

dramatically to intermittent catheterization, anticholinergic and alpha-adrenergic therapy».

Etter at jeg fikk tilsendt Ditlev Jensen d.y.'s brev, har jeg hatt anledning til å spørre to engelske kolleger som daglig er involvert i vanskelige urodynamiske problemer, om deres erfaring med slik kombinert behandling. De ga begge klart uttrykk for at denne behandling var verdifull.

Litteratur

- 1) J Urol 1976, 116, 169-171.
- 2) J Urol 1977, 118, 92-94.
- 3) J Urol 1978, 120, 620-622.

Trondheim 25/11 1980

Kjell J. Tveter

Antibiotika ved kronisk bronkitt

Herr Redaktør!

Jeg ble litt forvirret etter å ha lest artikkelen Antibiotika ved kronisk bronkitt (Haanes, Hansen, Holten & Vigander, «Tidsskriftet» nr. 32/1980, side 1902).

Forfatterne påviser store forskjeller i bedringsprosenten ved fire forskjellige antibiotikaregimer, men konkluderer likevel med at de tre forskjellige utprøvde antibiotika alle er like godt egnet. De konkluderer også med at behandlingstiden bør være 10-14 dager.

Grunnen til at de mener de tre antibiotika er like velegnet, er at det ikke er noen statistisk signifikant forskjell mellom resultatene.

Nå er jeg ikke så sikker på om de egentlig kan si noe om dette. De har jo - så vidt jeg kan se - foretatt endringer av gruppene etter randomisering, noe som i beste fall gjør bruk av signifikanstesting tvilsom.

Men om nå bruken av testen var akseptabel, sier den manglende statistiske signifikans etter mitt skjønn mye mer om planleggingen av forsøket enn om de utprøvde behandlingene. En forskjell i bedringsprosent på 25 i en slik sammenheng synes jeg for min del måtte være svært interessant å påvise, og når en slik forskjell ikke blir signifikant, betyr det så vidt jeg kan se ikke annet enn at materialet har vært altfor lite til å belyse problemstillingen. Å fastslå dette syntes jeg ikke umiddelbart var verd publisasjon i «Tidsskriftet».

Når det gjelder den anbefalte behandlingens lengde, forble jeg også i noe tvil, ettersom jeg ikke fant noe i forsøksoppsettet som var egnet til å belyse akkurat dette.

Det kunne være interessant å få et innblikk i hvilke tanker man gjorde seg i redaksjonen om disse forhold da artikkelen ble antatt.

Oslo 30/11 1980

Eilif Rytter

Indometacin mot stensmerter

Herr Redaktør!

Undertegnede kom etter anmodning med et forslag til alternativ behandling av stensmerter etter at Palerol comp. var blitt avregistrert (1). Jeg foreslo injeksjon av Buscopan som parasympatikolytikum sammen med hydrokortison (kortisol) som et substitutt for metami-zol, for å fremskaffe en lignende antiinflammatorisk effekt som man måtte regne med å oppnå med det sistnevnte preparat. Jeg antydet at man kanskje måtte vente en noe langsommere innsettende virkning av det sistnevnte preparat, og beklaget at man ikke hadde noe brukbart injiserbart «ikke steroid»-antiinflammatorisk middel til disposisjon.

Et slikt middel foreligger faktisk, men er foreløpig ikke registrert her i landet. Dumex har nemlig laget et injiserbart indometacinpreparat, nemlig Confortid inj. Jeg vil straks opplyse at det er søkt om registrering av dette preparat 9. mai 1979, og at det lett må kunne fås på registreringsfritagelse. Det viser seg nemlig at dette preparat allerede for et par år siden med hell er blitt forsøkt mot stensmerter (2-4). Undersøkelsene virker så overbevisende at det er noe merkelig at de ikke har fått større terapeutiske konsekvenser.

Vi skal først ta for oss virkningen ved nyresten, men må, når det gjelder dyreforsøk og mer basale forskningsresultater, henvise til de refererte arbeider. Det er Holmlund & Sjödin ved Regionsjukhuset i Umeå som har publisert 2 arbeider om virkning ved nyresten. I den første mer begrensede undersøkelsen ble 21 av 27 pasienter med nyresten *fullstendig smertefrie* etter én enkel injeksjon av 50 mg, mens 6 av 20 pasienter ble smertefrie etter injeksjon av et placebopreparat. Av de 14 som ikke fikk virkning av første injeksjon av placebopreparatet, ble 10 fullstendig smertefrie etter injeksjon med indometacin.

Virkningen kom overraskende hurtig for de aller fleste. Hos 24 av 31 pasienter som fikk fullstendig lindring med indometacin, kom virkningen i løpet av 20 minutter hos 24, og hos 19 kom effekten så å si øyeblikkelig. Dette er jo et oppsiktsvekkende resultat. I denne undersøkelsen forekom det ikke noen bivirkninger ved behandlingen.

I en kort meddelelse omtaler de samme forfatterne både resultater av undersøkelser på duer, men først og fremst en utvidet undersøkelse av samme art som foran, og en etterfølgende multisenterundersøkelse av 145 pasienter med tilsammen 187 anfall av

nyresten behandlet med 50 mg indometacin.

Hvis vi her for enkelthets skyld holder oss til den siste undersøkelsen, ble smertefrihet oppnådd i 157 (84 %) av anfallene. I denne undersøkelsen ble vasomotoriske bivirkninger, særlig vertigo, observert under injeksjon av indometacin hos 70 pasienter. Denne bivirkning ble ikke observert når indometacin ble injisert langsomt. I alle tilfellene ble det brukt mer enn 1 minutt på injeksjonen (NB!).

Forfatterne mener å ha solide holdpunkter for at virkningen av indometacin skyldes en reduksjon i dannelsen av prostaglandin E₂ i nyren. Dette medfører nedsatt sirkulasjon og diurese og dermed nedsatt utspenning av nyrebekken og ureter ovenfor stenen. Det nevnes samtidig at man nok også kan regne med en lokal antiflogistisk effekt i slimhinnen der nyrestenen har satt seg fast, og muligens en sentral analgetisk effekt.

Det må være tillatt å ha visse motforestillinger mot diureseteorien, når virkninger ble observert hos mange pasienter så å si øyeblikkelig. Det er øyensynlig allerede tidligere vist at morfin faktisk øker peristaltikk og tonus i ureteres, men at denne virkning forsvinner igjen når den anti-diuretiske effekt setter inn, dels ved en lokal effekt i nyren og dels via produksjon av ADH fra hypofysen. Men det tar også tid (5).

Hva skjer hvis man bruker indometacin ved gallesten? Dette er undersøkt av 4 svenske leger i Göteborg (4). Her var det 24 pasienter med en sikker galleveissykdom og galleveiskolikker som ble behandlet med injeksjon av indometacin, med et nærmest fantastisk resultat, idet alle tilfellene ble smertefrie omgående. Det forekom ingen vesentlige bivirkninger.

I dette tilfelle har man ikke antydet noen virkning på sekresjonen fra leveren, men det anføres som en forklaring for virkningen at indometacin kan hemme prostaglandinsyntesen og dermed redusere det intracellulære trykk i galleblæren. Det er vel ikke usannsynlig at virkningen også kan ligge i en påvirkning av motorikken så vel i ureteres som i selve gallegangen.

De førstnevnte forfatterne anfører i et av arbeidene (2) at virkningen av indometacin på muskulaturen i ureteres ikke er kjent, men henviser til 2 arbeider som har gitt følgende resultat: Passasje av urin forbi en sten kan ikke påvirkes via glatt muskulatur. Slike resultater sier imidlertid ikke noe om innvirkning på de spasmer som foreligger på oversiden av stenen, og som gir selve kolikksmertene.

Infeksjoner hos spedbarn forårsaket av gruppe B-streptokokker

I tiden 1/7 1974 til 31/12 1978 ble gruppe B-streptokokker isolert fra 37 pasienter innlagt i Barneklubben, Haukeland Sykehus. 26 av barna var yngre enn 2 måneder. Sykdomsspekteret hos disse samt 3 andre nyfødte fra 1973 og 1979 varierte fra alvorlige infeksjoner som sepsis (2 pasienter), meningitt (3), osteomyelitt (2), pneumoni (1) og akutt pyelonefritt (1) til mindre alvorlige fokale infeksjoner og kolonisering uten tegn til sykdom. Gruppe B-streptokokker var den nest hyppigste årsak til sepsis og meningitt hos barn yngre enn 2 måneder.

Bakterielle infeksjoner er en vanlig årsak til sykdom hos nyfødte og spedbarn. Hvilke bakteriearter som hyppigst forårsaker infeksjonene, varierer med pasientens alder og etter hvilket organsystem som er angrepet. Den bakterielle etiologi ved alvorlige infeksjoner i nyfødtp perioden har også variert gjennom årene. Før antibiotika kom i bruk, var beta-hemolytiske streptokokker (sannsynligvis gruppe A) den vanligste årsaken til sepsis hos nyfødte (2). Fra 1940-årene til ca. 1970 var *Escherichia coli* den viktigste mikrobe ved neonatal sepsis, bortsett fra en periode i slutten av 1950-årene, da *Staphylococcus aureus* dominerte.

Selv om neonatal sepsis forårsaket av gruppe B-streptokokker er beskrevet tidligere, er det først etter 1960 at bakterien er blitt erkjent som en viktig årsak til neonatal sepsis og meningitt (11). I en rekke materialer fra de siste 5-10 år er insidensen av sepsis forårsaket av gruppe B-streptokokker like høy som for *E. coli* eller høyere (4, 7, 12). Det beskrives også karakteristiske sykdomsbilder ved infeksjon forårsaket av gruppe B-streptokokker (2, 15).

Vi har sammenlignet våre erfaringer når det gjelder betydningen av gruppe B-streptokokker som infeksjonsagens hos barn, med de senere års rapporter fra litteraturen.

Materiale og metoder

Materialet omfatter alle pasienter med kliniske infeksjoner forårsaket av gruppe B-streptokokker innlagt i Barneklubben i tiden 1/7 1974-31/12 1978. Bakteriologiske prøver ble kun tatt ved mistanke om infeksjon. Journalene er analysert retrospektivt. I til-

Trond Markestad

Per H. Finne
Barneklubben

Asbjørn Digranes

Mikrobiologisk avdeling
5016 Haukeland Sykehus

legg beskrives 3 pasienter med alvorlig neonatal infeksjon forårsaket av gruppe B-streptokokker utenom denne perioden (1973 og 1979).

Bakteriologisk undersøkelse. Laboratoriets rutinemetoder ble benyttet ved behandling og undersøkelse av alle bakteriologiske prøver. I første del av studien ble gruppe B-streptokokker identifisert ved cAMP-test (6), men siden våren 1976 ble ko-agglutinasjon benyttet (9).

Resultater

Gruppe B-streptokokker ble isolert fra 40 pasienter. Vi fant ikke økt insidens de siste 4 årene (fig 1). 26 av pasientene var yngre enn 2 måneder, de øvrige var i alderen 7 måneder til 12 år.

I perioden 1975-1978 registrerte vi 21 tilfelle av sepsis eller meningitt med kjent etiologi hos barn yngre enn 2 måneder (fig 2). Gruppe B-streptokokker og koagulasepositive stafylokokker var nest hyppigste årsak etter *E. coli*.

Sykdomsspekteret ved infeksjon forårsaket av gruppe B-streptokokker fremgår av tabell 1. Pasientene med meningitt (n = 3) var alle født til termin etter normale svangerskap. To var instrumentelt forløst på grunn av langsom utdrivningsfase. Hos den tredje var det misfarvet fostervann. Foster vannavgang skjedde mindre enn 10 timer før forløsning hos de to pasientene

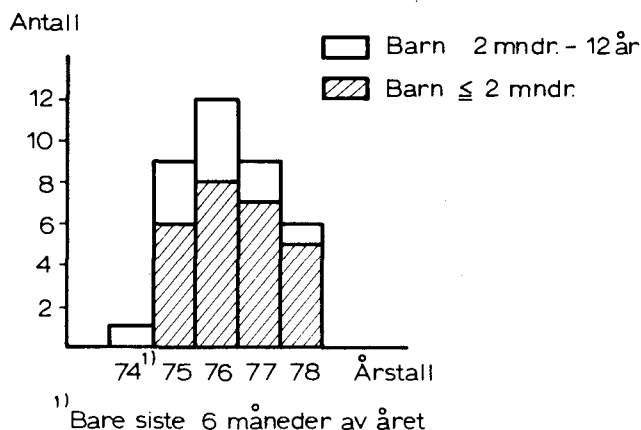


Fig 1 Antall pasienter pr. år med oppvekst av gruppe B-streptokokker

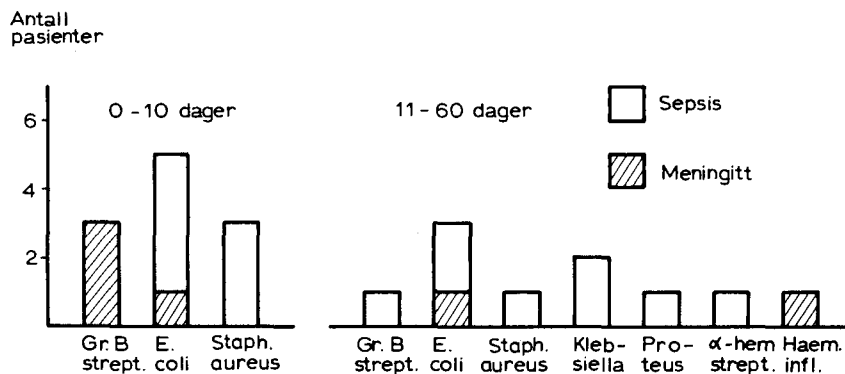


Fig 2 Bakterier isolert ved meningitt og sepsis i aldersgruppene 0-10 og 11-60 dager (1/1 1975-31/12 1978)

Tabell 1 Infeksjoner og kolonisering forårsaket av streptokokker gruppe B hos 40 barn

Diagnose	Alder ved sykdomsdebut (dager)				Totalt
	0-5	6-10	11-60	60-	
Meningitt	3	0	0	0	3
Sepsis	0	0	2	0	2
Osteomyelitt	0	0	2	0	2
Pneumoni	1	0	0	0	1
Navleinfeksjon	5 ¹	3 ²	1 ²	0	9
Otitis media	0	1	0	0	1
Pustler	0	1 ²	0	0	1
Konjunktivitt	0	1 ²	0	0	1
Akutt pyelonefritt	0	0	1	0	1
Afebril urinveisinfeksjon	0	0	0	2	2
Postoperativ sårinfeksjon	0	1	1 ²	1 ²	3
Pharyngitt	0	0	0	4 ³	4
Kolonisering uten sykdom	4 ⁴	0	4 ⁵	2 ⁶	10
Totalt	13	7	11	9	40

¹Blandingsflora hos 4. To hadde symptomer på sepsis

²Blandingsflora hos 1

³Blandingsflora hos 3

⁴Nese 2, navle 1, vagina 1

⁵Urin 3, trakealpirat 1

⁶Urin

hvor dette ble registrert. Kliniske symptomer startet ved 1-4 dagers alder og var uspesifikke: nedsatt almentilstand, blekhet, irritabilitet, takypnoe, brekninger og utspilt abdomen. Alle hadde moderat feber (38,1-38,9 °C). Ingen hadde spent fontanelle. Én pasient hadde 126, de to andre ca. 20 · 10⁶ leukocytter/l i spinalvæsken. Alle hadde granulocytose og økt antall unge nøytrofile celler i perifert blod. Pasientene ble behandlet med ampicillin og gentamicin, senere ampicillin eller penicillin G alene. Vi fant ingen tegn til sekvele ved utskrivelsen.

Sepsis forekom hos to premature barn ved 12 dagers og 7 ukers alder. Barnet på 7 uker hadde nettopp vært behandlet for en urinveisinfeksjon med ampicillin og gentamycin og hadde akutte symptomer lik dem som er beskrevet foran ved meningitt. Plutselig apnoe og hypotoni var markerte symptomer hos det yngste barnet. Det hvite blodbildet viste granulocytose hos den første, men ble ikke undersøkt hos den andre pasienten. Det yngste barnet krevde respiratorbehandling i 2 døgn. Begge viste rask bedring under antibiotikabehandling.

Barnet med *pneumoni* var prematurt og hadde respiratorisk distress med røntgenologisk bilaterale lungefortettinger fra fødselen av. Gruppe B-streptokokker ble isolert fra trakealpirat, men ikke fra blodkultur, og diagnosen er derfor usikker.

Barna med *osteomyelitt* (n = 2) var begge 3 uker gamle og født til termin etter ukompliserte svangerskap. Det ene hadde lokale symptomer med rubor, dolor og calor, samt høy SR og leukocytose. Den andre hadde 3 dagers sykehistorie med nedsatt spontanbevegelse av høyre underekstremitet og mulig lett ømhet som eneste symptom og funn. Det var ingen inflammasjonstegn eller feber. Det var ingen leukocytose (LPK = 8,0 × 10⁹/l) og normal fordeling, SR 5 mm og C-reaktivt protein (CRP) var negativ. Røntgen viste betydelig destruksjon i femurs distale meta- og epifyse. Begge ble behandlet med penicillin G. Den første pasienten har en ubetydelig restdefekt i talus. Den andre var symptomfri og hadde tilnærmet normalt røntgenfunn etter 6 ukers behandling.

Barnet med akutt *pyelonefritt* hadde bilateral hydronefrose.

Den vanligste *lokale infeksjon* var navleinfeksjon. Det var imidlertid oppvekst av blandingsflora hos de fleste. Ingen var flegmonøse. Tre av barna ble behandlet for mulig sepsis.

Alle undersøkte stammer av gruppe B-streptokokker var følsomme for penicillin G og ampicillin.

Det ble tatt bakteriologiske prøver fra vagina hos 3 mødre. Gruppe B-streptokokker ble isolert hos 2 mødre av barn med meningitt, men ikke hos moren til et barn med osteomyelitt.

Diskusjon

I likhet med erfaringer fra utlandet (2, 7, 15) er gruppe B-streptokokker en viktig årsak til alvorlige infeksjoner i tidlig spedbarnalder også ved vårt sykehus. I USA og Storbritannia forekommer imidlertid *alvorlige* infeksjoner forårsaket av gruppe B-streptokokker hos 1,5-5,0 pr. 1000 levende fødte (2, 12, 15). Med en tilsvarende prevalens burde vi ha sett 6-20 tilfelle pr. år blant barn født i Bergen. I tillegg kommer nyfødte som behandles i vår avdeling, men som innlegges fra andre sykehus i regionen. Det lave tallet i vårt materiale (ca. 1 pr. år) kan delvis skyldes en lavere prematuritetsfrekvens, utilstrekkelige bakteriologiske undersøkelser og andre rutiner ved bruk av antibiotika.

To sykdomsbilder er angitt å være karakteristiske ved infeksjoner forårsaket av gruppe B-streptokokker hos spedbarn (2, 15): *tidlig sykdom* («early onset» eller septisk type) er den vanligste og debuterer i løpet av de 10 første, oftest innen de 2 første, levedøgn. Risikofaktorer er tidlig fostervannavgang og prematuritet. Det kliniske forløp og røntgenbilde av lungene ligner ofte det som sees ved hyaline membraner (idiopatisk respiratorisk distress). Tidlig apnoe og sjokk samt relativt god lunge-«compliance» kan trekke i retning av sykdom forårsaket av gruppe B-streptokokker (1). En tredjedel av pasientene har meningitt. Denne debuterer vanligvis med uspesifikke symptomer som apnoe og hypotoni (4). Mortaliteten oppgis å være 50% for gruppen som helhet og 75% for premature med lungesyntomer (2, 4, 14). *Sen sykdom* («late onset» eller meningittisk type) debuterer mellom ca. 10. levedag og 3 måneders alder. Hyppigst sees sykdommen ved 3-4 ukers alder (2). Det er ingen sammenheng med perinatale komplikasjoner eller prematuritet. Sykdomsbildet er mindre fulminant og mortaliteten er 15-20% (2). Inntil for få år siden ble sen sykdom bare assosiert med meningitt, men sykdomsbildet er åpenbart langt mer variert. Det er nå beskrevet osteomyelitt, septisk artritt, etmoiditt og bløtdelsinfeksjoner (2, 12).

De alvorlige neonatale infeksjoner forårsaket av gruppe B-streptokokker hos våre pasienter har imidlertid ikke vist noe typisk mønster, og symptomene har vært lik dem vi ser ved tilsvarende infeksjoner med annen bakteriell etiologi. Det er påfallende at vi i registreringsperioden ikke har sett fulminant tidlig sepsis, spesielt hos premature, bildet som er det vanligste i rapporter fra utlandet.

Vi har påvist gruppe B-streptokokker i vagina hos mødre hvor nyfødte utviklet tidlig sykdom, men har ikke gjort systematiske undersøkelser over smitemåte. Andre har vist at barn med tidlig sykdom infiseres fra morens genitaltractus (3). Undersøkelser fra Sverige, Australia, Storbritannia og Nord-Amerika har vist at 6–28% av gravide kvinner er bærere av gruppe B-streptokokker (2, 8, 15). Insidens av sykdom hos nyfødte har ikke vist korrelasjon til bærerfrekvensen blant mødrene (2, 15). Det er heller ikke funnet andre åpenbare årsaker til økt forekomst de senere årene (2). Barn med sen sykdom kan være smittet under fødselen, under oppholdet i barselavdelingen eller senere (17).

Som oss har andre vist at gruppe B-streptokokker er følsomme for penicillin G og ampicillin (2, 13). Schauf og medarbeidere har imidlertid vist eksperimentelt at disse antibiotika dreper gruppe B-streptokokker betydelig langsommere enn gruppe A-streptokokker selv ved doser langt over minste baktericide konsentrasjon (16). Selv om alle stammene var resistente for aminoglykosider fant man synergisme *in vitro* mellom ampicillin og gentamycin. Det foreligger ikke bevis for at tillegg av gentamycin bedrer det kliniske resultat, men kombinasjonen kan teoretisk være gunstig i den første fasen av behandlingen (13). McCracken & Feldman anbefaler dessuten store doser av penicillin eller ampicillin (13).

Hos nyfødte med sepsis forårsaket av gruppe B-streptokokker og respiratoriske symptomer fant Miller at tidlig antibiotikabehandling var eneste faktor som kunne bedre prognosen (14). Behandling av mødre eller symptomfrie bærere er sannsynligvis ikke indisert fordi et stort antall friske mødre og barn i så fall måtte behandles, og få

barn som er kolonisert med gruppe B-streptokokker utvikler sykdom. Bærertilstanden lar seg dessuten sjelden eliminere med antibiotika (2, 15, 17). Noen foreslår imidlertid behandling av infiserte nyfødte ved prematuritet og obstetriske komplikasjoner (10).

Det er holdepunkter for at det er barn av mødre som er bærere, men mangler sirkulerende antistoffer mot gruppe B-streptokokker, som er disponert for alvorlige infeksjoner (5). Vaksinerings av disse kvinnene kan være en fremtidig mulighet (5, 10).

Problemets omfang er ukjent i Norge, og det er vanskelig å gi generelle anbefalinger ut fra vårt begrensede materiale. Indikasjonene for antibiotikabehandling må imidlertid være liberale hos nyfødte med respiratoriske symptomer eller med uspesifikke symptomer som kan være uttrykk for infeksjon. Det må tas prøver til bakteriologisk undersøkelse ihvertfall fra blod og f.eks. fra ventrikkelaspirat, ørekanal, nasopharynx, urin og eventuelt spinalvæske før behandling startes. Dersom prøvene ikke gir holdepunkt for infeksjon, kan antibiotika seponeres etter 1–2 døgn.

Litteratur

1. Ablow, C. R. et al.: A comparison of early onset Group B streptococcal neonatal infection and the respiratory distress syndrome of the newborn. *N Engl J Med* 1976, 294, 65–70.
2. Baker, C. J.: Summary of the workshop on perinatal infections due to Group B streptococcus. *J Infect Dis* 1977, 136, 137–152.
3. Baker, C. J. & Barrett, F. F.: Transmission of Group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr* 1973, 83, 919–925.
4. Baker, C. J. et al.: Suppurative meningitis due to streptococci of

Lancefield group B: A study of 33 infants. *J Pediatr* 1973, 82, 724–729.

5. Baker, C. J. & Kasper, D. L.: Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal Group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976, 294, 753–756.

6. Barnum, D. A.: The use of the cAMP test for the rapid identification of *Streptococcus agalactiae*. Report of the Ontario Veterinary College, 1950, 120–125.

7. Bergqvist, G. et al.: Neonatal infections caused by Group B streptococci. *Scand J Infect Dis* 1971, 3, 157–162.

8. Christensen, K. K. et al.: Group B streptococci in human urethral and cervical specimens. *Scand J Infect Dis* 1978, 10, 209–212.

9. Christensen, P. et al.: New method for the serological grouping of streptococci with specific antibodies adsorbed to protein A-containing staphylococci. *Infect Immun* 1973, 7, 881–885.

10. Editorial: Preventing Gr B infections in babies. *Lancet* 1978 (2), 1240–1241.

11. Eickhoff, T. C. et al.: Neonatal sepsis and other infections due to Group B Beta-hemolytic streptococci. *N Engl J Med* 1964, 271, 1221–1228.

12. Howard, J. B. & McCracken, G. H.: The spectrum of Group B streptococcal infections in infancy. *Am J Dis Child* 1974, 128, 815–818.

13. McCracken, G. H. & Feldman, W. E.: Editorial comment. *J Pediatr* 1976, 89, 203–204.

14. Miller, T. C.: Emergency treatment of Group B streptococcal disease. *Pediatr Clin North Am* 1977, 24, 501–508.

15. Parker, M. T.: Neonatal streptococcal infections. *Postgrad Med J* 1977, 53, 598–606.

16. Schauf, V. et al.: Antibiotic-killing kinetics of Group B streptococci. *J Pediatr* 1976, 89, 194–198.

17. Speck, W. T. et al.: Natural history of neonatal colonization with Gr. B streptococci. *Pediatrics* 1977, 60, 356–359.

Bokanmeldelse

Atopisk dermatitt

Bleeker, J. J.: **Atopisk dermatit**. 90 s., tab., ill. Squibb AB, Lidingö 1980. Pris: Gratis. Henvendelse til Squibb Informasjon Norge, Postboks 5084, Majorstua, Oslo 3. Anmeldt av Georg Rajka.

Forfatteren som er praktiserende kliniker, har i denne boken gitt en kortfattet oversikt over den komplekse problemkretsen atopisk dermatitt for ikke-

hudspesialister. Han deler opp materialet i korte, velillustrerte avsnitt og gir de vesentlige fakta, som han ofte kompletterer med sine egne erfaringer. De terapeutiske prinsipper er – bortsett fra noen svenske legemiddelbetegnelser – i høy grad adekvate for norske forhold. Det som skiller denne boken fra mange lignende skrifter eller kompendier som gir praktisk informasjon til almenpraktikeren, er at forfatteren forsøker å forklare mekanismen bak de kliniske

fakta og komplettere boken med noen moderne teoretiske, patogenetiske modeller.

Forfatteren har således i betydelig utstrekning lyktes i å gi informasjon både til den som bare er interessert i vesentlig klinikk og terapi, og til den som er interessert i å få vite mer om nåværende oppfatninger om atopisk dermatitt. Derfor er boken leseverdige for praktiserende klinikere og dermatologer.

Bakteriemier ved Ullevål sykehus 1977-1979

Bakterietyper og resistensforhold

Funnene i 778 positive blodkulturer presenteres. Betydningen av alfa-hemolytiske streptokokker i blodkultur og bruk av anaerobe kulturer diskuteres spesielt. Isolatenes antibiotikaresistens presenteres og diskuteres.

Blodkulturen er en av våre viktigste bakteriologiske prøver, og en oversikt over de positive funn i blodkulturer gir et godt bilde av de bakteriologiske og behandlingsmessige aspekter ved alvorlige bakterielle infeksjoner, f.eks. innen et sykehus. Her presenteres bakteriemiene (og fungemiene) påvist ved Ullevål sykehus fra og med 1977 til og med 1979.

Materiale og metode

Alle påviste bakteriemi er inkludert i materialet, uansett om mikroben er isolert fra én eller flere prøver. Isolater av bakteriearter som oftest er forurensning, er ikke tatt med. Dette gjelder mikrokokker (hvite stafylokokker), *Bacillus specier* (støvbakterier) og difteroider. Mikrokokkisolater ved antatt reell bakteriemi, for eksempel gjentatte positive prøver fra pasient med intravasalt fremmedlegeme, er imidlertid tatt med.

Materialet grunner seg på listeføring av isolatene samt undersøkelse av resistensforholdene ved ettersyn av svarkopiene. For enkelte bakteriegrupper er det også gjort journallettersyn. I oversikten over resistensforhold er gruppe 1 og 2 i Ericson & Sherris' inndeling (18) anført som ømfintlige, gruppe 3 og 4 som resistente. Prøvene er dyrket på blodkulturmedier produsert i laboratoriets substratavdeling. Til aerob dyrking er sådd ut 5 ml blod til 50 ml vanlig buljong og 5 ml blod fra samme prøve til 50 ml hyperton buljong. For anaerob dyrking er det tatt 5 ml blod til en 50 ml flaske med spesielt medium for isolering av anaerobe bakterier. Dyrkingsmetodikken ved laboratoriet er nærmere omtalt annet steds (1). For øvrig er blodkulturteknikk nylig omtalt i «Tidsskriftet» (2).

Resultater

I denne 3-årsperioden har vi sett 769 bakteriemi og 9 fungemi. Det er en insidens på 68 pr. 10 000 innlagte pasienter. Fordelingen av bakteriegruppene er vist i tabell 1. De Gram-negative stavbakteriene utgjør over halvparten av alle funn, og *E. coli* er

Arild Mæland
Mikrobiologisk laboratorium
Ullevål sykehus
Oslo 1

alene ansvarlig for omtrent hver 4. bakteriemi. De vanligste Gram-negative stavbakteriene fordeler seg slik: *E. coli* 47%, *Klebsiella spp.* 17%, *Proteus spp.* 14%, *Enterobacter spp.* 7%, *Pseudomonas spp.* 6% og *Salmonella spp.* 3% av alle aerobe Gram-negative stavbakterier (*Haemophilus influenzae* ikke medregnet).

Isolatene med alfa-hemolytiske streptokokker ble nærmere undersøkt ved journallettersyn. 11 av isolatene kom fra pasienter med endokarditt. To andre pasienter hadde fått diagnosen streptokokksepsis, uten sikkert utgangspunkt. Begge disse hadde kardial bilyd og kan ha hatt en endokarditt. Videre har vi isolert alfa-hemolytiske streptokokker fra 4 pasienter med leverabscess, og hos én av disse ble streptokokkene også isolert fra selve abscessen. Det totale antall pasienter med leverabscess i sykehuset i denne perioden er ukjent, men ved den avdeling som har de fleste av disse pasientene, ble det isolert alfa-hemolytiske streptokokker i blodkultur fra 3 av 7 pasienter (S. Aune, personlig meddelelse). Det ble også isolert atypiske streptokokker som ikke lot seg nærmere undersøke, fra den 4. av disse 7 pasientene. Videre har vi hatt ett isolat av alfa-hemolytiske streptokokker med gjentatte positive prøver fra en pasient med ventriculoatrial shunt, og streptokokkene ble også påvist fra selve shun-

ten etter fjerning av denne. For øvrig er diagnosene til de pasientene hvor vi hadde minst 2 positive prøver med alfa-hemolytiske streptokokker, gjengitt i tabell 4.

Beta-hemolytiske streptokokker ble hyppigst isolert fra pasienter med sårinfeksjoner og brannskader. Neonatal infeksjon var viktigste årsak til bakteriemi med beta-hemolytiske streptokokker gruppe B.

Av meningokokkene var 2 av isolatene gruppe A, 26 var gruppe B, og 9 var gruppe C. Samtidig spinalvæskeisolat ble gjort hos 21 av de 37 pasientene.

Av isolatene med *Haemophilus influenzae* var de aller fleste fra barn under 5 år, men 4 var fra voksne pasienter. Samtidig spinalvæskeisolat ble gjort hos 9 av 15 barn.

Av isolatene med anaerobe bakterier var 6 *Bacteroides spp.*, 4 *Clostridium spp.*, og 5 var ikke-sporedannende Gram-positive stavbakterier. Fire pasienter hadde samtidig bakteriemi med aerobe bakterier. Utgangspunkt for den anaerobe bakteriemi kunne bare fastslås med rimelig sikkerhet hos 4 pasienter: abscess etter keisersnitt, uterusrevisjon, cancer cervicis uteri og cancer coli med divertikulitt. Nevnes skal også ett tilfelle av sikker sepsis neonatorum forårsaket av *Clostridium perfringens*.

Resistensforhold

Resultatene fremgår av tabell 2 og 3. I tillegg skal nevnes at av 120 stafylokokkstammer undersøkt med hensyn til meticillin og fucidin var henholdsvis 118 og 117 følsomme. 10 av 12 mikrokokkisolater var følsomme for de samme antibiotika. Blant de anaerobe

Tabell 1 Fordeling av de viktigste bakteriegrupper (og sopp) i 778 blodkulturisolater

	Antall	Prosent
Gram-negative stavbakterier	403	52
Staph. aureus	120	15
Alfa-hemolytiske streptokokker	57	7
Pneumokokker	40	5
Meningokokker	37	5
Beta-hemolytiske streptokokker	29	4
Enterokokker	26	3
Haemophilus influenzae	19	2
Anaerobe bakterier	16	2
Mikrokokker	12	2
Gjærsopp	9	1

Tabell 2 Resistensforhold. Antall ømfintlige stammer/antall undersøkte stammer

	Ampicillin	Doxycyklin	Cephalotin	Kloramfenikol	Gentamycin	Carbenicillin	Sulfonamid/Trimetoprim	Mecillinam	Sulfonamid	Erytromycin	Penicilin-G	Lincomycin
<i>E. coli</i>	145/179	154/178	159/180	165/180	179/179	155/180	111/112	25/27	52/75			
<i>Klebsiella</i>	18/63	55/63	50/64	53/63	63/64	13/63	40/43	11/12	11/24			
<i>Proteus</i>	50/56	4/56	49/56	46/56	59/59	58/59	48/49	10/11	12/14			
<i>Enterobacter</i>	18/26	21/27	7/25	18/26	24/24	18/24	16/18	5/5	3/8			
<i>Pseudomonas</i>	0/23	0/23	0/23	0/23	23/23	6/23	1/16	0/4	0/9			
<i>Staph. aureus</i>	33/120	112/120	120/120	118/118	117/117		81/81			116/120	33/120	120/120
Mikrokokker	6/12	12/12	12/12	11/12	12/12		6/7			11/12	6/12	12/12
Alfa-hemolytiske streptokokker	55/55	52/55	53/55	53/55	17/26		28/32			53/54	55/55	29/29
Beta-hemolytiske streptokokker	29/29	21/29	29/29	29/29	9/13		16/16			29/29	29/29	28/28
Enterokokker	26/26	18/26	14/23	21/25	10/14		14/15			20/24	26/26	
Pneumokokker	39/39	37/38	39/39	38/39	8/12		26/26		34/39	39/39	39/39	25/25
Meningokokker	36/36	34/35	36/36	36/36	9/9		7/31		5/36	36/36	36/36	
<i>Haemophilus influenzae</i>	19/19	19/19	13/13	19/19	10/10		9/9		8/19	6/6		

isolatene var 13 undersøkte stammer alle følsomme for clindamycin, og 15 av 16 var følsomme for doxycyklin.

Diskusjon

De Gram-negative stavbakterier utgjør en dominerende del av materialet. Dette samsvarer godt med flere bakteriemi-materialer fra USA og Europa de siste årene (4-10). Urinveier og galleveier er viktigste utgangspunkter for bakteriemi med Gram-negative stavbakterier, og funn av de vanligste Gram-negative stavbakteriene (*Enterobacteriaceae* og *Pseudomonas spp.*) er praktisk talt alltid klinisk relevant (11).

Betydningen av bakteriemi med alfa-hemolytiske streptokokker er vel etablert når det gjelder endokarditt, men ved andre tilstander er disse streptokokkene av mer usikker betydning. I noen bakteriemi-oversikter tas de med uten reservasjon, mens andre forfattere behandler disse på lik linje med

mikrokokker, dvs. som forurensning med mindre man har flere positive prøver. Vi har derfor gjort journallettersyn på de pasienter som våre isolater av alfa-hemolytiske streptokokker kom fra. De fleste synes uten sikker klinisk betydning. Om disse funnene representerer forurensning ved prøvetagning eller ved behandling av prøvene i laboratoriet, eller en tilfeldig forbigående bakteriemi uten klinisk betydning, er vanskelig å si. Utenom pasientene med endokarditt hadde en påfallende stor del av pasientene lever/galleveisykdom, spesielt leverabscess. Dette er i tråd med observasjoner gjort av Svabom (12) og Shanson (13). Vi har også sett ett tilfelle med langvarig bakteriemi utgått fra en ventriculoatrial shunt.

En grei regel er å kreve minst to positive prøver for å si at et isolat er av klinisk betydning, slik som gjort i tabell 4. Man må dog ta hensyn til hvor mange prøver som er tatt fra pasienten

og til eventuelt antibiotikabruk. Som det fremgår av tabell 4, har vi hatt 4 isolater av alfa-hemolytiske streptokokker fra pasienter med akutt leukemi. Dette er dog ikke så mange i forhold til det store antall innleggelses av febrile leukemipasienter ved sykehuset. Dertil kommer at det er svært sjelden man kan angi utgangspunktet for infeksjonen hos disse pasientene. Betydningen av disse funn hos leukemipasienter er derfor usikker. I det foreliggende materialet synes funn av alfa-hemolytiske streptokokker å ha betydning, foruten ved endokarditt, også ved leverabscess og ved infeksjon utgått fra fremmedlegeme.

Anaerobe bakterier er sjelden isolert ved vårt laboratorium disse 3 årene. Våre lave tall står i sterk kontrast til flere amerikanske oversikter. Ifølge disse utgjør anaerobe bakterier, med *Bacteroides* som viktigste genus, ca. 10% av klinisk signifikante bakterie-

Tabell 3 Forskjellige antibiotikas effekt in vitro på Gram-negative stavbakterier isolert i blodkultur

	Antall ømfintlige/antall undersøkte stammer	Prosent ømfintlige stammer
Gentamycin	384/388	99
Sulfonamid/trimetoprim	240/262	92
Mecillinam	57/69	83
Kloramfenikol	301/388	80
Cephalotin	285/388	75
Doxycyklin	271/388	72
Carbenicillin	266/388	69
Ampicillin	251/388	65
Sulfonamid	90/149	60

Tabell 4 Diagnoser hos pasienter med alfa-hemolytiske streptokokker i to eller flere prøver

Diagnose	Antall pasienter
Endokarditt	9
Akutt leukemi	4
Leverabscess	3
Streptokokksepsis	2
Hydrocephalus operatus (shunt)	1
Pneumoni og cancer pancreatis	1
Cancer ventriculi	1

mier (4, 14, 15). Skandinaviske materialer har en betydelig lavere insidens, fra 0 til 4% (7-10, 19), mens engelske oversikter viser tall mellom de amerikanske og de skandinaviske (5, 6). Noen forklaring på disse forskjeller er vanskelige å gi. Forskjellene i pasientutvalg er sannsynligvis små i de større materialene, og det er ikke vist at dyrkningsmetodikken er avgjørende. Mulige forklaringer er forskjeller i antibiotikaprofylakse ved operasjoner, og ulike rutiner for blodkulturtagning ved de forskjellige sykehus og avdelinger.

På bakgrunn av materialet synes det ved vårt sykehus ikke å være grunnlag for rutinemessig å ta anaerobe blodkulturer samtidig med aerobe. Anaerobe kulturer bør kun tas når det foreligger spesiell mistanke om anaerob infeksjon, for eksempel når det antatte infeksjonsfokus er tarm eller kvinnelige genitalia. I materialer med stor frekvens av bakteriemier med anaerobe bakterier, er det stort sett bare disse organer som er utgangspunkt for en slik bakteriemie.

Resistensforhold

Våre resultater stemmer godt overens med andre skandinaviske oversikter (7, 8). Det er oftest Gram-negative staver og penicillinasedannende stafylokokker som gir resistensproblemer. Av midlene som brukes mot Gram-negative staver, er det i det foreliggende materiale gentamycin som har effekt på flest stammer (tab 3). Vi har bare sett 4 stammer som var resistente for dette midlet: 2 *Providencia spp.*, 1 *Klebsiella sp.* og 1 *Alcaligenes sp.* Det er bare gentamycin som har hatt effekt på alle *Pseudomonas*-isolatene, og midlet har også hatt effekt på alle stammer av *Staph. aureus*.

Av de mer bredspektrede antibiotika er det kombinasjonen sulfonamid/trimetoprim som har effekt på flest stammer i dette materialet. *Pseudomonas* er dog resistent, og effekten på enterokokker skyldes trimetoprim alene, da enterokokker alltid er sulfonamidresistente.

De to mest brukte bredspektrede midler på vårt sykehus er ampicillin og tetracykliner. Tallene viser klart at man ikke kan stole på disse midlene ved alvorlige infeksjoner. Omtrent hver 3. Gram-negative stav er resistent for ampicillin, og mer enn hver 4. for tetracyklin. Det er henholdsvis *Klebsiella spp.* og *Proteus spp.* som oftest er ansvarlige for resistensen mot disse midlene. Ampicillin er også ineffektivt mot de 73% av stafylokokkene som er penicillinasedannende, og doxycylin

har «hull» i sitt spektrum både mot stafylokokker og streptokokker.

Mecillinam er et nytt spesialpenicillin mot Gram-negative stavbakterier. Vi har ikke testet så mange av våre stammer, men midlet synes å ha effekt på flere isolater enn ampicillin har. Midlet har dog ikke effekt på *Pseudomonas*. Det er ennå ikke registrert i Norge.

Kloramfenikol brukes nesten bare ved meningitt og tyfoidefeber. Blant de 3 vanlige meningittbakteriene, meningokokker, pneumokokker og *Haemophilus influenzae*, har vi sett én resistent pneumokokkstamme. Vi har ikke sett kloramfenikolresistente *Salmonella typhi*, som rapportert fra Sør-Amerika (20).

Cephalotin har et bredt spektrum. Resistente stammer finnes særlig blant *Enterobacter spp.* og enterokokker, foruten *Pseudomonas spp.*

Carbenicillin er et spesialpenicillin mot *Pseudomonas*, men bare hver 4. stamme er følsom, og midlet kan ikke brukes uten forutgående resistensbestemmelse.

Sulfonamider inngår tradisjonelt i såkalt «trippelbehandling» ved purulent meningitt. Nå er imidlertid de fleste meningokokker sulfonamidresistente, og resistens finner vi også blant pneumokokkene og *Haemophilus influenzae*. Ved sykehusets infeksjonsavdeling er derfor denne «trippelbehandling» nå redusert til «duobehandling» med penicillin og kloramfenikol.

Som behandling av sepsis av ukjent årsak er tidligere i «Tidsskriftet» foreslått en kombinasjon av penicillin og ampicillin (16). Denne anbefaling er også gjentatt senere (17). Ved en slik kombinasjon ville imidlertid bare 69% av våre isolater fått adekvat antibiotikabehandling. Ampicillinresistente Gram-negative stavbakterier, særlig *Klebsiella spp.*, og penicillinasedannende gule stafylokokker utgjør hovedmengden av den gruppe som ikke ville vært dekket. Ved en kombinasjon av penicillin og gentamycin ville 99% av våre isolater fått adekvat behandling. Dette er samme høye prosenttall som Cronberg og medarbeidere viste i et svensk materiale (8). Vi har bare hatt 9 isolater som ikke dekkes av denne kombinasjonen. Det er i tillegg til de 4 nevnte gentamycinresistente Gram-negative stavene, 5 stammer av *Bacteroides spp.* *Bacteroides* er oftest resistent for penicillin, og alltid for aminoglykosider, men ømfintlige for metronidazol og clindamycin, og ett av disse midlene anbefales ved spesielt sterk mistanke om anaerob infeksjon. Vi har imidlertid som nevnt hatt svært få anaerobe

isolater i denne 3-års perioden. Vi vil derfor ved vårt sykehus anbefale en kombinasjon av penicillin og et aminoglykosid ved sepsis uten kjent etiologi.

Litteraturlisten fåes ved henvendelse til forfatteren

Bokanmeldelse

Skadekirurgi

Tubbs, N. & London, P. S., eds.: *Topical Reviews in Accident Surgery*. Vol. 1. 228 s., tab., ill. ISBN 0-7236-0534-3. John Wright & Sons Ltd., Bristol 1980. Pris: £ 12.00. Anmeldt av Kaare Solheim.

Skader er hyppige og viktige nok til en stadig mer voluminøs litteratur. Den foreliggende bok er redigert av to engelske, internasjonalt kjente skadekirurger som begge har bidratt både til bedring av praktisk skadekirurgi og litteraturen om den. Den er den første i en serie som skal ta opp skadekirurgiske emner og gi kontinuerlig status quo.

Ulykkenes og skadenes epidemiologi er et naturlig innledningskapitel. Væske-elektrolyttkapitlet er betimelig og setter dagens overdrevne væskebehandling på plass. Kapitlet om lungekomplikasjoner ved skader er likeledes jordnært og praktisk rettet med betoning av problemer ved kunstig luftvei, mekanisk ventilasjon, positivt endexpiratorisk trykk, oksygenbehandling og oksygenavlevering og verdien av fiberbronkoskopet i behandlingen av atelektaser hos disse pasienter. Kapitlet har også med litt om salt, vann og kolloider, kortikosteroider og infeksjon ved lungekomplikasjoner. Av organskader er valgt ut leverskader, hodeskader og ekstern fiksasjon av frakturer. Mikrokirurgi i skadebehandlingen og artroskopidiagnostikk ved kneskader er praktiske og viktige realiteter. Disse har derfor fått sine berettigede kapitler. Øyeskader faller jo vanligvis utenfor iallfall norske kirurgers ansvarsområde, men et kapittel om slike er nyttig som en viktig orientering om diagnostikk, førstehjelp og behandlingsprinsipper.

En verdifull, praktisk rettet orienteringsbok med viktige referanser til aktuelle originalarbeider.

Gonoré fremkalt av penicillinaseproduserende gonokokker

I Norge har vi siden 1976 hatt økende antall tilfelle av gonoré fremkalt av penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*. Det alt overveiende antall av disse pasienter var smittet i det fjerne Østen, og bare et relativt lite antall var smittet her hjemme.

Det gis en kort omtale av pasienter som er blitt behandlet ved Oslo Helse- råd for slik infeksjon, samtidig som en del problemer ved infeksjon fremkalt av penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* blir diskutert.

Penicillin har i mange år vært hoved- midlet ved behandling av gonoré. Sær- lig har penicillin G, gitt intramuskul- lært, vært anvendt i utstrakt grad. Etter at det ble vist at også ampicillin både in vitro (12, 13) og i kliniske forsøk (5) hadde utmerket effekt på gonokokker, har ampicillin administrert per os, sam- men med probenecid, vært alminnelig behandling av gonoré her i landet, og delvis i utlandet. Like godt som ampi-

Kristian Ødegaard
Bakteriologisk avdeling
Statens institutt for folkehelse
Oslo 1

Thor Gundersen
Einar Boe
Avdeling for hud- og
veneriske sykdommer
Oslo Helseråd
Oslo 1

cillin virker amoxicillin (T. Gundersen, personlig meddelelse).

I mange år har man vært oppmerk- som på at gonokokkers følsomhet overfor penicillin kan variere. Gono- kokker som in vitro viser nedsatt føl- somhet for penicillin G, viser det samme for ampicillin, om enn ikke sjel- den i noe lavere grad (12). Infeksjoner fremkalt av slike gonokokker, har vist større tendens til residiv etter vanlig pe- nicillinbehandling enn infeksjoner

fase. For øvrig bør man vente med ope- rasjon i minst 6 måneder etter gjen- nomgått infarkt, hvis dette er mulig.

Litteratur

- Arnes, F. D. et al.: Morphine ane- sthesia for aorto-coronary bypass pro- cedures. *Anesth Analg* 1972, 51, 901-909.
- Braunwald, E.: Control of myocar- dial oxygen consumption. *Am J Car- diol* 1971, 27, 416-432.
- Katz, L. N. & Feinberg, H.: The re- lation of cardiac effort to myocardial oxygen consumption and coronary flow. *Circulation* 1958, VI, 656-669.
- Lappas, D. G. et al.: Left ventricular performance and pulmonary circula- tion following addition of nitrous oxide to morphine during coronary-artery surgery. *Anesthesiology* 1975, 43, 61-69.
- Lowenstein, E. et al.: Cardiovascu- lar response to large doses of intra- venous morphine in man. *N. Engl J Med* 1969, 281, 1389-1393.
- Lowenstein, E.: Anaesthesiologi- sche Überlegungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Anaesthetist (Berlin)* 1976, 25, 555-562.
- Mauney jr., F. M., Ebert, P. A. & Sabiston jr., D. C.: Postoperative myo- cardial infarction: A study of predis- posing factors, diagnoses and mortality

in a high risk group of surgical patients. *Ann Surg* 1970, 173, 497-503.

- Nelson, R. R. et al.: Hemodynamic predictors of myocardial oxygen con- sumption during static and dynamic exercise. *Circulation* 1974, 50, 1179-1189.
- Prys-Roberts, C. et al.: Studies of anaesthesia in relation to hypertension V: adrenergic beta-receptor blockade. *Br J Anaesth* 1973, 45, 671-679.
- Prys-Roberts, C.: Hypertension and anaesthesia - fifty years on. *Anesthesiology* 1979, 50, 281-284.
- Sonnenblick, E. H., Ross jr., J. & Braunwald, E.: Oxygen consumption of the heart. *Am J Cardiol* 1968, 22, 328-334.
- Steen, P. A., Tinker, J. H. & Tarhan, S.: Myocardial reinfarction after anaesthesia and surgery. *JAMA* 1978, 239, 2566-2570.
- Tarhan, S. et al.: Myocardial infarction after general anaesthesia. *JAMA* 1972, 220, 1451-1454.
- Liu, W.-S. et al.: The cardiovascu- lar effects of diazepam and of diaze- pam and pancuronium during fentanyl and oxygen anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1976, 23, 395-403.
- Wilkinson, P. L. et al.: Rate-pres- sure product and myocardial oxygen consumption during surgery for coro- nary artery bypass. *Circulation* 1979, 60, 170-173.

fremkalt av fullt følsomme stammer (4). En slik nedsettelse av følsomheten har imidlertid ikke vært større enn at man som regel har kunnet komme til målet ved å øke penicillindosene. Denne form for nedsatt følsomhet er kromosomalt betinget, og man mener at den er oppstått ved en additiv effekt av flere uavhengige kromosomale mu- tasjoner (11).

I 1976 ble for første gang penicillina- seproduserende *Neisseria gonorrhoeae* påvist (1, 8, 14). Penicillinase er en betalaktamase som ved å hydrolysere betalaktamringen i penicillinet gjør dette uvirksomt. Dette gjelder for samt- lige penicilliner som benyttes ved be- handling av gonoré. Infeksjoner frem- kalt av en slik gonokokk vil som regel ikke helbredes med penicillinbehand- ling. Unntak fra dette finnes dog. Evnen til å danne penicillinase er ikke knyttet til bakteriens kromosom, men til et plasmid, dvs. ekstrakromosomalt DNA, og kalles også ofte for resi- stensfaktor (R-faktor eller R-plasmid) (10).

Her skal kort gis en omtale av de pasienter vi har hatt ved Oslo Helse- råd infisert med penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* og en liten over- sikt over dette problemet.

Antall pasienter ved Oslo Helse- råds avdeling for hud- og veneriske syk- dommer infisert med penicillinase- produserende *Neisseria gonorrhoeae* fremgår av tabell 1. Det var tilsammen 33 pasienter i alderen 19-57 år. Tre av pasientene var kvinner. Hos samtlige pasienter ble penicillinaseproduse- rende *Neisseria gonorrhoeae* påvist ved Statens institutt for folkehelse.

Tabell 2 viser hvor pasientene var smittet. De fire pasientene som var smittet i Oslo, var alle direkte eller indi- rekte kontakter til «Østen-farere», dvs.

Tabell 1 Pasienter ved Oslo Helse- råd infisert med penicillinaseproduserende gonokokker

År	Antall pasienter
1976	1
1977	3
1978	7
1979	10
1980	12 (første 9 måneder)

Tabell 2 Smittested for pasienter infisert med penicillinaseproduserende gonokokker

Sted	Antall pasienter
Thailand	22
Filippinene	3
Singapore	1
Nigeria	1
Sverige	1
Norge	5 (herav 4 i Oslo)

hos hele 30 pasienter kunne smitten spores tilbake til det fjerne Østen. 31 av de 33 pasientene oppsøkte klinikken på grunn av dysuri og purulent utflod. En kvinne ble innkalt som kontakt til en av klinikkens andre pasienter. Hun hadde ingen spesielle symptomer, men gonokokker ble påvist. Dessuten hadde én pasient minimalt sekret og ingen dysuri, og direkte mikroskopi var negativ med hensyn til gonokokker, men dyrkningsprøven var positiv.

Noen pasienter hadde allerede før de oppsøkte klinikken, fått behandling for sin uretritt, enten ombord på skip, av leger i utlandet eller av lege i Oslo. Fem pasienter hadde fått penicillinbehandling, enten som peroral engangsdose, injeksjon eller lengre kur, alt uten effekt. Én pasient var behandlet med cotrimoxazol uten effekt, og én pasient hadde fått både penicillin, cotrimoxazol og tetracyklin, alt uten effekt.

32 av de 33 pasientene ble behandlet ved første konsultasjon på klinikken, idet det ble funnet Gram-negative intracellulære diplokokker i sekretet, eller de hadde vært undersøkt tidligere, og det var påvist penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* ved dyrkning.

27 pasienter fikk vanlig rutinebehandling ved avdelingen med en peroral engangsdose pivampicillin 1,4 g + 1 g probenecid eller ampicillin 2 g + 1 g probenecid. Tre av disse pasientene fikk dobbelt dose, nemlig 2,8 g pivampicillin og 1 g probenecid. Tre pasienter hvor det på forhånd var påvist penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* fikk spectinomycin 2 g som engangsinjeksjon. To pasienter fikk tetracyklin (én kvinne på grunn av abdominalsmerter (salpingitt) og én pasient som måtte reise fra byen og skulle kontrolleres annet sted). Én pasient fikk ingen behandling på grunn av negativt funn ved direkte mikroskopi.

32 pasienter kom tilbake 2–8 dager etter behandlingen, og alle som hadde fått penicillin, hadde fortsatt rikelig sekret og Gram-negative intracellulære diplokokker ved mikroskopi. De tre som

hadde fått spectinomycin var bra ved denne andre konsultasjon. Av de andre 29 pasienter fikk 26 spectinomycin, 2 eller 4 g som engangsdose, og tre pasienter fikk tetracyklinbehandling.

Det ble foretatt 2–4 kontroller av pasientene med én ukes mellomrom. 26 pasienter ble kontrollert i avdelingen og var bra, fire pasienter ble kontrollert annet sted og var bra, og tre pasienter ble ikke kontrollert. Av de 30 kontrollerte pasienter ble således 27 bra med spectinomycin- og tre med tetracyklinbehandling.

Kontakttoppsporing

Størsteparten av pasientene kom noenlunde hurtig til undersøkelse, og de fleste hadde derfor ikke hatt nye kontakter.

Spesielle tilfelle

De tre kvinnene var kontakter til andre av våre pasienter, og alle utviste spesielle forhold.

En kvinne var gift med en «Østenfarer», som hadde hatt coitus med konen før hans symptomer viste seg. Hustruen kom først til undersøkelse etter ti dager og hadde da tegn på salpingitt. Derfor fikk hun tetracyklinbehandling. Ved første kontroll var mikroskopien fortsatt positiv, og hun fikk nå spectinomycin 4 g + én erytromycinkur. Deretter var det negative funn ved fire kontroller.

Den andre kvinnen var innkalt av oss som kontakt til en av våre pasienter. Hun hadde ingen symptomer ved første undersøkelse, men gonokokker ble påvist ved mikroskopi, og det kom oppvekst av gonokokker som var følsomme for penicillin. Ved kontroll én uke etter penicillinbehandlingen var mikroskopisk undersøkelse positiv, og det kom oppvekst av penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*. Hun ble behandlet med spectinomycin 4 g, og funnene var senere negative ved tre kontroller.

Den tredje kvinnen var smittet av en «Østenfarer», og hos denne mannen ble det påvist både penicillinfølsomme gonokokker og penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* to dager senere. Hos kvinnen ble penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* påvist. Pasienten ble bra etter spectinomycinbehandling, men innen hun fikk behandling hadde hun kontakt med en annen mann. Hos ham fant vi penicillinfølsomme gonokokker, og han ble bra med vanlig penicillinbehandling.

Hos i alt fire av pasientene, tre menn og én kvinne, ble det enten samtidig eller ved etterfølgende undersøkelse isolert både penicillinaseproduserende

Neisseria gonorrhoeae og penicillinfølsomme gonokokker.

Resultatet av behandling med andre medikamenter enn spectinomycin viste at én pasient behandlet med tetracyklin og én behandlet med cotrimoxazol samt én behandlet med både penicillin, tetracyklin og cotrimoxazol, ikke ble bra til tross for at resistensbestemmelsen (lappemetoden) indikerte at tetracyklin og cotrimoxazol skulle være virksomme i disse tilfellene. Det er således ikke alltid overensstemmelse mellom sensitivitetsundersøkelsen in vitro og effekten in vivo.

Diskusjon

Hvordan er penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* oppstått? Hvorfra har det fått evnen til å danne penicillinase? Man har funnet lignende penicillinaser hos både medlemmer av *Enterobacteriaceae* og hos genus *Haemophilus*. Man antar at R-faktoren er smittet over fra én eller begge disse bakteriearter til gonokokker (7). Når man tar i betraktning hvor ofte gonokokkinfeksjonen forekommer i rectum og i pharynx, er det rimelig å anta at en slik overføring av R-faktor kan ha forekommet her. Man har funnet at det finnes to plasmider med forskjellig molekylvekt som begge kan bære genet for produksjon av penicillinase. R-plasmidet i penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*-stammer som skriver seg fra det fjerne Østen, er således større enn det plasmid som bærer genet for penicillinaseproduksjonen hos de penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* som har sin opprinnelse i Vest-Afrika. Dette kan indikere at ervervelsen av R-plasmidene var uavhengige genetiske begivenheter, eller at bare ett plasmid opprinnelig ble introdusert i gonokokken, og at den del som var ansvarlig for penicillinasedannelsen, er blitt overført til andre tilstedeværende plasmider (10).

In vitro har man ved hjelp av konjugasjon kunnet overføre evnen til å danne penicillinase fra penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* til andre (penicillinfølsomme) gonokokker og til en del andre Gram-negative mikrober. At en slik overføring skal lykkes, er avhengig av at et større plasmid med såkalt sex-faktoraktivitet er til stede. En stor del av de penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*-stammene fra det fjerne Østen har en slik sex-faktor, men denne mangler hos stammene fra Vest-Afrika (9), og disse stammer er da også ute av stand til å overføre evnen til penicillinasedannelse til andre stammer. Man har nylig i en stamme av *Haemophilus parain-*

fluenzae funnet et R-plasmid som er identisk med det ene av de R-plasmider som finnes hos penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*. Det er også vist at dette plasmid, og dermed evnen til penicillinasedannelse ved konjugasjon, kan overføres fra denne *H. parainfluenzae*-stamme til gonokokker. Disse forhold gjør det sannsynlig at slik overføring kan ha foregått også in vivo (11).

Man mener at penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*, som nå finnes utbredt over hele verden, først opptrådte i det fjerne Østen og omtrent samtidig i Vest-Afrika (7). Flere steder ligger her forholdene til rette for at penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* skulle oppstå og holdes ved like. Penicilliner kan kjøpes fritt og tas profylaktisk av prostituerte, som derfor ofte går med et lavt penicillininnhold i kroppen. Gonokokkene vil derfor være utsatt for et selektivt penicillinpress, og den eller de stammer som har ervervet evnen til å danne penicillinase, vil beholde denne. Det viser seg nemlig at R-plasmidet hos penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* ikke er helt stabilt, men kan mistes hvis det selektive press ikke holdes ved like (2). Man har funnet at evnen til å danne penicillinase kan forsvinne in vitro ved gjentatte overføringer i penicillinfritt miljø, og det er rimelig å anta at det samme kan skje in vivo. Dette er sannsynligvis forklaringen på at penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* ikke har spredd seg enda mer i den vestlige verden enn den hittil har gjort.

Man har vært engstelig for at R-faktoren skulle spre seg til meningokokker, men man har heldigvis ennå ikke påvist penicillinasedannende meningokokker.

Ikke helt sjelden kan man, som i vårt materiale fra Oslo Helseråd, isolere både penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* og penicillinfølsomme gonokokker fra én og samme pasient. Dette kan skyldes at pasienten er infisert med to forskjellige stammer, men det kan også forklares ved at penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*-stammen har begynt å miste sitt R-plasmid. Dette kan være årsaken til det tilsynelatende paradoks at én person hvorfra man har isolert penicillinfølsomme gonokokker, kan ha overført penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* til sin partner. I Nederland har man også i flere tilfelle isolert penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* og penicillinfølsomme gonokokker fra samme pasient (6). Et annet eiendommelig fenomen er at

man av og til kan se at pasienter der man har isolert penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*, er blitt bra etter vanlig penicillinbehandling (6). Dette kan skyldes at penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* har revertert til ikke-penicillinasedanner innen behandlingen ble satt inn, eller at pasienten har infeksjon med bare et lite antall penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*, og i så fall kan produksjonen av penicillinase være så liten at bare noe av penicillinet blir spaltet og gjort uvirksomt, mens tilstrekkelig er tilbake til å drepe gonokokkene. Penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*s resistens overfor penicillin beror helt på evnen til å destruere penicillin og ikke på at bakterien i seg selv er motstandsdyktig mot penicillinets virkning.

Opplysninger fra de medisinske mikrobiologiske laboratorier her i landet viser følgende antall pasienter med penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* påvist i Norge pr. år: 2 i 1976, 10 i 1977, 14 i 1978, 37 i 1979 og 68 i 1980. I alt var det ved utgangen av 1980 her i landet påvist penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* hos 131 pasienter, 113 menn og 18 kvinner. I 98 tilfelle var smittestedet kjent: det fjerne Østen 71, Vest-Afrika 2, utlandet for øvrig 8, Norge 17. Hos mange av dem som var smittet i Norge, kunne smitten spores tilbake til det fjerne Østen.

En lignende tendens til økning i forekomsten av penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* har vi hatt i våre naboland (I. Lind, personlig meddelelse). Dette er en betenkelig utvikling, men det er et lyspunkt at det ikke synes som om infeksjonen med penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* har klart å etablere seg fast her i landet, idet den alt overveiende del av pasientene er smittet utenlands, spesielt i det fjerne Østen. Årsaken til at penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*-infeksjon ikke har fått større omfang, kan dels skyldes effektiv behandling og kontroll av de infiserte, samt god oppsporing av kontakter. Men årsaken kan også være vår antibiotikapolitikk som gjør at antibiotika til systemisk bruk kun fås på resept. Herav følger mindre bruk av blant annet penicilliner som gjør at penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* som er innført hit til landet bare i lav grad, blir utsatt for selektivt penicillinpress. Dette kan føre til at penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* kan miste sitt R-plasmid og revertere til penicillinfølsomme gonokokker. Imidlertid er det all grunn

til å følge utviklingen meget nøye. Skremmende er forholdene i Nederland, der man har hatt en særlig sterk stigning i antall tilfelle med penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*-infeksjoner, og der det nå viser seg at en alt overveiende del blir smittet i hjemlandet – 89% i 1979 (3). Det kan således se ut som om penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae* har etablert seg i Nederland.

Behandling

Spectinomycin (Trobicin) er i dag regnet som det sikreste middel i behandlingen av penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*-infiserte pasienter. Alle våre pasienter behandlet med dette middel ble bra. Dosene ved ukomplisert gonoré er: 2 g intramuskulært hos menn og 4 g (2 g i hver setehalvdel) hos kvinner som éngangsdose. Det er ytterst sjelden at gonokokker er spectinomycinresistente, men man kjenner til plasmider som koder for spectinomycinresistens hos *Enterobacteriaceae*, og utbredt bruk av spectinomycin ved gonoré kan kanskje føre til at gonokokkene erverver et slikt plasmid og blir resistente (10).

Derfor er det viktig at behandling med spectinomycin er sterkt restriktiv og bare brukes ved penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*-infeksjoner, og at penicilliner fortsatt er hovedmidlet ved vanlig gonoré.

Etter behandling bør pasienter med penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*-infeksjon kontrolleres flere ganger. Man må forlange tre negative dyrkningsprøver med ca. én ukes mellomrom, og det er selvsagt av den største betydning at seksuelle kontakter blir oppsporet.

Man må være oppmerksom på at pasienter som er smittet utenlands, særlig i det fjerne Østen, kan være smittet med penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*, og smittestedet bør oppgis til laboratoriet hvor prøven sendes til dyrkning med resistensbestemmelse.

Det er satt i gang en interskandinavisk kampanje overfor reisende til det fjerne Østen med blant annet plakater og oppslag på vaksinasjonssteder om penicillinaseproduserende *Neisseria gonorrhoeae*-stammens utbredelse i Østen og nødvendigheten av eventuelt å oppsøke lege ved hjemkomsten, hvis det har forekommet seksuell kontakt, selv om det ikke foreligger tydelige symptomer.

Litteratur

1. Ashford, W., Golash, R. G. & Hemming, V. G.: Penicillinase-producing

→

Valg av antibiotika ved sepsis etter gastrointestinal kirurgi

Den viktigste enkeltårsak til sepsis etter operative inngrep på fordøyelseskanalen er peroperativ kontaminering av sår og kroppshuler med pasientens egne mikrober. Disse stammer i de aller fleste tilfelle fra fordøyelseskanalen. Antall og typer mikrober varierer meget i de forskjellige deler av fordøyelseskanalen hos friske mennesker med de distale områder colon og rectum som dominerende mikrobereservoarer.

Pasienter med langvarige stenotiske prosesser eller motilitetsforstyrrelser vil ofte utvikle colonlignende mikrobe forhold i høyere liggende deler av fordøyelseskanalen. Ved sepsis etter kirurgi for slike forandringer bør man derfor velge behandling som i rimelig grad dekker både de hyppigst forekommende aerobe og anaerobe mikrober. Midlene som benyttes bør være bactericide, og konsentrasjonen skal ligge godt over MIC-verdier. Den høye morbiditet og mortalitet ved sepsis rettferdiggjør bruken av effektivt virkende midler selv om disse har potensielt farlige bivirkninger. Nitide undersøkelser for å finne focus og drenasje av dette er fortsatt den viktigste behandling, og kan ikke erstattes av «optimale» antimikrobielle midler. Korttidsprofylakse med midler med god effekt mot de vanligste anaerobe og aerobe tarmmikrober er i stand til å redusere forekomsten av sårinfeksjon og sepsis etter gastrointestinal kirurgi vesentlig.

Frekvensen av septiske komplikasjoner etter elektive kirurgiske inngrep på fordøyelseskanalen varierer betraktelig og avhenger av pasientens almentilstand og grunnlidelse, hvilket organ som angripes kirurgisk, den kirurgiske metode som velges og endelig den kirurgiske teknikk. Resultatet av disse variabler vil være avgjørende for oppståelsen av infeksjonskomplikasjoner. Man forsøker derfor stadig å finne nye metoder for å endre disse i positiv retning. Optimal operativ og aseptisk teknikk er like viktig i dag for det endelige utfallet av kirurgisk virksomhet som i

Foredrag ved Norsk kirurgisk forenings årsmøte 1980, Symposium om reoperasjoner i gastroenterologisk kirurgi

Karl-Erik Giercksky
Kirurgisk avdeling
9012 Regionsykehuset i Tromsø

den preantibiotiske æra. Antibiotika kan riktignok forhindre enkelte katastrofale postoperative komplikasjoner, men vil aldri kunne gjøre annenklasser kirurgi førsteklasse. Nøyaktig kontrollerte prospektive undersøkelser har gitt og vil fortsatt gi oss sikrere indikasjonsområder for de forskjellige kirurgiske metoder, men det er meget langt mellom de revolusjonerende nyheter. Forbehandlingen av pasientens grunnlidelse slik at han kan opereres i en rolig fase, er ofte av avgjørende betydning selv om denne utsettelsen ikke må overdrives slik at det optimale tidspunkt passerer. Prinsippet om bedring av pasientens preoperative almentilstand har på relativt kort tid gjennomgått vesentlige fremskritt. Korreksjon av blodvolum, plasmaproteiner og elektrolytter er i dag rutine. Den totale parenterale ernæring gir oss likeså en metode til å restituere pasienten i en grad som ikke tidligere har vært mulig. Man aner i dag også konturene av fremtidige muligheter til å undersøke og spesifikt stimulere pasientens immunforsvar. Dette ville være av avgjørende betydning, da man i tallrike kliniske undersøkelser har vist at selv ved minimal preoperativ kontaminering vil en liten, men i størrelse relativt uforanderlig gruppe, utvikle alvorlige infeksjonskomplikasjoner.

Den langt hyppigste enkeltårsak til sepsis etter operative inngrep på fordøyelseskanalen er peroperativ kontaminering av sår og kroppshuler med pasientens egne mikrober. Disse stammer i de aller fleste tilfelle fra fordøyelseskanalen. Denne inneholder hos friske mennesker patogene mikrober i alle avsnitt. Antall og typer mikrober

varierer sterkt i de enkelte områder, med de distale områder colon og rectum som dominerende mikrobereservoarer, mens antallet kan være svært lite i ventrikel og duodenum. Mennesker med patologiske prosesser har ofte en betydelig endret mikrobe flora. En normal aboral motilitet ser ut til å være helt nødvendig for å bevare normal mikrobe flora. Enhver total eller relativ passasjehindring vil føre til en lokal endring av mikrobetetthet og sammensetning ovenfor stenosen. Nøyaktige studier av den prestenotiske mikrobiologiske økologi viser at den langsamt, men sikkert nærmer seg den man finner i colon. Dette er et viktig moment når man skal velge antimikrobielle midler til postoperative pasienter.

Selv om mortaliteten ved forskjellige typer sepsis varierer, er det uomtvistelig en meget alvorlig komplikasjon som skal behandles umiddelbart. Den langt hyppigste årsak til sepsis etter gastrointestinal kirurgi er en sårinfeksjon eller dypere liggende abscess. Antibiotika er en viktig del av behandlingen, men er sjelden alene den avgjørende faktor. Drenasje av det infiserte focus er alltid det mål man må tilstrebe. Diagnostikk av dyptliggende abscesser kan være meget vanskelig, og enkelte ganger må pasienten reopereres på klinisk mistanke om et focus hvis ikke tilstanden raskt bedrer seg ved hjelp av antibiotika og sjokkbehandling. Man bør huske at sepsis forårsaket av anaerobe mikrober ofte ikke gir temperaturforhøyelse. Det samme kan være tilfelle ved Gram-negativ sepsis hos personer med nedsatt immunforsvar. En uforklarlig takykardi er ofte det første tegn på sepsis, som ubehandlet fører til membranpermeabilitetsøkning, organsvikt og kardiovaskulær kollaps. Stabilisering av den kardiovaskulære tilstand, eventuelt kombinert med en stor dose steroider, er initialterapi. Blodprøve til blodkultur tas umiddelbart, og deretter setter man inn antibiotika. Nitide undersøkelser for å finne focus og drenere dette foretas deretter så fort som mulig. Behandling av moderate former for disseminert intravaskulær koagulasjon, økt fibrinolyse eller kalikreinaktivitet er sjelden nødvendig i denne fase og må ikke forsinke utredningen av et mulig focus og drenasje. Disse interessante og velkjente for-

andringer forsvinner som regel etter drenasje og antibiotika. Skulle de likevel persistere og prege bildet, noe som sjelden forekommer, kan de som regel relativt enkelt dempes med sine respektive hemmere.

Valg av antibiotika ved sepsis etter inngrep i fordøyelseskanalen er lettere enn ved sepsis av ukjent årsak. Lokalisasjonen av det kirurgiske inngrep gir en viss pekepinn om hvilke mikrober man mest sannsynlig har med å gjøre.

Infeksjon etter inngrep på ventrikkel og duodenum skyldes hyppigst *Escherichia coli*, streptokokker og *Klebsiella*. Anaerobe er mindre vanlig, men inkluderer *Bacteroides*-gruppen, anaerobe streptokokker og *Clostridium*. Her som i resten av fordøyelseskanalen, gjelder også regelen om at stenose gir colonliggende flora, spesielt hos pasienter med nedsatt syresekresjon. Etter coloretale inngrep har man alltid en blandingsflora av anaerobe og aerobe mikrober. *Escherichia coli* representerer den hyppigste aerobe og *Bacteroides fragilis* den hyppigste anaerobe mikrobe, men det finnes unntak, og dette gjelder spesielt hvis pasienten har fått langvarig antibiotikabehandling på forhånd. Etter inngrep på tynntarm er mikrobenes svært ofte de samme som ved coloretal kirurgi, mens man etter galle-, lever- og pancreaskirurgi ofte får et bilde preget av ventrikkel- og tynntarmmikrober. Det fremheves likevel stadig i nyere undersøkelser at også her er hyppigheten av anaerobe mikrober større enn tidligere antatt. Man bør derfor ved alle former for sepsis etter gastrointestinal kirurgi velge en behandling som i rimelig grad dekker både de hyppigste aerobe og anaerobe mikrober.

Midlene som benyttes, bør være bactericide, og konsentrasjonen skal ligge godt over MIC-verdier. Den høye morbiditet og mortalitet ved sepsis rettferdiggjør bruken av effektivt virkende midler selv om disse har potensielt farlige bivirkninger. Kontinuerlig overvåking av serumnivå og organfunksjon kan da være nødvendig. Kombinasjonen av et moderne aminoglykosid (gentamycin, tobramycin eller nethilmicin) rettet mot aerobe mikrober og et nitroimidazolpreparat (metronidazol eller tinidazol) skulle etter flere in vitro-studier dekke de fleste slike situasjoner og har vist seg effektiv i kliniske undersøkelser. Første dose av aminoglykosider må ikke være for lav, siden kan man beregne dosering ut fra nyrefunksjon og korrigerer etter serumkonsentrasjon som bør bestemmes hos alle som får aminoglykosider. Skade av VIII hjernenerve forekommer ved overdosering, men er sjelden hvis se-

rumkonsentrasjonen måles og holdes innenfor terapeutisk område. Nitroimidazolene er langt mindre toksiske, og overdosering har hittil ikke vært noe klinisk problem. Tendensen til resistensutvikling for nitroimidazolene har vært påfallende liten, men også for aminoglykosider mindre enn ventet. Aminoglykosider bør likevel både av fare for bivirkninger og resistensutvikling reserveres for sepsis og alvorlige infeksjoner og ikke brukes i profylaktisk øyemed. Et godt alternativ til nitroimidazol er clindamycin, som i flere kliniske undersøkelser har vist god effekt mot anaerobe mikrober. Dog ser det ut til at bivirkningsfrekvensen er noe høyere for dette preparat enn for nitroimidazolene. Cephoxitin og de nyere såkalte tredje generasjons cefalosporiner utgjør et interessant alternativ, men er foreløpig ikke tilstrekkelig klinisk undersøkt. Spesielt ved sepsis etter inngrep i øvre del av gastrointestinalkanalen er deres resistensmønster i ethvert fall in vitro tiltrekkende. Kloramfenikol er kanskje det av de eldre kjemoterapeutika som best passer ved sepsis etter gastrointestinal kirurgi. Selv om kloramfenikol er beheftet med alvorlige bivirkninger, er disse så sjeldne at jeg ikke nøler med å bruke dette ved slike tilstander. Det er viktig å huske at man bør skifte til et annet behandlingsregime enn det pasienten nylig har fått, da dette kan ha gitt opphav til seleksjon av resistente stammer. Derfor er det viktig at man er fortrolig med flere effektive regimer. De klassiske retningslinjer om at man skal revurdere sitt regime når resistenssvar foreligger, gjelder også her, kanskje med unntak av at man bør huske at de anaerobe mikrober er vanskelige å dyrke og derfor ofte unngår registrering i laboratoriet. Jeg beholder derfor ved klinisk mistanke det anaerobe antimikrobielle middel noen dager og endrer den aerobe behandlingskomponent ifølge resistensresultatet. Det er vanskelig å angi hvor lenge man skal behandle slike sepsispasienter. Mindre enn 5 dagers behandling er sjelden, men lengre behandling er ofte heller ikke nødvendig hvis focus er funnet og drenert. Etter 5 dager uten klinisk bedring (og som regel før) må man revurdere både diagnostikk og antibiotikabehandling.

De tidligere omtalte generelle tiltak for å senke frekvensen av septiske komplikasjoner er lite omdiskutert. I den senere tid har man i tillegg stadig hyppigere forsøkt å senke infeksjonsfrekvensen etter gastrointestinale inngrep ved profylaktisk bruk av antibiotika. Dette har ført til både forvirring

og overforbruk av antibiotika. Likevel har man etter hvert fått enkelte klare retningslinjer. Den profylaktiske behandling bør starte før og senest under det operative inngrep. Den bør være kortest mulig for å hindre seleksjon av resistente stammer og overvekst av andre vanskelig traktable mikrober. Ved coloretal kirurgi bør den profylaktiske behandling omfatte midler med god effekt på de vanligste patogener anaerobe mikrober. I en nylig avsluttet norsk multisenterstudie av 331 pasienter operert for coloretale sykdommer kunne man vise at en preoperativ intravenøs engangsdose av doxycyklin og tinidazol faktisk ga bedre resultater enn en 5 dagers behandling med de samme midler. Ingen av de 118 opererte pasientene som fikk en engangsdose, fikk sårinfeksjon eller sepsis, mens 3 fikk intraabdominal abscess og 1 pasient fikk perineal abscess. Dette er et meget tilfredsstillende resultat hos en gruppe pasienter som tradisjonelt har høy frekvens av postoperativ infeksjon. Det er rimelig å anta at man kan oppnå lignende gode resultater ved korttidsbehandling med andre medikamenter med samme antimikrobielle aktivitet, men kanskje ikke med så enkel dosering.

Problemet med antibiotikaprofylakse er vanskeligere ved ikke-coloretal gastrointestinal kirurgi. I en annen norsk multisenterundersøkelse av 661 pasienter fant man at denne samme (tinidazol + doxycyklin) preoperative engangsprofylakse signifikant reduserte antall infeksjoner etter alle ikke-coloretale operative åpninger av gastrointestinalkanalen (3,6 % mot ubehandlet 19,3 %, $p < 0,0001$). Selv om den gruppen pasienter som fikk sin «endoseprofylakse», brukte mindre antibiotika totalt under sitt sykehusopphold enn gruppen som ikke fikk profylakse, bør resultatene vurderes med forsiktighet. Det er fortsatt ikke avklart om alle pasienter som får sin gastrointestinalkanal åpnet, bør ha korttidsprofylakse. For en del av disse pasientene er det nå etter min mening derimot riktig å gi slik profylakse. Det dreier seg hovedsakelig om pasienter med lidelser i tynntarmen, ved ventrikkelreseksjoner av typen BII (eller total gastrektomi) spesielt ved cancer, ved inngrep på sentrale galleganger og choledochus, ved vanskelige og langvarige cholecystektomier samt ved inngrep på pancreas og oesophagus.

Litteraturlisten fås ved henvendelse til forfatteren

sikt og føre til oppblussen foruten andre bivirkninger.

Det må tas hensyn til at ytre påvirkninger kan forverre eller utløse psoriasis, eventuelt vanskeliggjøre behandlingen (f.eks. medikamenter (litium), infeksjoner, psykisk stress m.m.).

Per Thune

Litteratur

1. Norsk Farm Tidsskr 1978, 86, 382.
2. Norsk Farm Tidsskr 1978, 86, 387.
3. J Am Acad Derm 1980, 3, 101.
4. N Engl J Med 1979, 300, 852.
5. N Engl J Med 1979, 300, 809.
6. J Am Acad Derm 1980, 3, 406.

Antibiotika og sentralnervesystemet

Bakterielle infeksjoner og soppinfeksjoner i sentralnervesystemet er alvorlige, til dels livstruende tilstander som krever intensiv antibiotikaterapi. Helt avgjørende ved valg av antibiotika er hvilke konsentrasjoner man kan vente å oppnå i infeksjonsfokus. Det er velkjent at ulike antimikrobielle midler har sterkt varierende evne til å trenge inn i sentralnervesystemet. Tradisjonelt har man oppfattet dette som betinget i en varierende evne til å penetrere den såkalte blod/hjernebarrieren. Man tenkte seg denne barrieren som en biologisk membran mellom blodet på den ene siden og cerebrospinalvæsken og hjernevevet på den andre siden.

Nyere farmakokinetiske undersøkelser gjør det berettiget å sette et spørsmålstegn ved den gamle oppfatningen av blod/hjernebarrieren (1, 2). Det synes i dag som om det er klare funksjonelle forskjeller på barrieren mellom plexus chorioideus og cerebrospinalvæsken (blod/cerebrospinalvæskebarrieren) på den ene siden og overgangen fra hjernens kapillærer til den interstitielle vevsvæsken i hjernen (blod/hjernebarrieren) på den andre.

Det anatomiske substrat for blod/cerebrospinalvæskebarrieren er epitelet i plexus chorioideus og dette epitelets basalmembran.

Blod/hjernebarrieren består av endotelcellene i hjernens kapillærer. Det finnes ikke porer mellom disse cellene slik som i kapillærene i andre organer. For å trenge inn i hjernen må antibiotika trenge gjennom cellemembranen og cytoplasma i endotelcellene.

De to barrierene har ulik evne til å blokkere overgangen av forskjellige antibiotika. De har imidlertid det felles at stoffer som skal penetrere, må passere

en lipidmembran. Konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken blir ofte lavere enn i hjernen for sterkt lipidløselige stoffer som konsentreres i hjernens lipider. Stoffer med lav lipidløselighet, som utskilles aktivt i plexus chorioideus, vil omvendt ha høyest konsentrasjon i cerebrospinalvæsken.

Overgang av antibiotika til cerebrospinalvæsken

Ved behandling av meningitter regner man med at konsentrasjonen av antibiotika i cerebrospinalvæsken har størst betydning for behandlingsresultatet. Lipidløseligheten er av vesentlig betydning for at et antibiotikum skal gå over i spinalvæsken. Høy lipidløselighet er imidlertid ikke noen garanti for høye konsentrasjoner. Et typisk eksempel på dette er fucidinsyre, som er en meget lipofil substans, men som likevel ikke passerer blod/cerebrospinalvæskebarrieren (3).

Et stoffs lipidløselighet bestemmes blant annet av i hvilken grad det er ionisert. Den ikke-ioniserte formen av molekylet har størst lipidløselighet og følgelig også størst evne til å gå over i cerebrospinalvæsken. Dette er én av flere årsaker til at relativt sure antibiotika, som f.eks. benzylpenicillin, ampicillin, carbenicillin og cefalotin, normalt penetrerer dårlig. Graden av dissosiasjon vil variere med pH. H⁺-ionekonsentrasjonen i blod og spinalvæske vil derfor i noen grad påvirke penetrasjonen. Det er vist på dyr at man kan bedre penetrasjonen for antibiotika med lav dissosiasjonskonstant ved å surgjøre cerebrospinalvæsken (4).

Høy grad av ionisering synes også å hemme penetrasjonen uavhengig av lipidløseligheten. Best penetrasjon ser man således for stoffer med kombinasjonen av høy lipidløselighet og liten dissosiasjon ved fysiologisk pH. Eksempler på slike stoff er kloramfenikol, trimetoprim og flucytosin.

Graden av proteinbinding er også av betydning (5). Særlig ved proteinbinding i serum på over 80 % nedsettes penetrasjonen betydelig. Antibiotika som er proteinbundet, penetrerer ikke til cerebrospinalvæsken på grunn av proteinmolekylets størrelse og overflate-ladninger (6, 8). Størrelsen og strukturen på antibiotikum-molekylet er av avgjørende betydning for penetrasjonen. Man mener at dette er en av årsakene til at aminoglykosidene går så dårlig over i cerebrospinalvæsken.

Aktive transportmekanismer har vært postulert i transporten av antibiotika over plexus chorioideus (8). Dyreeksperimentelle studier har bekreftet at slike mekanismer kan gjøre seg gjel-

dene blant annet for benzylpenicillin (9).

Betennelsesforandringer i meningen øker penetrasjonen særlig av penicilliner og cefalosporiner. Steroider synes i eksperimentelle studier å reversere denne effekten, slik at barrieren normaliseres (10).

Enkelte har funnet positive korrelasjoner mellom antibiotikakonsentrasjonen og celletallet og proteinkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken (11). Effekten av infeksjonen på blod/cerebrospinalvæskebarrieren avhenger i dyreforsøk også av hvilken type bakterier som forårsaker meningitten. Ved eksperimentell meningitt hos kanin er det vist at streptokokkinfeksjoner gir høyere antibiotikakonsentrasjoner i cerebrospinalvæsken enn stafylokokkinfeksjoner. Det er også vist at forholdet mellom antibiotikakonsentrasjonen i cerebrospinalvæske og i serum faller med økende serumkonsentrasjoner (12). Konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken faller etter hvert som meningen normaliseres i forløpet av en meningitt. Etter 7 døgns behandling ved pneumokokkmeningitt (13) finner man de samme konsentrasjoner av penicilliner og cefalosporiner som hos friske dyr i kontrollgruppen.

Penetrasjon til cerebrospinalvæsken ved normale meninger er god for kloramfenikol, trimetoprim, metronidazol og tinidazol samt for sulfonamider med lav proteinbinding. Rifampicin, etambutol og doxycyklin har også en brukbar, om enn ikke god, penetrasjon.

Toppkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken kommer 2-4 timer etter parenteral tilførsel. Halveringstiden er gjennomgående lengre i cerebrospinalvæsken enn i serum. Stoffer som etylalkohol, probenecid og høye doser adrenalin kan øke konsentrasjonen av enkelte antibiotika i cerebrospinalvæsken (14).

Eliminasjonen av antibiotika fra cerebrospinalvæsken

Når antibiotika kommer over i spinalvæsken, vil de følge spinalvæskestrømmen fra ventrikkel-systemet via cisternene til subarachnoidalrommet. Det produseres normalt ca. 600 ml spinalvæske i døgnet. Produksjonen er en aktiv prosess, som kan hemmes av acetazolamid. Reabsorpsjonen skjer normalt etter at spinalvæsken har forlatt ventrikkel-systemet, fra arachnoide villi og fra vener lokalisert omkring spinalrøttens avgang. Subarachnoidalrommet inneholder normalt ca. 150 ml væske. Konsentrasjonen av antibiotika forskjellige steder i subarachnoidalrom-

met kan variere betydelig. Etter en parenteral enkelt-dose finner man betydelig høyere konsentrasjoner i ventrikel-systemet enn det man finner ved lumbal spinalpunksjon. Skal man få terapeutiske konsentrasjoner av antibiotika i ventriklene etter lumbal injeksjon, må man injisere opptil 25% av det totale spinalvæskeløp.

Det er vist både *in vivo* og *in vitro* at det foregår en aktiv transport av svake syrer, inkludert penicilliner, ut av cerebrospinalvæsken i plexus chorioideus (15, 16). Denne transporten kan hemmes av probenecid (17). *In vivo* øker probenecid penicillinkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken utover det som skyldes den økte serumkonsentrasjonen. Plexus chorioideus er således et meget aktivt organ, som er blitt sammenlignet med nyretubuli (18). Betennelsesforandringer i meningen resulterer i nedsatt transportkapasitet i plexus chorioideus og følgelig til høyere antibiotikakonsentrasjon i cerebrospinalvæsken. Svake syrer som f.eks. salicylater hemmer også transporten av penicillin ut av cerebrospinalvæsken. Det synes også som om benzylpenicillin, ampicillin, carbenicillin og enkelte cefalosporiner konkurrerer om de samme transportmekanismene ut av cerebrospinalvæsken. Hvor viktige disse transportmekanismene er kvantitativt for det enkelte antibiotikum, vet man ikke, men det er mulig at enkelte antibiotika blir transportert så raskt ut av cerebrospinalvæsken at de av den grunn ikke oppnår høye konsentrasjoner. Ved betennelsesforandringer kan det tenkes at transporten ut blokkeres, slik at konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken stiger. Det er uvisst om dette er den viktigste mekanismen bak de økte konsentrasjonene ved meningitt eller om det skyldes andre ting som f.eks. direkte lekkasje, senkning av pH eller økt proteinbinding i spinalvæsken. Sannsynligvis dreier det seg om en kombinasjon av flere årsaker (16).

Overgangen av antibiotika til hjernen

Overgangen av antibiotika fra hjernens kapillærer til hjernevev og eventuelle abscesser går over den såkalte blod/hjernebarrieren. Denne er vanskeligere å passere for de fleste antibiotika enn blod/cerebrospinalvæskebarrieren. Av de vanligst brukte antibiotika er det bare kloramfenikol, metronidazol og isoniazid som gir terapeutiske konsentrasjoner intracerebralt. Det er målt opptil 9 ganger høyere konsentrasjoner av kloramfenikol i hjernebiopsier enn i serum (19). Trimetoprim og sulfame-

toxazol, som penetrerer godt til cerebrospinalvæsken, synes ikke å penetrere til hjernevev – iallfall ikke hos aper (20). Benzylpenicillin og cefaloridin penetrerer også langt dårligere til hjernevev enn til cerebrospinalvæske (19, 21). Ellers foreligger få data for antibiotikakonsentrasjoner i hjernevev og abscesser. Lipidløselighet synes imidlertid å være av enda større betydning for hjernekonsentrasjonene enn for konsentrasjonene i cerebrospinalvæsken.

Valg av antibiotika ved infeksjoner i sentralnervesystemet

I tabell 1 er det gitt en anbefaling for valg av antibiotikum ved infeksjoner i sentralnervesystemet. Den konvensjonelle trippelbehandlingen ved meningitt av ukjent årsak er erstattet av en «duplo»-behandling. Dette er mest fordi sulfonamidresistente meningokokker nå fullstendig dominerer i Norge. Monoterapi med benzylpenicillin og kloramfenikol gir erfaringsmessig utmerket resultat ved henholdsvis meningokokkmeningitt og hemophilusmeningitt. Sulfonamidene er beholdt som et mulig supplement til ben-

zylpenicillin ved pneumokokkmeningitt, som er den alvorligste av de tre vanligste meningittformene, med en betydelig frekvens av sekveler og relativt høy mortalitet. Med sin gode penetrasjon til cerebrospinalvæsken kan sulfonamidene tenkes å ha en viss effekt sent i forløpet, når ikke benzylpenicillin penetrerer tilstrekkelig lenger. Ampicillin anbefales ikke som eneste preparat ved meningitt av ukjent årsak, pga. økende frekvens av penicillinaseproduserende *Hæmophilus influenzae*, og pga. at det gir mer usikre konsentrasjoner i cerebrospinalvæsken enn kloramfenikol.

Ved stafylokokkmeningitt må valget av antibiotikum avhenge av sensitivtetsbestemmelsen. Ved følsomhet for benzylpenicillin eller kloramfenikol er begge disse preparater brukbare. Hvis stammen er resistent mot disse, er clindamycin eller vancomycin aktuelle alternativer. Enkelte nyere cefalosporiner og muligens meticillin kan også brukes ved vanskelige resistensforhold. Cloxacillinene bør ikke brukes pga. sin høye proteinbinding i serum.

Også ved meningitter forårsaket av enterobakterier må valget av antibioti-

Tabell 1 Anbefalt antibiotikavalg ved infeksjoner i sentralnervesystemet

Sykdom	Infeksiøst agens	Antibiotikum
<i>Meningitt</i>	Ukjent	Benzylpenicillin (Megadoser)
		+ Kloramfenikol
	Meningokokker	Benzylpenicillin ¹ (Megadoser)
	Pneumokokker	Benzylpenicillin ¹ (Megadoser)
		+ evt. Sulfaisodimidin
	Hæmofilus influenzae	Kloramfenikol
	Stafylokokker	Se tekst
	Enterobakterier	Trimetoprim/ Sulfametoxazol i.v.
	(E. coli, Klebsiella, Proteus)	evt. Ampicillin
	Pseudomonas	evt. Kloramfenikol
<i>Neonatal meningitt</i>	Listeria monocytogenes	Carbenicillin Tobramycin/ Gentamycin evt. lok.beh.
	Mycobacterium tuberculosis	Ampicillin
		Isoniacid
		Rifampicin
<i>Hjerneabscess</i>	Sopp	+ evt. Streptomycin initialt
		+ Flucytosin
<i>Neonatal meningitt</i>	Enterobakterier, Streptokokker gr. B etc.	Amfotericin B
		+ Ampicillin
<i>Hjerneabscess</i>	Anaerobe arter	Gentamycin/Tobramycin
	Blandingsinfeksjoner	etc.
		Kloramfenikol og/eller Metronidazol

¹Ved penicillinallergi kan benzylpenicillin erstattes med kloramfenikol

kum justeres etter resistensmønsteret. Aminoglykosider gir så dårlige konsentrasjoner i cerebrospinalvæsken etter spedbarnstadiet at de neppe har noen plass i behandlingen av meningitt etter denne alderen. Trimetoprim-sulfametoxazol til intravenøst bruk er ikke registrert, men kan fås på registreringsfritagelse.

Ved neonatale meningitter og pseudomonasmeningitter må man av og til ty til intraventrikulære eller intrathekale injeksjoner av antibiotika. Denne administrasjonsformen er ikke indisert ved andre former for meningitt.

Ved soppmeningitt er amfotericin B tatt med trass i sin dårlige penetrasjonsevne. Dette skyldes at preparatet virker synergistisk med flucytosin også i subterapeutiske konsentrasjoner. Klinisk erfaring tyder på at preparatet har en berettigelse på denne indikasjonen (20, 22).

Effekten av kortikosteroider på bakterielle meningitter utenom de tuberkuløse er ikke dokumentert. Derimot er det vist at steroider kan hemme overgangen av antibiotika til cerebrospinalvæsken ved meningitt. Man bør derfor være varsom med bruken av steroider på denne indikasjonen.

All systemisk antibiotikaterapi bør administreres intravenøst. Eventuelle farmakologiske manipulasjoner med probenecid eller kombinasjoner av antibiotika for å øke konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken kan komme på tale ved spesielt behandlingsrefraktære meningitter. Dette forutsetter imidlertid at man utelukker at det finnes sanerbare parameningeale foci som vedlikeholder meningitten.

Bakterielle infeksjoner og soppinfeksjoner i sentralnervesystemet er livstruende tilstander med til dels meget høy mortalitet og frekvens av neurologiske sekveler. Det er derfor vesentlig at man prøver å optimalisere sitt antimikrobielle regime for å oppnå adekvate konsentrasjoner i infeksjonsfokus og derigjennom et best mulig klinisk resultat.

Jan Sander

Litteratur

1. J Antimicrob Chemother 1978, 4, 203-227.
2. Scand J Inf Dis 1978, 14 (suppl), 296-309.
3. Lancet 1962 (1), 928-931.
4. J Pharm Exp Ther 1959, 125, 185-193.
5. J Lab Clin Med 1965, 65, 406-415.
6. Antib Med Clin Ther 1959, 6, 32-40.
7. Garrod, L.P. & O'Grady, F.: Antibiotic and Chemotherapy. Livingstone, Edinburgh 1971, 17-22.
8. Arch Neurol 1966, 15, 113-124.

9. Acta Pathol Microbiol Scand 1962, 56, 435-450.

10. Davson, H. & Smith, H. V.: Discussion on the penetration of drugs into the cerebrospinal fluid. Proc 9th Int Congr Chemother 1975, 4, 61-71.

11. J Pediat 1966, 69, 343-353.

12. Postgrad Med J 1964, 40 (suppl), 22-29.

13. J Lab Clin Med 1969, 73, 535-543.

14. J Indian Med Ass 1977, 68, 182-185.

15. J Pharm Sci 1969, 58, 1106-1109.

16. J Clin Invest 1974, 54, 316-325.

17. J Pharmacol Exp Ther 1974, 188, 55-65.

18. Fed Proc 1974, 33, 2064-2069.

19. J Neurosurg 1965, 31, 406-415.

20. J Pediat 1976, 89, 1017-1021.

21. Postgrad Med J 1967, 43 (suppl), 146-147.

22. J Antimicrob Chemother 1976, 2, 239-243.

Prostaglandinsyntesehemmere og nyrefunksjon

Brørs skrev i 1980 i «Terapispalten» i «Tidsskriftet» (1) om Ikke-steroid antiinflammatoriske midlers virkning på nyrefunksjonen. Det er vist at disse midlene påvirker nyrefunksjonen hos friske mennesker og gir redusert natriumutskillelse, redusert reninaktivitet og nedsatt aldosteronkonsentrasjon i plasma. Flere av de forfatterne Brørs siterer, har foreslått at hemning av prostaglandinsyntesen kan være årsaken.

Det skal her refereres ytterligere 2 arbeider (2, 3) som belyser effekten av prostaglandinsyntesehemmere på nyrefunksjonen. Findling og medarbeidere (2) beskriver tre pasienter (2 kvinner - 59 og 66 år - og 1 mann - 86 år) som utviklet hyperkalemi og nyresvikt under indometacinbehandling. Alle tre ble behandlet med indometacin for akutt anfall av urinsyregikt. To av pasientene hadde litt forhøyede kreatinverdier på forhånd (1,7 og 1,8 mg/100 ml tilsvarende 150 og 159 $\mu\text{mol/l}$). Indometacindoseringen var enten 25 mg (1 pasient) eller 50 mg (2 pasienter) 4 ganger daglig. I løpet av 8-12 dager fikk alle 3 hyperkalemi og redusert nyrefunksjon, serumkalium: 6,2 - 6,3 - 6,8 mmol/l, plasmakreatinin: 4,1 - 3,3 - 1,8 mg/100 ml (362 - 292 - 159 $\mu\text{mol/l}$) og karbamidnitrogen i blodet (BUN): 66 - 83 - 39 mg/100 ml (11 - 14 - 6,5 mmol/l). Indometacin ble seponert, hyperkalemien behandlet, og alle 3 pasientene kom seg relativt raskt.

Findling og medarbeidere hevder at indometacinindusert hyperkalemi og redusert nyrefunksjon kan være mer vanlig enn tidligere antatt. Forfatterne mener at pasienter med nyrelidelser, diabetes og akutt urinsyregikt med hyperurikemi kan være spesielt utsatt for disse potensielt alvorlige komplikasjonene.

Hverken konsentrasjonen av prostaglandiner i urinen eller renin/aldosteronnivået i blodet ble bestemt under de forhold som er omtalt foran, men ved en senere undersøkelse ble det vist at én av pasientene, til tross for en diet med lavt natriuminnhold, hadde lav plasmareninaktivitet og lave 24-timers urinaldosteronverdier (2). Serumaldosteronnivået økte heller ikke ved kortikotropinstimulering. Forfatterne konkluderer med at indometacinbehandling førte til at denne pasientens hyporeninemiske hypoaldosteronisme slo ut i full blomst. Norby og medarbeidere (4) har tidligere vist at en defekt renal prostaglandinsyntese antagelig spiller en viktig rolle i patogenesen for denne tilstanden.

Brooks og medarbeidere (3) omtaler to undersøkelser de har gjort med henblikk på effekten av acetylsalicylsyre på reninaktiviteten hos friske, frivillige forsøkspersoner. Forsøkspersonene tok 3,9 g acetylsalicylsyre pr. dag i henholdsvis 5 uker (9 personer) og i 2 uker (6 personer). Reninaktiviteten sank fra rundt 2,5 ng/ml/time til 1-1,4 ng/ml/time. Etter seponering av acetylsalicylsyre økte plasmareninnivået til vel det dobbelte av utgangsverdien. I den ene undersøkelsen så man en liten økning i serumkalium fra gjennomsnittlig 3,7 til gjennomsnittlig 4,2 mmol/l. Serumkreatinin økte i initialfasen, men sank igjen under fortsatt acetylsalicylsyrebehandling. Dette reflekterer en tilsvarende initial reduksjon og normalisering av kreatininclearance. Forfatterne kunne ikke registrere noen endring i blodtrykk eller kroppsvikt under acetylsalicylsyrebehandling eller etter seponeringen, som man kanskje kunne vente med slike svingninger i reninkonsentrasjonen.

Det er vel rimelig å tro at det først og fremst er hos pasienter med nyresykdom at prostaglandinsyntesehemmeres virkning på nyrefunksjonen kan utløse nyresvikt.

Anne Marie Vennerød

Litteratur

1. Tidsskr Nor Lægeforen 1980, 100, 1102.
2. JAMA 1980, 244, 1127-1128.
3. N Engl J Med 1980, 303, 562-564.
4. Lancet 1980 (2), 1118-1122.

Tidsskr Nor Lægeforen nr. 6, 1981, 101