøkelser dokumenterer de faktisk målte serumkonsentrasjoner; dette gjør det vanskelig å vurdere betydningen av forskjellene mellom Aares og andre toppverdier. Man sammenligner egentlig ikke de samme typer toppverdier. Spørsmålet om de høye toppkonsentrasjoner etter pivampicillin kan ha sin forklaring i regnetekniske sider ved den spesielle EDB-metoden, aktualiseres fordi arealet under serumkurvene er større for amoxicillin selv i Aares undersøkelse, 24,0 µg-time/ml for amoxicillin og 22,1 µg-time/ml for pivampicillin. Bare én annen undersøkelse kommer for øvrig opp i Aares toppkonsentrasjoner, og den er også utført ved Løvens kemiske Fabrik og med samme EDB-metode (10). Det skulle være interessant å se en oppstilling over de faktisk målte og EDB-utregnede toppkonsentrasjoner for de enkelte pasienter. Aares toppkonsentrasjon etter pivampicillin er tilmed høyere enn den Verbist syntes var høy, til tross for at Aares dose er 71% mindre enn den Verbist brukte. På den annen side er Aares tall for amoxicillin svært like dem hos Holten & Solem, 9,8 mot 10,4 µg/ml.

En ytterligere anmerkning er at Aares artikkel har brukt mitt arbeid som

Tabell 2 Bivirkningsfrekvens for amoxicillin og pivampicillin

| Refe- ranse | Amoxicillin | | | | Pivampicillin | | | |
|----------------|------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| | Øvre gastro- intestinale symptomer ¹ prosent | Diaré prosent | Rash prosent | Annet prosent | Øvre gastro- intestinale symptomer ¹ prosent | Diaré prosent | Rash prosent | Annet prosent |
| (11) | 6,4 | 14,9 | 10,5 | 5,5 | 29,5 | 11,4 | 11,4 | 6,8 |
| (12) | 2,0 | 2,2 | 3,0 | | 7,4 | 1,4 | 3,4 | |
| (13) | 2 | 3 | 3 | | | | | |
| (14) | 0,8 | 1,6 | 1,8 | 0,9 | | | | |
| (15) | | | | | 12,6 | 2,3 | 5,6 | 0,5 |
| (16) | | | | | 3,6 | 4,5 | 2,6 | 0,2 |

¹Kvalme

kildeangivelse for henfall av tablett og kapsler in vitro og etter observasjon nede i mavesekken med gastroskop. Mitt arbeid har ikke data over gastroscopiobservasjoner. Et annet punkt er at bakterien brukt i den mikrobiologiske analyse er benevnt *Sarcina lutea*, til tross for at internasjonal taksonomi for snart 10 år siden har døpt den om til *Micrococcus luteus* og gjør det navn Aare bruker, historisk. Stammen er identifisert ved ATCC identifikasjonsnummer slik at man ikke kan ta feil, og benevnelsen bør følge akseptert taksonomi og nomenklatur. *Sarcina* brukes nå bare om anaerob, og stammen som er brukt i analysemetoden, vokser bare med god tilgang på oksygen.

I tillegg til den noe misvisende diskusjon som skulle vise at andre vitenskapelige resultater ikke støtter funnene til Holten & Solem, avslutter Aare med at «forskjellene synes umiddelbart ikke at kunne forklares ved normal biologisk variation». Da vil jeg spørre hvordan Aare ønsker å forklare resultatene.

Dette kan oppfattes som et forsøk på å mistenkeliggjøre undersøkelsen og et uetterrettelig spark mot arbeidet. Avslutningen må sees i sammenheng med at resultatene til Holten & Solem (2) for Løven er uønskede, og at hele innlegget foran har til hensikt å angripe de norske resultater. Avslutningen passer imidlertid med et forslag til forklaring Løven kom med i et møte på mitt kontor der Holten & Solems resultater ble kritisert og Løven fremkastet mistanke om at pivampicillintablettene kunne ha blitt utsatt for varme før de var brukt. Jeg har fått opplysninger som tyder på at tablettene ikke har vært utsatt for en slik spesialbehandling hverken med hensikt eller uforvarende. Løven har siden bekreftet at forslaget ikke burde vært fremkastet, men det er bekymringsfullt at man kan finne på å trekke frem den slags for å sette uønskede funn i miskreditt overfor tredje person. Pga. mitt engasjement med antibiotika

generelt og kjennskap til de to som har stått for undersøkelsen, møtte forslaget om varmebehandling straks motforestillinger og ble oppfattet som et slag under beltestedet på velrenommerte kolleger. Man kan lure på i hvilken utstrekning tilsvarende oppfinnsomhet for å mistenkeliggjøre resultatene til Holten & Solem har fremkommet overfor andre kolleger.

Det er å håpe at markedsføringsaspekter for fremtiden ikke motiverer leserbrev eller aktivitet overfor enkelte leger tilsvarende formen i dette tilfellet. Kritikkk bør være saklig.

Et annet viktig moment for stoffer med svært lik antibakteriell aktivitet og serumkonsentrasjoner er bivirkningene forbundet med dem. Som man ser i tabell 2, tyder sammenlignende og andre undersøkelser på at amoxicillin gir betydelig færre uønskede fenomener enn pivampicillin. Den viktigste forskjellen er pivampicillinets relativt uttalte evne til å forårsake kvalme, gastritt og oppkast. En eneste grundig skandinavisk studie med sammenligning av stoffene er utført av Neringer & Strömberg (11). De fant 4 ganger så meget epigastriske plager med pivampicillintabletter som med amoxicillin. Neringer & Strömberg ga pasientene beskjed om å ta pivampicillin til maten, og likevel klaget 30 % over kvalme, epigastriske smerter eller oppkast. Det er grunn til å legge betydelig vekt på denne sammenligning gjort av de samme leger for begge stoffer. Bedømmelser av enkeltstoffene hver for seg kan føre til farlige feiltolkninger. De epigastriske plager er sannsynligvis et spesielt problem for den kjemiske gruppen som spaltes av fra pivampicillin under absorpsjonen. En fersk studie av pivmecillinam fant anorexi eller kvalme i 14 %, oppkast i 35 %, og 22 % av pasientene stoppet med midlet, mens tallene var mer normale for ampicillin, som det ble sammenlignet med (17). Andre lignende estere som bacampicillin eller talampicillin

har et bivirkningsnivå som ligner amoxicillinets (12).

Oslo 15/6 1980

Tom Bergan

Litteratur

1. Tidsskr Nor Lægeforen 1980, 100, 703-704.
2. Tidsskr Nor Lægeforen 1980, 100, 181-182.
3. Antimicrob Agents Chemother 1978, 13, 90-96.
4. Arzneimittel-Forsch 1974, 24, 951-955.
5. J Infect Dis 1974 (suppl), 129, S156-S168.
6. Antimicrob Agents Chemother 1974, 6, 588-593.
7. Antimicrob Chemother 1978, 25, 1-122.
8. FEMS Microbiol Let 1978, 3, 269-272.
9. Astranytt (Södertälje) 1980 (1), 11-12.
10. Arch Pharm Chem Sci Ed 1979, 7, 169-174.
11. Scand J Infect Dis 1980, 12, 133-135.
12. Infection 1979 (suppl 5), 7, S503-S506.
13. Drugs 1975, 9, 88-140.
14. J Infect Dis 1974 (suppl), 129, S266-S271.
15. Chemother 1973, 18, 63-71.
16. Infection 1977, 5, 22-25.
17. Infection 1979, 7, 290-293.

Bokanmeldelse

Dermatologi

Pegum, J. S. & Baker, H.: *Dermatology*. 3. ed. 278 s., tab., ill. ISBN 0-7020-0683-1. Bailliere Tindall, London 1979. Pris: £4.95. Anmeldt av Ole Fyrand.

Den foreliggende generelle lærebok er en hendig paper-back-utgave. Boken er av forfatterne beregnet på medisinske studenter og leger utenom dermatologien. Boken føyer seg fint inn i rekken av utmerkede mindre lærebøker i dette faget, og med en klar disposisjon av stoffet, er den hendig og vel avpasset for den gruppe den er tiltenkt. Dermatologien presenteres tilsvarende moderne skandinavisk dermatologi på alle plan, med unntagelse av sideordnede terapiopplegg, f.eks. lokal erytromycin-applikasjon ved akne, lokal svovelbehandling ved rosacea o.l. Illustrasjonene er sparsomme og til dels av dårlig kvalitet, for størstedelen i svart-hvitt.

På tross av dette er den foreliggende boken forbausende rikholdig i sitt stoffomfang, og den kan absolutt anbefales som en av de beste engelsksproglige bøker innen vårt fag for ikke-dermatologer.

Haloperidolindusert akatisi i form av voldshandling

Akatisi er en velkjent bivirkning av neuroleptika. Vanligvis arter det seg som en kriblende uro i muskulaturen som gjør det vanskelig å sitte stille. Uroen ledsages ofte av indre agitasjon.

I en JAMA-artikkel nylig (1) ble det rapportert et tilfelle hvor akatisien ga seg voldelig utslag. Pasienten var karaktermessig og sosialt predisponert for voldshandlinger, og hadde en tidligere historie med diverse stoffmisbruk.

Primært kom pasienten til behandling for depresjon, og medikasjon ble startet med imipramin 250 mg/dag i 6 uker. Depresjonen bedret seg, men pasienten begynte å utvikle psykotiske symptomer, slik at haloperidol ble instituert (2 mg ved sengetid) samtidig som imipramindosen ble redusert til 100 mg/dag. Etter en uke med denne kombinasjonen utviklet pasienten akatisisymptomer i form av nattlig uro. Disse ble imidlertid mistolket og forsøkt behandlet ved en dobling av haloperidoldosen (4 mg/dag). Akatisien utviklet seg da til ytterligere muskeluro samt trang til voldshandlinger. Både haloperidol og imipramin ble straks seponert. Allerede dagen etter var symptomene bedret, og de var helt borte etter 3 dager.

Senere ble pasienten behandlet med en kombinasjon av imipramin (100 mg/dag) og tioridazin (50 mg/dag) uten episoder av akatisi eller tendens til voldshandlinger.

Selv om pasienten i dette tilfelle hadde tydelig predisposisjon for voldshandlinger, fremsto disse klart som en del av akatisien. Det kan derfor være viktig å være oppmerksom på den rapporterte reaksjonen, særlig fordi både haloperidol og andre neuroleptika ikke sjelden brukes til pasienter med predisposisjon til vold.

Lavdoseneuroleptika, som lettest gir akatisisymptomer, bør man kanskje være spesielt forsiktig med.

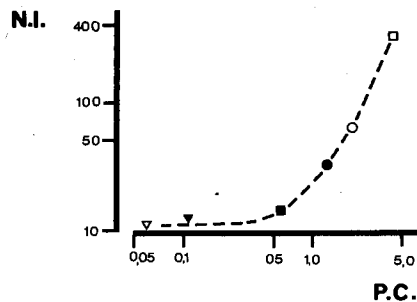
Kirsten Nordbø

Litteratur

1. JAMA 1978, 240, 2185.

Neurotoksisitet av penicilliner

Det er kjent at penicilliner under gitte betingelser kan gi bivirkninger fra nervesystemet (1). Weirauch og medarbeidere (2) har sett på forskjellige penicilliners evne til å indusere abnormt EEG på kaniner. Forsøkene viste at særlig



▽ Karbenicillin ■ Benzylpenicillin
▼ Meticillin ● Oxacillin
○ Kloxacillin □ Dikloxacillin

Fig 1 Sammenhengen mellom neurotoksisitetsindeks (N.I.) og fordelingskoeffisient (P.C.) for noen betalaktamantibiotika. Fra (1)

isoxazolympenicilliner (dikloxacillin, kloxacillin) kunne utløse abnormt EEG i doser der meticillin og ampicillin ikke ville gi en lignende reaksjon.

Gruppen undersøkte sammenhengen mellom de forskjellige penicillineres fettløselighetsegenskaper og den cerebrale toksisitet. Fettløseligheten ble bestemt ut fra derivatens fordeling mellom en fosfatbuffer og isobutanol. Det viste seg at isoxazolympenicilliner gjennomgående var langt mer hydrofobe enn ampicillin, karbenicillin og meticillin. Benzylpenicillin kom i en mellomgruppe. Gruppen utarbeidet en formel til å beskrive neurotoksisitetsindeks og relaterte denne til fordelingskoeffisienten mellom fosfatbuffer og isobutanol. Denne sammenheng er angitt i figur 1.

Som vi ser, synes alle isoxazolympenicilliner å komme ugunstig ut i denne sammenheng.

Den kliniske betydning av disse funn synes å være at isoxazolympenicilliner bør brukes med aktsomhet med henblikk på cerebrale bivirkninger. De vil særlig bli anvendt ved nedsatt nyrefunksjon, da påvirkningen av nyrefunksjonen synes å være liten eller ingen (1) i motsetning til meticillin (1), som ut fra figur 1 skulle være et mer gunstig valg.

Konklusjonen synes å være at isoxazolympenicilliner fortsatt bør bli betraktet som velegnede penicilliner ved nedsatt nyrefunksjon forutsatt at serumkonsentrasjonene kan følges. Teoretisk kan det se ut som om kloxacillin vil være mer hensiktsmessig enn dikloxacillin dersom prioritering mellom de to derivater er ønskelig.

Kjetil Melby

Litteratur

1. Walter, A. M. & Heilmeyer, L.: Antibiotikafibel. 4. utgave. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
2. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1975, 55, 289.

Mecillinam

Nye betalaktamantibiotika utvikles i et slikt antall at det sjelden er grunn til å nevne hvert stoff spesielt.

Når det gjelder det nye penicillinderivatet mecillinam, derimot, er det grunn til å stoppe opp, fordi dette penicillinet har helt spesielle antibakterielle egenskaper (1). Det har praktisk talt ingen effekt på Gram-positive kokker, mens effekten mot Gram-negative stavbakterier som *Escherichia coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter* og andre enterobakterier er god. Det har også en viss virkning mot *Klebsiella*, selv om en god del av stammene er resistente for konsentrasjoner som er oppnåelige. Det henger sammen med at resistensutviklingen mot midlet er betydelig høyere enn vanlig mutasjonsfrekvens (10^{-4} , mot normalt 10^{-6}). Mecillinam er følsomt for betalaktamaser. *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Haemophilus*, *Neisseria meningitidis* og *N. gonorrhoeae*, og anaerobe bakterier, er lite påvirket av mecillinam.

Når mecillinam kombineres med andre betalaktamantibiotika som ampicillin, amoxycillin eller cefalosporiner (2), får man preparater med

- 1) bredere virkespektrum og sikrere effekt overfor det infeksiose agens
- 2) redusert sjanse for resistensutvikling.

Undersøkelser med kombinasjoner av mecillinam og andre betalaktamantibiotika er i gang, også klinisk.

Den spontane mutasjonsfrekvens mot mecillinam er så vidt høy at det er et spørsmål om dette middel ikke alltid bør kombineres med et annet betalaktamantibiotikum.

Farmakokinetikk

Mecillinam kan bare doseres til parenteral bruk, fordi det ikke absorberes fra mave/tarmkanalen. Esterifisert mecillinam, pivmecillinam, absorberes og spaltes hurtig til mecillinam. Fra tabletter absorberes 65–70% av dosen (3).

Doser på 400 mg pivmecillinam oralt gir serumtopper rundt 5 µg/ml, mens 800 mg gir topper rundt 8 µg/ml. Intramuskulært gir 200 mg mecillinam serumtopper på 6 µg/ml, og 400 mg på 13 µg/ml (4). Mecillinam utskilles renalt, og halveringstiden er rundt 1 time.

Indikasjoner

Midlet bør reserveres urinveisinfeksjoner forårsaket av Gram-negative bakterier som er resistente for andre midler. Bruk ved *Salmonella*-infeksjoner og septikemi må utredes nærmere.

Bivirkninger

Symptomer fra gastrointestinaltractus, allergisk kryssreaksjon med penicilliner og cefalosporiner kan forekomme.

Kontraindikasjoner

Penicillinallergi og cefalosporinallergi. Mononukleose. Ved redusert nyrefunksjon må doseringen justeres, men nærmere enkeltheter er foreløpig ukjent.

Dosering

Urinveisinfeksjon: 1-2 tabletter à 200 mg 3-4 ganger daglig.

Tyfoïd septikemi: 400 mg × 4 daglig i 14 dager, initialt parenterale doser, etter noen dager tabletter.

Tom Bergan

Litteratur

1. Lund, F. et al.: Pp. 159-165 i Williams, J. D. & Geddes, A. M., eds. *Chemotherapy*. Vol. 5. Plenum Publishing, New York 1976.
2. Antimicrob Agents Chemother 1976, 9, 589-595.
3. J Antimicrob Chemother 1977, 3 (suppl B), 83-88.
4. J Antimicrob Chemother 1977, 3 (suppl B), 71-81.

Bokanmeldelser

Akuttmedisin

Matell, G. & Reichard, H.: *Akuttmedisin*. 4. ed. 244 s., tab., ill. ISBN 91-44-05374-9. Studentlitteratur, Lund 1979. Pris: Skr. 128,00. Anmeldt av J.-I. Kvamme.

Legekofferten til en primærlege bør inneholde minst to bøker: Felleskatalogen og en bok om diagnostikk og behandling av akuttmedisinske tilstander. Akuttboken bør være instruktiv, kortfattet og samtidig gi tilstrekkelig informasjon om ulike diagnostiske metoder og behandlingsopplegg. Og ikke minst viktig: den må stadig holdes à jour med nye opplegg.

Matell og Reichards bok fyller disse krav. Det første opplaget kom i 1971, det 4. opplag i 1979. Det advares mot tidligere utgaver: «På grunn av den snabba utvecklingen inom akutmedicinen har många ändringar gjorts i denne 4. upplaga. Tiligare upplagor bör därför användas med försiktighet».

Boken inneholder oversiktlige skjemaer for undersøkelse og behandling av de vanligst forekommende akuttme-

disinske tilstander. Oppleggene er nøkterne og lette å overføre til norske forhold. Det er åpen plass for notater etter hvert kapittel.

En svakhet ved boken er at den i for høy grad er preget av somatisk medisin. Jeg savner et kapittel om akutte psykiatriske tilstander, og beskrivelsen av omsorgen for de enkelte akuttmedisinske lidelser mangler den psykiatrisk-sosiale dimensjon, som ofte er svært viktig.

Forfatterne uttrykker stor tro på hjemmesykepleien, som ofte er et bedre alternativ i akutt-sykepleien enn sykehusopphold:

- 1) Hjemmesykepleie tillater at pasienten blir i sitt hjemlige miljø. Dette er svært viktig for barn og gamle
- 2) Hjemmesykepleie gir en mer personlig omsorg
- 3) Det er mindre risiko for smitte
- 4) I flertallet av tilfellene er den medisinske like effektiv som sykehusbehandling
- 5) Det gir oftere en hurtigere mobilisering og rehabilitering
- 6) Den motvirker plassmangel og kødannelse på akutt-sykehusene
- 7) Den er billigere

Denne boken vil få sin faste plass i min legekoffert fra i dag av. Den anbefales også til andre.

Akuttmedisin

Schwartz, G. R., Safar, P., Stone, J. H., Storey, P. B., Wagner, D. K.: *Principles and Practice of Emergency Medicine*. Vol. I + II. 1535 s., tab., ill. W. B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto 1979. Pris: £24.50 pr. vol. Anmeldt av A. Nordøy.

Det er ikke svært ofte man med stor entusiasme anmelder et oppslagsverk på mer enn 1500 sider. Dette er imidlertid situasjonen for dette verk, som bør bli et standardverk på alle sykehusavdelinger som driver med akutt medisin, og som også vil være til stor glede for dem som arbeider i primærhelsetjenesten. Boken er redigert over 4 hovedavsnitt:

- 1) Patofysiologi ved vital organsystemsvikt
- 2) Fundamentale prosedyrer og teknikker til bruk i akutt medisin
- 3) Klinisk akutt medisin
 - a) Evaluering av utvalgte, vanlige kliniske situasjoner
 - b) Traumatisk øyeblikkelig hjelp
 - c) Non-traumatisk, medisinsk og kirurgisk øyeblikkelig hjelp
- 4) Organisering av akutt medisin i primærhelsetjenesten og i sykehus.

Selv om det er en rekke medforfattere på dette oppslagsverk, har de 5

hovedredaktørene gjennomført en til dels eksemplarisk redigering av all informasjon. De har også latt patofysiologi og mekanismer være den røde tråd igjennom hele verket, hvilket gjør at det har en meget logisk og lett tilgjengelig oppbygging. Sist, men ikke minst er det en omfattende indeks som gjør det lett å finne frem i en akutt situasjon.

Kapitlet om utbyggingen av faget Emergency medicine har en rekke aspekter som er særdeles relevant for vår situasjon. Det gjelder utbyggingen av akuttmedisinen i og utenfor sykehus, om spesialpersonale og generell opplæring av medisinske studenter og leger i akutt medisin. Det peker også hen på omformingen av faget anesteologi i retning av «intensive care», en utvikling som har vært underveis i Norge i flere år.

Dette verk er til å bli klok av, og i tillegg vil det utvilsomt være til stor hjelp for alle som konfronteres med og skal ta ansvar for behandling av akutte medisinske situasjoner. Selv om dette oppslagsverk nødvendigvis ikke overalt er i overensstemmelse med anmelderens ønsker, er det ikke tvil om at det bør bli et standardverk også i norsk medisin. Regelmessig oppfølging med nye utgaver vil utvilsomt være påkrevet. Dette ligger da også innebygget i hele opplegget av denne boken. Hermed være Emergency Medicine anbefalt på det beste.

Stråler – virkninger og vern

Devik, F.: *Stråler – virkninger og vern*. 87 s., tab., ill. ISBN 82-10-01723-3. Tiden Norsk Forlag, Oslo 1979. Pris: kr. 55,00. Anmeldt av T. Aakhus.

I serien av populærmedisinske skrifter fra Tiden Norsk Forlag har Finn Devik gitt en innholdsrik og lettlest oversikt over de viktigste stråleslag vi møter i dagliglivet: røntgenstråling, stråling fra radioaktive stoffer, lys-, varme- og laserstråling, mikrobølger og radiobølger. Hele spektret av den elektromagnetiske stråleskala har fått en lettfattelig omtale, om strålekilder, anvendelse, virkninger og vern.

Boken har interesse både for almenheten og for dem som har kontakt med stråling av forskjellig slag i sitt yrke. Medisinsk personell vil finne mange nyttige opplysninger, og boken gir en rask oppfriskning også for dem som har stråling som spesielt arbeidsfelt. Den er ajourført med moderne stråleenheter og någjeldende vernetiltak.

Boken er oversiktlig redigert med gode illustrasjoner og lettlest språk.

Tidsskr Nor Lægeforen nr. 3, 1980, 100

Synskontroll for visse medisinske spesialiteter?

Bør det innføres sertifiseringsordning med formyelseskrav?

Herr Redaktør!

I mange yrker stilles spesielle krav til synsstyrke, synsfelt og farvesyn. For flyvere, dekksoffiserer i sjøforsvar og handelsmarine, og andre yrkesgrupper som har med publikums sikkerhet å gjøre, er de nevnte krav strenge, og underlagt offentlig regulering.

Også leger har med publikums sikkerhet å gjøre. De grener av medisinen som burde kreve noe spesielt hva angår synsfunksjonene, er de kirurgiske disipliner (generell kirurgi med alle grenspesialiteter, øre/nese/halsfaget, oftalmologi og neurokirurgi). For disse fag burde det i tillegg til det som kreves i andre yrker, også stilles spesielle krav til dybdesyn, det vil si avstandsbedømmelse, evne til tredimensjonal orientering. I min egen disiplin (neurokirurgi) er dybdesynet helt avgjørende for pasientens sikkerhet under operative inngrep.

Som bekjent er det et faktum at evnen til tredimensjonal orientering og avstandsbedømmelse er betinget av hjernens signaler fra to kilder – in casu begge øyne. Jeg vil like lite opereres av en kirurg uten dybdesyn som å være passasjer med en pilot uten evne til avstandsbedømmelse.

Hvorfor har ikke vi – som utsteder sertifikater til andre yrkesgrupper – ryddet opp også i våre egne rekker? Skal vi ikke nå snarest mulig formalisere synskrav også for visse spesialiteter av medisinen? Burde vi kanskje nedsette en komité først?

Oslo 11/12 1979 *Ragnar Nesbakken*

Serologisk diagnostikk ved mononukleose

Herr Redaktør!

Med henvisning til tidligere korrespondanse i «Tidsskriftet», tør vi gjøre oppmerksom på at det foreligger flere alternative analysesett til serologisk diagnostikk ved mononukleose enn dem som er omtalt i nr. 34-35-36/1979 side 1809.

Blant annet har Pharmacia levert Emni Test i mange år, vel kjent av de fleste, ikke minst fordi den lenge sto oppført som «mal» i takstheft.

Vårt firma har nylig introdusert IM Mono-tek fra ICL Scientific, og andre produsenter er også representert i Norge.

Tidsskr Nor Lægeforen nr. 3, 1980, 100
21

Foruten kvalitetsmessige kriterier, er holdbarhetstiden etter produksjonsdato og garantert holdbarhetstid ved levering til kunden trukket inn i diskusjonen. Da det utvilsomt er flere divergerende parametere ute og går for de forskjellige analysesett, ville det muligens være ønskelig at brukerne fikk veiledning i form av en sammenstilling av fakta vedrørende de analysesett som markedsføres. Forslagsvis kunne data samles inn fra de enkelte leverandører, og en sammenligning settes opp i tabell (produsent, leverandør, produkt navn, testprinsipp, pakningsstørrelser, priser, garantert holdbarhetstid ved levering etc.).

Asker 18/12 1979 *Ragnar Hagen*
Kjemi-Diagnostikk A/S

Herpes labialis

Herr Redaktør!

Takk til Per O. Thune og Sissel Hertenberg for innlegget om dette tema i «Tidsskriftet nr. 34-35-36/1979, side 1805. De gir her praktisk og nyttig informasjon som sannsynligvis vil kunne hjelpe den vanlige medicus til å gjøre noe for denne plagede pasientgruppe.

Jeg har et spørsmål som muligens kan være aktuelt for andre lesere også:

Kan man bruke pensling med Nelex 36%?

Jeg har latt en del pasienter som har vært svært plaget av smertefulle orale aphter, pensle disse med Nelex 36% 2 ganger daglig. Selv om jeg ikke har noe «materiale», sitter jeg tilbake med inntrykk av at denne behandling meget ofte fører frem – såfremt den påbegynnes ved første tegn på sykdommen (effekten er tydelig mindre hvis man kommer senere til med behandlingen). Enkelte av disse pasienter har fortalt meg at de også har hatt god nytte av pensling med Nelex på «sår på leppene» (herpes?). Et par pasienter som hadde vært langvarig plaget, har etter noen omganger med dette ikke fått sine plager igjen (jeg har vel sannsynligvis innkassert en ufortjent ære for kroppens eget aktiviserte immunapparat).

Jeg lar spørsmålet gå videre som anført.

Nok en opplysning: en kollega ga meg for noen år siden det råd å bruke tinct. myrrhae til pensling av orale aphter 2-3 ganger daglig (selv mindre barn «tar» denne behandling uten særlig motstand) – og erfaringene med dette har også vært gode. Også en del av disse pasientene har penslet på «sår på leppene» og har angitt bra effekt.

Kristiansand S 18/12 1979

William R. Glad

Plutselig uventet fødsel

Herr Redaktør!

I studietiden lærte vi at diagnosen graviditet alltid måtte has in mente ved uklare tilstander hos kvinner i fertil alder. At dette har sin berettigelse, og også kan utvides til å gjelde selve fødselen, viser følgende kasus.

Kasus. En mor ringte en ettermiddag for å be om gode råd for sin datter som hadde sterke menstruasjonsmerter. Datteren, som var 18 år og skoleelev, hadde angivelig hatt dysmenoré siden menarche og ble anbefalt lette analgetika, samt nærmere undersøkelse ved anledning. Få timer senere ringte moren tilbake og opplyste at datterens smerter hadde tiltatt, og at hun hadde fått kraftigere blødning enn vanlig ved menstruasjon. 20 minutter senere ble piken tilsett i hjemmet. Hun hadde da i mellomtiden, til sin egen og foreldrenes forskrekkelse, født et nesten fullgutt pikebarn på 47 cm og 2 200 g. Barnet viste ikke tegn til liv. Etter pikens utsagn syntes det som om selve fødselen hadde skjedd i seteleie. Ved nærmere eksaminasjon av piken, som for øvrig ikke var spesielt overvektig og tidligere har vært frisk så vel fysisk som psykisk, opplyste hun at hun hadde hatt noe «uregelmessige blødninger» siste halvåret. Hun virket imidlertid oppriktig da hun sa at hun ikke engang hadde hatt mistanke om at hun hadde vært gravid. Foreldrene bedyret også sin totale uvitenhet om det forløpne svangerskap.

Diskusjon. Om det nevnte kasus representerer en ekstrem fortrenkning av en eventuell uønsket graviditet, eller om piken virkelig har vært totalt uforstående og uvitende om sin tilstand, er vanskelig å vurdere. Hendelsesforløpet viser i hvert fall at påstått dysmenoré kan være så mangt, og at man i praktisk legearbeid alltid må være forberedt på overraskelser.

Det skjer nok ikke så sjelden at diagnosen graviditet blir stilt sent i svangerskapet, ofte sikkert overraskende for både pasient og lege. Vi antar imidlertid at det hører til sjeldenhetene at diagnosen, som hos vår pasient, stilles post partum.

Smøla 18/12 1979

Magne Nylenna og Frode Skanke

Konsentrasjon av amoxicillin og pivampicillin i plasma etter peroral medikasjon

Herr Redaktør!

Amoxicillin (α -amino-p-hydroksybenzylpenicillin) og pivampicillin (pivaloyl-oksymetyl- α -amino-benzylpenicil-

Synskontroll for visse medisinske spesialiteter?

Bør det innføres sertifiseringsordning med fornyelseskrav?

Herr Redaktør!

I mange yrker stilles spesielle krav til synsstyrke, synsfelt og farvesyn. For flyvere, dekksoffiserer i sjøforsvar og handelsmarine, og andre yrkesgrupper som har med publikums sikkerhet å gjøre, er de nevnte krav strenge, og underlagt offentlig regulering.

Også leger har med publikums sikkerhet å gjøre. De grener av medisinen som burde kreve noe spesielt hva angår synsfunksjonene, er de kirurgiske disipliner (generell kirurgi med alle grenspesialiteter, øre/nese/halsfaget, oftalmologi og neurokirurgi). For disse fag burde det i tillegg til det som kreves i andre yrker, også stilles spesielle krav til dybdesyn, det vil si avstandsbedømmelse, evne til tredimensjonal orientering. I min egen disiplin (neurokirurgi) er dybdesynet helt avgjørende for pasientens sikkerhet under operative inngrep.

Som bekjent er det et faktum at evnen til tredimensjonal orientering og avstandsbedømmelse er betinget av hjernens signaler fra to kilder – in casu begge øyne. Jeg vil like lite opereres av en kirurg uten dybdesyn som å være passasjer med en pilot uten evne til avstandsbedømmelse.

Hvorfor har ikke vi – som utsteder sertifikater til andre yrkesgrupper – ryddet opp også i våre egne rekker? Skal vi ikke nå snarest mulig formalisere synskrav også for visse spesialiteter av medisinen? Burde vi kanskje nedsette en komité først?

Oslo 11/12 1979 *Ragnar Nesbakken*

Serologisk diagnostikk ved mononukleose

Herr Redaktør!

Med henvisning til tidligere korrespondanse i «Tidsskriftet», tør vi gjøre oppmerksom på at det foreligger flere alternative analysesett til serologisk diagnostikk ved mononukleose enn dem som er omtalt i nr. 34-35-36/1979 side 1809.

Blant annet har Pharmacia levert Emni Test i mange år, vel kjent av de fleste, ikke minst fordi den lenge sto oppført som «mal» i takstheftet.

Vårt firma har nylig introdusert IM Mono-tek fra ICL Scientific, og andre produsenter er også representert i Norge.

Tidsskr Nor Lægeforen nr. 3, 1980, 100

21

Foruten kvalitetsmessige kriterier, er holdbarhetstiden etter produksjonsdato og garantert holdbarhetstid ved levering til kunden trukket inn i diskusjonen. Da det utvilsomt er flere divergerende parametere ute og går for de forskjellige analysesett, ville det muligens være ønskelig at brukerne fikk veiledning i form av en sammenstilling av fakta vedrørende de analysesett som markedsføres. Forslagsvis kunne data samles inn fra de enkelte leverandører, og en sammenligning settes opp i tabell (produsent, leverandør, produktnavn, testprinsipp, pakningsstørrelser, priser, garantert holdbarhetstid ved levering etc.).

Asker 18/12 1979 *Ragnar Hagen*
Kjemi-Diagnostikk A/S

Herpes labialis

Herr Redaktør!

Takk til Per O. Thune og Sissel Hertenberg for innlegget om dette tema i «Tidsskriftet nr. 34-35-36/1979, side 1805. De gir her praktisk og nyttig informasjon som sannsynligvis vil kunne hjelpe den vanlige medicus til å gjøre noe for denne plagede pasientgruppe.

Jeg har et spørsmål som muligens kan være aktuelt for andre lesere også: Kan man bruke pensling med Nelex 36 %?

Jeg har latt en del pasienter som har vært svært plaget av smertefulle orale aphter, pensle disse med Nelex 36 % 2 ganger daglig. Selv om jeg ikke har noe «materiale», sitter jeg tilbake med inntrykk av at denne behandling meget ofte fører frem – såfremt den påbegynnes ved første tegn på sykdommen (effekten er tydelig mindre hvis man kommer senere til med behandlingen). Enkelte av disse pasienter har fortalt meg at de også har hatt god nytte av pensling med Nelex på «sår på leppene» (herpes?). Et par pasienter som hadde vært langvarig plaget, har etter noen omganger med dette ikke fått sine plager igjen (jeg har vel sannsynligvis innkassert en ufortjent ære for kroppens eget aktiviserte immunapparat).

Jeg lar spørsmålet gå videre som anført.

Nok en opplysning: en kollega ga meg for noen år siden det råd å bruke tinct. myrrhae til pensling av orale aphter 2-3 ganger daglig (selv mindre barn «tar» denne behandling uten særlig motstand) – og erfaringene med dette har også vært gode. Også en del av disse pasientene har penslet på «sår på leppene» og har angitt bra effekt.

Kristiansand S 18/12 1979

William R. Glad

Plutselig uventet fødsel

Herr Redaktør!

I studietiden lærte vi at diagnosen graviditet alltid måtte has in mente ved uklare tilstander hos kvinner i fertil alder. At dette har sin berettigelse, og også kan utvides til å gjelde selve fødselen, viser følgende kasus.

Kasus. En mor ringte en ettermiddag for å be om gode råd for sin datter som hadde sterke menstruasjonsmerter. Datteren, som var 18 år og skoleelev, hadde angivelig hatt dysmenoré siden menarche og ble anbefalt lette analgetika, samt nærmere undersøkelse ved anledning. Få timer senere ringte moren tilbake og opplyste at datterens smerter hadde tiltatt, og at hun hadde fått kraftigere blødning enn vanlig ved menstruasjon. 20 minutter senere ble piken tilsett i hjemmet. Hun hadde da i mellomtiden, til sin egen og foreldrenes forskrekkelse, født et nesten fullgått pikebarn på 47 cm og 2 200 g. Barnet viste ikke tegn til liv. Etter pikens utsagn syntes det som om selve fødselen hadde skjedd i seteleie. Ved nærmere eksaminasjon av piken, som for øvrig ikke var spesielt overvektig og tidligere har vært frisk så vel fysisk som psykisk, opplyste hun at hun hadde hatt noe «uregelmessige blødninger» siste halvåret. Hun virket imidlertid oppriktig da hun sa at hun ikke engang hadde hatt mistanke om at hun hadde vært gravid. Foreldrene bedyret også sin totale uvitenhet om det forløpne svangerskap.

Diskusjon. Om det nevnte kasus representerer en ekstrem fortrenning av en eventuell uønsket graviditet, eller om piken virkelig har vært totalt uforstående og uvitende om sin tilstand, er vanskelig å vurdere. Hendelsesforløpet viser i hvert fall at påstått dysmenoré kan være så mangt, og at man i praktisk legearbeid alltid må være forberedt på overraskelser.

Det skjer nok ikke så sjelden at diagnosen graviditet blir stilt sent i svangerskapet, ofte sikkert overraskende for både pasient og lege. Vi antar imidlertid at det hører til sjeldenhetene at diagnosen, som hos vår pasient, stilles post partum.

Smøla 18/12 1979

Magne Nylenna og Frode Skanke

Konsentrasjon av amoxicillin og pivampicillin i plasma etter peroral medikasjon

Herr Redaktør!

Amoxicillin (α -amino-p-hydroksybenzylpenicillin) og pivampicillin (pivaloyl-oksymetyl- α -amino-benzylpenicil-

lin) blir absorbert bedre fra mave/tarm enn ampicillin, og er derfor bedre egnet enn dette til peroral medikasjon. Konsentrasjonen i serum er omtrent like høy som den man oppnår etter intramuskulær injeksjon av en tilsvarende mengde ampicillin (4). Absorpsjon etter peroral medikasjon av amoxicillin og pivampicillin er sammenlignet tidligere. De fleste forfattere finner omtrent like høye konsentrasjoner i serum ved ekvivalent dosering (3, 5), enkelte finner en noe høyere konsentrasjon av ampicillin etter pivampicillinmedikasjon (2, 6). Nylig er det på det norske marked introdusert tabletter med 500 mg pivampicillin, som etter fabrikanterens opplysninger skal gi praktisk talt samme konsentrasjon i serum som den man oppnår med 500 mg amoxicillin. Vi har sammenlignet konsentrasjonen av aktivt antibiotikum i plasma etter inntak av tabletter med 500 mg amoxicillin og 500 mg pivampicillin.

Ti friske forsøkspersoner var med: sju kvinner og tre menn i alderen 20–60 år (gjennomsnitt 35 år) og med kroppsvekt 43–80 kg (gjennomsnitt 60,7 kg). Etter randomisering tok fem av disse 1 tablett (0,5 g) amoxicillin (Imacillin «Astra»), de andre fem 1 tablett (0,5 g) pivampicillin (Pondocillin «Leo») fastende om morgenen sammen med 125 ml vann. Begge preparater var vanlig handelsvare. Mat ble gitt etter 2 timer. Blodprøve ble tatt før tablettinntak, og etter ½, 1, 1½, 2, 4 og 6 timer. En uke etter ble forsøket gjentatt, men med det andre preparatet. En av forsøkspersonene reagerte med rødhet i ansiktet og varmfølelse i ca. en time etter tablettinntak, mest etter pivampicillin. Ellers ble det ikke registrert bivirkninger. Konsentrasjonen av amoxicillin og ampicillin (for pivampicillin) ble målt med *Sarcina lutea* ATCC 9341 som indikatorbakterie med papirlappmetoden til Jalling og medarbeidere (1). Standardserier med konsentrasjonene 0,5, 1, 2, 4, 8 og 16 µg/ml var levert av AB Biodisk, Solna, Sverige.

Figur 1 viser gjennomsnittlig konsentrasjon av antibiotikum i plasma. Maksimal konsentrasjon ble oppnådd etter 1½ time for begge medikamenter. Det ser ut til at amoxicillin blir absorbert litt raskere enn pivampicillin. Dette stemmer ikke helt med tidligere erfaringer (2, 3), men kan komme av at pivampicillin denne gang var i tablettform, mens det i tidligere undersøkelser er gitt som kapsler. Mengden pivampicillin som ble gitt, tilsvarer 385 mg ampicillin, dvs. 77% av mengden amoxicillin. Maksimal konsentrasjon av ampicillin var 67,5% av amoxicillinkonsentrasjonen. Det ser derfor ut til at det

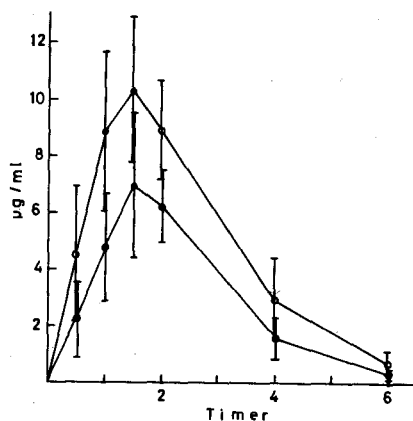


Fig 1 Gjennomsnittlig konsentrasjon av amoxicillin og ampicillin i plasma etter 0,5 g amoxicillin og pivampicillin per os. De vertikale strekene angir 1 standardavvik. o-o: amoxicillin, ●-●: ampicillin

ikke er vesentlig forskjell mellom de to preparater når det gjelder oppnåelig konsentrasjon i plasma. Den lille forskjellen som går frem av ovenstående, går i amoxicillins favør. Valg av preparat vil da bestemmes av andre ting enn oppnåelig konsentrasjon i plasma, som f.eks. hensyn til bivirkninger.

Nordbyhagen 21/12 1979 Eirik Holten
Jan H. Solem

Litteratur

1. Eur J Clin Pharmacol 1972, 4, 150–157.
2. Arzneim Forsch 1974, 24, 951–955.
3. J Infect Dis 1974, 129 (suppl), S156–S168.
4. Otten, H., Plempel, M. & Siegenthaler, W.: Antibiotika-Fibel, 4. ed. Georg Thieme, Stuttgart 1975, 261–262 og 270–275.
5. Antimicrob Agents Chemother 1978, 13, 90–96.
6. Antimicrob Agents Chemother 1974, 6, 588–593.

Evalueringskjema – Spørsmål og riktige svar til artikkelen: Akutt abdomen

Herr Redaktør!

I «Tidsskriftet» nr. 33/1979, side 1730 er det et evalueringskjema til artikkelen Akutt abdomen av Kaare Solheim og Harald Siem i nr. 29/1979, side 1468–1470. Riktig svar på definisjonen av akutt abdomen angis å være «Akutte smerter i abdomen med over 6 timers varighet». Selv definerer forfatterne akutt abdomen som «en klinisk tilstand karakterisert ved akutt innsettende abdominalsmerter». Jeg kan ikke være enig i disse definisjoner. Ved akutt abdomen forstår jeg en sykdom i abdominalhulen som manifesterer seg ved

akutte symptomer. At pasienter skal ha akutte smerter i over 6 timer før det kan kalles akutt abdomen, synes jeg er meningsløst. En pasient med ulcus perforatum f.eks. har akutt abdomen i det øyeblikket perforasjonen skjer. Jeg vil minne om den gamle regel: «La ikke solen gå ned eller stå opp» over en pasient hvor du har mistanke om perforasjon, ileus, akutt appendicitt eller vaskulær katastrofe, for å nevne de viktigste.

Hvis forfatternes definisjon aksepteres, foreligger akutt abdomen ved hjerteinfarkt, pneumoni, otitt, faryngitt eller andre infeksjoner hos barn hvor mavesmerter kan være et dominerende symptom. Sykdommer i organer utenfor abdominalhulen, som gir mavesmerter, bør etter min mening oppfattes som differensialdiagnoser til akutt abdomen. Hvis en pasient med hjerteinfarkt eller pneumoni legges inn under diagnosen akutt abdomen, foreligger det etter min oppfatning en feild diagnose. Det samme gjelder nervøse årsaker til abdominalsmerter.

Jeg er også uenig i at primærlegen ikke skal «bestrebe» seg på å komme frem til en 100% sikker diagnose før innleggelse. Jeg vil heller si det slik at man alltid skal streve etter å stille en riktig diagnose. Hvis ikke det skal være det ledende motiv, kan man føre både seg selv og andre på avveie. Anamnese og klinisk undersøkelse er våre viktigste diagnostiske hjelpemidler ved akutt abdomen, og primærlegene som ofte kjenner pasienten, burde ha de beste forutsetninger for å stille en riktig diagnose. Å bestrebe seg på å stille en riktig diagnose, omfatter etter min oppfatning en skikkelig anamnese og en fullstendig klinisk undersøkelse. Dette er nødvendige forutsetninger for en riktig behandling. Etter min oppfatning er det å snu tingene på hodet hvis forfatterne mener at det å bestrebe seg på å stille en riktig diagnose skulle forsinke behandlingen. Jeg vil snarere si tvert imot.

På den andre siden er det klart – og dette gjelder ikke bare primærlegen, men også sykehuslegen – at de må kjenne sin egen diagnostiske begrensning og ta konsekvensene av dette. Primærlegen ved å sende pasienten til sykehus og kirurgen ved å laparotomere. Som Zachary Cope sier: «In doubtful cases do not wait too long Before exploring, for it is quite wrong To act upon the slogan Wait and See When looking may provide the remedy.»

I evalueringskjema er riktig svar at anamnese og klinisk undersøkelse ikke skal skje samtidig. Dette er både urasjonelt og lite profesjonelt. Anamnese og