

Antibiotikaforbruk og endringer i *Escherichia coli* resistensmønster

I Troms og Finnmark ble i perioden 1973–1980 prevalensen av nitrofurantoin- og sulfonamidresistente stammer av *Escherichia coli* isolert fra urin, undersøkt og sammenlignet med forbruket av medikamentene. Vi fant i denne perioden en signifikant nedgang i sulfonamidresistens hos *E coli* isolert fra sykehuspasienter så vel som fra pasienter i almenpraksis. Denne nedgangen kunne korreleres til en samtidig nedgang i forbruket av sulfonamider. Det ble også observert en signifikant økning i antall *E coli*-stammer resistente mot nitrofurantoin, men det kunne ikke påvises noen klar sammenheng med endringer i forbruket av nitrofurantoin. I 1978 registrerte vi den høyeste prevalensen av nitrofurantoinresistens hos *E*

Bjørn-Erik Kristiansen
Lars Vorland

Mikrobiologisk avdeling

Kirsten Myhr
Farmasøytisk avdeling

9012 Regionsykehuset i Tromsø

Odd Aalen

Institutt for matematiske realfag
Universitetet i Tromsø
9001 Tromsø

coli. Hele 32 % av stammene fra sykehuspasienter og 26 % av stammene fra almenpraksis var da resistente. En så høy prevalens av nitrofurantoinresistens

som synes å være i utvikling, og den forholdsvis høye grad av sulfonamidresistens som finnes, er behovet for et alternativt førstehåndsmiddel aktuelt. Både ampicillin, cefalosporiner, trimetoprim-sulfametoxazol og nalidixinsyre har god antibakteriell effekt overfor aktuelle bakteriestammer (tab 2 og 3). De tre førstnevnte preparater er imidlertid alle bredspektrede med uheldige virkninger på normalfloraen. Nalidixinsyre er derimot smalspektret, og utviklingen av resistens har vært angitt å representere et lite problem (10). På den annen side er nalidixinsyre forholdsvis kostbart og har ingen effekt på Gram-positive bakterier. De Gram-negative bakterier utgjør imidlertid 84 % og 94 % av alle isolatene henholdsvis i sykehus og i almenpraksis (tab 1). Av disse vil henholdsvis 90 % og 98 % være følsomme for nalidixinsyre. Vi mener derfor at både den behandlende lege og pasienten selv vil ha stor nytte av at det lages et Gram-preparat fra urinsedimentet. Ved funn av Gram-negative bakterier som årsak til en ukomplisert urinveisinfeksjon, vil nalidixinsyre være et sikkert middel med høy grad av terapeutisk effektivitet og lav frekvens av bivirkninger (10).

Litteratur

1. Digranes A, Bernhardsen S. Urinveispatogene bakterier fra sykehus og almenpraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1978; 98: 156–8.
2. Robertson MH. A 6-year survey of

resistance patterns of urinary tract pathogens in general practice. Postgrad Med J 1971; 47: 111–5.

3. Lassen J. Biokjemisk hurtigidentifikasjon av tarmbakterier («Trerørsmetoden»). In: Omland T, Ørstavik I, eds. Mikrobiologisk snøggdiagnostikk. Oslo: SIFF og Forsvarets mikrobiologiske laboratorium, 1980: 118–25.

4. Buchanan RE, Gibbons NE, eds. Bergey's Manual of determine Bacteriology. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1974.

5. Hovig B, Melby K. Species distribution and antibiotic sensitivity pattern of urinary tract bacteria in hospitalized patients in Norway. NIPH Ann 1981; 4: 9–17.

6. Gruneberg RN. The choice of treatment for urinary tract infection according to the sensitivities of the causative organisms. Adv Antimicrob Antineopl Chemother 1972; 1: 749–50.

7. Bush IM, Metzger WI, Garlowski I, Bush RB, Abelin RJ, Sadoughi N. Urinary tract infection and antibacterial susceptibility pattern. J Urol 1974; 3: 697–700.

8. Kristiansen BE, Vorland L, Wågen K, Aalen O. Antibiotikaforbruk og endringer i *Escherichia coli* resistensmønster. Tidsskr Nor Lægeforen 1983; 103: 1686–8.

9. Sparling PF. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Med Clin North Am 1972; 56: 1133–44.

10. Cederberg Å, Denneberg T, Ekberg M, Juhlin I. Nalidixic acid in urinary tract infections with particular reference to the emergence of resistance. Scand J Infect Dis 1974; 6: 259–64. ●

hos *E coli* har tidligere ikke vært rapportert fra almenpraksis eller sykehus.

Antibiotika og kjemoterapeutika anvendt ved urinveisinfeksjoner utgjør en relativt stor del av vårt samlede forbruk av antimikrobielle midler. Behandling av urinveisinfeksjoner bidrar derfor til et sterkere økologisk press på vår bakterieflora og til en økning i frekvensen av terapieresistente stammer. Valg av antimikrobielle midler varierer fra sted til sted. Også innen samme region vil det gradvis skje endringer i antibiotikabruken med påfølgende endringer i bakteriefloraens resistensforhold. *E coli* er den hyppigste årsak til urinveisinfeksjoner både i sykehus og i almenpraksis (1, 2). Det er derfor spesielt viktig at lokale særtrekk vedrørende bakterienes følsomhet overfor antimikrobielle midler er kjent for den behandlende lege. På denne bakgrunn fulgte vi i perioden 1973–1980 resistensutviklingen mot sulfonamider og nitrofurantoin hos urinveisolater av *E coli* og sammenlignet den med forbruket av disse midler i vår region.

Materiale og metoder

Undersøkelsen omfatter *Escherichia coli*-isolater fra pasienter med signifikant bakteriuri i tidsrommet 1973–1980. Som signifikant bakteriuri ble regnet renkultur av $\geq 100\,000$ bakterier/ml urin, og enhver bakterievekst i urin tatt ved blærepunksjon eller ved hjelp av kateter eller cystoskop. Materialets gruppe 1 omfatter alle slike isolater fra pasienter ved Regionsykehuset i Tromsø i månedene januar, mars, juli og oktober. Gruppe 2 omfatter tilsvarende isolater fra ikke-hospitaliserte pasienter i Troms og Finnmark i to uker av hver av de angitte måneder. Materialet for 1979 er hentet fra en tidligere undersøkelse (1) der registreringsperioden var utvidet. Bakteriedyrkning og identifikasjon skjedde ifølge konvensjonell metodikk. Resistensbestemmelse ble utført med lappemetoden (AB Biodisk, Stockholm). Laboratoriemetodene ble ikke forandret i undersøkelsesperioden. Bakterienes følsomhet overfor sulfonamider ble inndelt i fire grupper som vanlig. Bakterier tilhørende gruppene 1–3 ble registrert som sulfonamidfølsomme. For nitrofurantoin gjelder bare følsomhetsgruppene «følsom» og «resistent».

Fra Norsk Medisinaldepot i Oslo ble det innhentet opplysninger angående forbruk av sulfonamider og nitrofurantoin i Troms og Finnmark for årene 1973–1980. Til sulfonamidgruppen ble både kort-, middels, og langtidsvirkende sulfonamider, samt sulfonamid kombinert med trimetoprim (trimisulfa) medregnet.

For statistisk evaluering av resultatene benyttet vi korrelasjonskoeffisienter og standardtest for homogenitet (3).

Resultater

Tabellene 1 og 2 viser *E. coli*'s følsomhet for sulfonamid i hvert av årene 1973–1980. En stadig større del av isolatene befinner seg i gruppe 1, og en stadig mindre del i gruppe 4. Bakteriestammer i følsomhetsgruppe 3 utgjør kun en liten del av det totale antall *E. coli*-stammer.

I tabell 3 fremgår den prosentvise fordelingen av sulfonamidresistente *E. coli*-stammer isolert fra Regionsykehuset i Tromsø og i almenpraksis sammenlignet med sulfonamidforbruket i perioden 1973–1980. Andelen av resistente stammer sank samtidig med en reduksjon i sulfonamidforbruket. Den såkalte standardtest for homogenitet viser at denne nedgangen sannsynligvis er reell og ikke beror på tilfeldige variasjoner ($p < 0,001$). Både i sykehus og i almenpraksis skjedde i perioden 1973–1978 en markert økning i frekvensen av nitrofurantoinresistente *E. coli*-stammer (tab 4). I perioden 1978–1980 avtok denne frekvensen noe. Totalvariasjonen over perioden 1973–1980 er klart signifikant ($p < 0,02$) både for sykehus og almenpraksis. Når det gjelder sammenhengen mellom forbruk og resistens for nitrofurantoin, er bildet noe mer uklart. For sykehusets vedkommende gikk økningen i resistens i noen grad parallelt

Tabell 1 Fordelingen av *E. coli*-stammer fra sykehus med hensyn til sulfonamidfølsomhet i perioden 1973–1980

År	Følsom		Moderat følsom		Lite følsom		Resistent	
	Antall	Prosent	Antall	Prosent	Antall	Prosent	Antall	Prosent
1973	31	26	22	19	16	14	49	41
1974	24	26	44	48	7	8	17	18
1975	30	28	41	38	9	8	28	26
1976	37	28	68	51	7	5	22	16
1977	31	26	60	51	9	7	18	15
1978	38	28	68	51	6	4	22	16
1979	56	41	51	37	14	10	21	15
1980	60	47	38	30	10	8	20	16

Tabell 2 Fordelingen av *E. coli*-stammer fra distrikt med hensyn til sulfonamidfølsomhet i perioden 1973–1980

År	Følsom		Moderat følsom		Lite følsom		Resistent	
	Antall	Prosent	Antall	Prosent	Antall	Prosent	Antall	Prosent
1973	29	13	97	43	39	17	63	27
1974	69	33	88	43	10	5	39	19
1975	53	21	136	53	17	6	52	20
1976	66	25	142	53	13	5	46	17
1977	85	29	150	51	17	6	40	14
1978	72	28	132	51	10	4	45	17
1979	418	47	310	35	25	3	130	15
1980	301	47	225	35	14	2	96	15

med en økning i forbruk. For materialet fra almenpraksis var dette ikke tilfelle. Forbruket av nitrofurantoin har fra 1974 en svakt fallende tendens og kan ikke på noen måte forklare den drastiske økningen i resistens med topp i 1978.

Diskusjon

Det er vel dokumentert at sulfonamidbehandling ofte medfører seleksjon av sulfonamidresistente *E. coli*-stammer i vagina og tarm (4). Denne resistensen er vanligvis plasmid-(R-faktor)mediert (5), men kan være kromosombundet.

Om det selektive mikrobielle press oppheves, vil de fleste bakterier med R-faktorer etter hvert erstattes av stammer uten slike R-faktorer. Redusert sulfonamidbruk vil derfor oftest følges av et fall i frekvensen av sulfonamidresistens hos *E. coli*. I vårt eget materiale viser isolatene fra sykehus så vel som fra distriktet en statistisk sikker korrelasjon mellom det reduserte sulfonamidforbruket og nedgangen i andelen sulfonamidresistente *E. coli*-stammer. Vi har i vår sammenligning mellom sulfonamidresistens og sulfonamidforbruk slått sammen følsomhetsgruppene 1–3

Tabell 3 Sulfonamidforbruket og -resistens 1973–1980

År	Sykehus					Almenpraksis				
	Forbruk	Antall resistente stammer	Totalt antall stammer	Prosent resistente stammer (q)	Standard avvik av q	Forbruk	Antall resistente stammer	Totalt antall stammer	Prosent resistente stammer (q)	Standard avvik av q
1973	79,7	49	118	41,5	4,5	4,20	63	228	27,6	3,0
1974	78,1	17	92	18,5	4,0	3,71	39	206	18,9	2,7
1975	68,8	28	108	25,9	4,2	3,18	52	258	20,2	2,5
1976	56,4	22	134	16,4	3,1	2,95	46	267	17,3	2,3
1977	51,4	18	118	15,3	3,3	2,81	40	292	13,7	2,0
1978	55,5	22	134	16,4	3,2	2,58	45	259	17,4	2,4
1979	51,5	21	137	15,3	3,1	2,36	130	883	14,7	1,2
1980	45,6	20	128	15,6	3,1	2,13	96	636	15,1	1,4

Det årlige forbruk av sulfonamider er her vist som antall døgndoser pr. 1 000 innliggende pasienter pr. døgn for sykehus, og som antall døgndoser pr. 1 000 innbyggere pr. døgn for almenpraksis. Videre fremgår antall resistente stammer registrert hvert år av totalt antall undersøkte stammer, prosent resistente stammer og standard avvik for prosenttallene

Tabell 4 Nitrofurantoinforbruk og -resistens 1973-1980

År	Sykehus					Almenpraksis				
	Forbruk	Antall resistente stammer	Totalt antall stammer	Prosent resistente stammer (q)	Standard avvik av q	Forbruk	Antall resistente stammer	Totalt antall stammer	Prosent resistente stammer (q)	Standard avvik av q
1973	10,5	9	118	7,6	2,4	1,18	5	228	2,2	1,0
1974	12,1	8	92	8,7	2,9	1,53	2	206	1,0	0,7
1975	13,6	13	108	12,0	3,1	1,48	9	258	3,5	1,1
1976	16,5	28	134	20,9	3,5	1,40	52	267	19,5	2,4
1977	19,0	32	118	27,1	4,1	1,38	50	292	17,1	2,2
1978	20,7	44	134	32,8	4,1	1,31	68	259	26,3	2,7
1979	22,9	33	137	24,1	3,7	1,21	187	883	21,2	1,4
1980	19,1	19	128	14,8	3,2	1,34	81	636	12,7	1,3

Det årlige forbruk av nitrofurantoin er vist som antall døgndoser pr. 1 000 inneliggende pasienter pr. døgn for sykehus, og som antall døgndoser pr. 1 000 innbygger pr. døgn for almenpraksis. Videre fremgår antall resistente stammer registrert hvert år av totalt antall undersøkte stammer, prosent resistente stammer og standard avvik for prosenttallene

i en «følsom» gruppe. Det er derfor en mulighet for at den markerte økningen vi fant i *E. coli* sulfonamidfølsomhet, ikke var reell. Minimale endringer i populasjonens følsomhetsmønster kunne ha gitt en nedgang i antall stammer i gruppe 4 og en tilsvarende økning i gruppe 3, Tabell 1 og 2 viser imidlertid at dette ikke er tilfelle, idet antall stammer i gruppe 3 hele tiden er svært lavt. Den observerte økning i sulfonamidfølsomhet hos *E. coli* må derfor skyldes mer markerte endringer i populasjonens resistensmønster.

Vi har funnet en signifikant økning i nitrofurantoinresistens hos *E. coli* fra 1973 til 1980 både i sykehus og i almenpraksis ($p < 0,001$). Resistensbestemmelse av nitrofurantoin kan imidlertid være beheftet med visse feilkilder. For det første har det rådet en viss usikkerhet når det gjelder fastsettelse av grensen mellom «følsom» og «resistent». Frem til 1970 ble bakteriestammer med en MIC-verdi av nitrofurantoin på 64 µg/ml eller mer regnet som resistente, men grensen har senere vært satt ned til 32 µg/ml. Med en grenseverdi på 64 µg/ml ville flere stammer bli gruppert som nitrofurantoinfølsomme. En grenseverdi på 32 µg/ml tilsvarer en hemningssone på 16 mm på resistensskålene. Vi har tidligere vist at de aller fleste stammer har en hemningssone på 16-18 mm, dvs. svært nær grenseverdien (1). Unøyaktigheter i avlesningen eller i metodikken ellers vil derfor lett kunne gi feilaktige resultater. Samme undersøkelse viste imidlertid at avlesningsfeil syntes å spille en svært liten rolle. Dessuten gjennomgår vår undersøkelsesmetode en stadig kvalitetskontroll ved undersøkelse av standardstammer med kjent følsomhet. De lappene som i undersøkelsen ble brukt til resistensbestemmelse, inneholdt 30 µg nitrofurantoin.

Det har vært holdepunkter for at et slikt lavt innhold av nitrofurantoin har kunnet gi unøyaktige resultater (Information services, AB Biodisk), og fra 1981 har derfor fabrikannten gått over til å produsere lapper med 100 µg nitrofurantoin. Likevel mener vi at de *endringer* vi har observert i nitrofurantoinresistens hos *E. coli* fra 1973 til 1980, er reelle, og at de ikke bare kan forklares med avlesnings- eller metodefeil.

Imidlertid er det mer problematisk å påvise en sammenheng mellom forbruk og resistensutvikling for nitrofurantoin vedkommende enn for sulfonamid. Resistenssegenskapen mot nitrofurantoin er kromosomt bundet og overføres således ikke med R-faktorer. Nitrofurantoin absorberes meget effektivt fra tynntarmen og utskilles raskt via nyrene. Midlet påvirker derfor i lav grad normalfloraen i tarm og vagina (6). Det er videre vist at de fleste urinveispatogene bakterier har sitt opphav i pasientens egen tarmflora. Man vil derfor ikke forvente at nitrofurantoinforbruket i en befolkning i nevneverdig grad vil influere på frekvensen av nitrofurantoinresistente urinveispatogener. Vårt materiale synes således å bekrefte at resistensutviklingen mot nitrofurantoin ikke følger samme lover som resistensutviklingen mot sulfonamider. Vi kan imidlertid ikke forklare de epidemiologiske forhold som ligger til grunn for den observerte økning i nitrofurantoinresistensen. Ettersom vi i vårt materiale har påvist en høyere frekvens av resistens mot dette midlet enn hva som var rapportert i tidligere undersøkelser (2, 4, 7), vil en prospektiv oppfølging av resistensutviklingen mot nitrofurantoin i vår region være av betydelig interesse.

Denne undersøkelsen illustrerer nyt-

ten av at de mikrobiologiske laboratorier nøye overvåker de viktigste patogene bakteriers resistensforhold overfor antimikrobielle midler. Informasjon om de rådende resistensforhold bør fra tid til annen sendes ut til de behandlende leger i laboratorienes respektive nedslagsfelt. Enhver praktiserende lege bør holde seg å jour med denne viten, slik at valget av antimikrobielle midler blir så rasjonelt som mulig.

Litteratur

- Kristiansen BE. Urinveispatogene bakterier. Frekvens og resistensforhold. Tidsskr Nor Lægeforen 1983; 103: 1684-6.
- Digranes A, Bernhardsen S. Urinveispatogene bakterier fra sykehus og almenpraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1978; 98: 156-8.
- Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods. Ames: Iowa State University Press 1973.
- Shaw EJ. Recent changes in bacterial resistance to antibiotics. Practitioner 1974; 213: 487-92.
- Møller JH, Bak AI, Bülow P, Christiansen C, Christiansen C, Stenderup A. Transferable and non-transferable drug in enteric bacteria from hospital and from general practice. Scand J Infect Dis 1976; 8: 112-6.
- Starney T, Condy M, Mihara G. Prophylactic efficacy of nitrofurantoin microcrystals and trimethoprim/sulfametoxazol in urinary infections. Engl J Med 1977; 296: 780-3.
- Gruneberg RN. The choice of treatment for urinary infections according to the sensitivity of the causative organisms. Adv Antimicrob Antineopl Chemother 1972; 1: 749-50.

Medikamentell terapi i praksis

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

Antibiotikaprofylakse mot bakteriell endokarditt

Det har i mange år vært anbefalt å gi antibiotika profylaktisk til pasienter med ulike former for hjertefeil i forbindelse med inngrep som medfører bakteriemi. Denne anbefaling baserer seg på rapporter om endokarditt oppstått etter f.eks. tanntrekking, og på diverse eksperimentelle undersøkelser. Det mangler imidlertid kontrollerte undersøkelser over effekten av antibiotikaprofylakse hos mennesker, og det må også ansees som lite sannsynlig at slike undersøkelser lar seg fremskaffe. I det følgende resymeres en del viktige forhold av interesse for vurdering av antibiotikaprofylakse for å forebygge endokarditt. På basis av et diskusjonsmøte ved Institutt for farmakoterapi er det også satt opp retningslinjer for slik profylakse.

Faktorer av sannsynlig betydning for utvikling av endokarditt

Bakteriefaktorer. Endokarditter hos pasienter med predisponerende hjertesykdom er for den vesentligste del fremkalt av forskjellige streptokokker (40–80 %) eller stafylokokker (10–40 %) (1). Blant streptokokkene er forskjellige alfa-hemolytiske typer årsak til de fleste endokarditter (30–40 %). En mindre del forårsakes av enterokokker og eventuelt pneumokokker (2). Selv om *Staphylococcus aureus* ofte kan gi endokarditt uten at pasienten har en kjent hjertesykdom på forhånd, antas opp til over halvparten av tilfellene å skyldes pre-eksisterende hjertesykdom, og ved koagulase-negative stafylokokker har antagelig alle pasientene hjertelidelse på forhånd (1–3).

Årsaken til at visse streptokokk- og stafylokokkstammer forårsaker de fleste endokardittene, antas å være disse bakterienes evne til å adherere til blodplater og fibrin (2).

Bakteriemi – Forbigående bakteriemi sees normalt under en rekke forskjellige forhold, og selv kraftig tygging kan gi bakteriemi med alfa-hemolytiske streptokokker (2). Endokarditt sees imidlertid spesielt i forbindelse med bestemte prosedyrer. Årsaken til dette antas å være at disse prosedyrer gir spesielt høy frekvens av og mer massiv bakteriemi. Prosedyrer som gir bakteriemi og antas å kunne medføre fare for endokardittutvikling, er satt opp i tabell 1. Vi har der skjønnsmessig delt prosedyrene i to risikogrupper. Andre prosedyrer som f.eks. pacemaker-innleggelse, hjertekateterisering og lignende gir, når de utføres under gode hygieniske forhold, neppe så stor bakteriemifare at de indiserer profylakse. Dette gjelder også normal fødsel, abortus provocatus, røntgenundersøkelse av colon og bronkoskopi. Felling av melketenner og vanlig konserverende tannbehandling medfører heller ikke så stor fare at profylakse bør gis, selv om det skulle bli litt blødning.

Bakterielle infeksjoner i hud og luftveier antas imidlertid å medføre en viss endokardittfare. De fleste luftveisinfeksjoner er virale. Ved mistanke om bakteriell infeksjon bør pasienten derfor undersøkes av lege og behandling/profylakse startes.

Hjertesykdom – endotelskade. En forutsetning for at det skal oppstå en bakteriell endokarditt er foruten bakterier med evne til å slå seg ned på hjerteklaffene, vanligvis også at pasienten på

forhånd har en hjertesykdom som disponerer for endokarditt. Det vesentligste er antagelig en endotelskade pga. turbulent blodstrøm (2). Pasienter med kardiale rør- og klaffproteser har en særlig stor endokardittfare med høy mortalitet (3). Tidligere gjennomgått endokarditt medfører økt risiko for nye episoder. En rekke av de medfødte hjertefeilene og de revmatiske klaffefeilene har en mer moderat endokardittrisiko, mens pasienter med arteriosklerotisk hjertefeil sjelden får endokarditt.

Endokardittfrekvens og profylakse. Bakteriell endokarditt er en sjelden sykdom. Den forekom ved knapt to av 10 000 innleggelser ved Barneklubben i Toronto (4). 98 % hadde medfødt hjertefeil før infeksjonen.

Endokardittrisikoen er beregnet til ett tilfelle pr. 500 pasientår (10–15 % risiko for en episode gjennom et livsløp på 70 år) ved ventrikel-septum-defekt og aortastenose. Ved Fallots tetrad, coarctatio aortae og persisterende ductus arteriosus angis risikoen til ett tilfelle pr. 250–300 pasientår (20–25 % sjans over 70 år) (5).

Det er viktig å huske på at fra endokarditten oppstår til diagnose stilles, går det vanligvis både uker og måneder, og dette gjør at det er meget vanskelig å utrede en sammenheng med forhold som gir bakteriemi.

I samlematerialer over endokarditt er det bare ca. 10 % – hos barn knapt 5 % (4) – som oppstår i nær relasjon til tannekstraksjon og større tannbehandling (6–8). En noe mindre del av endo-

Tabell 1 Prosedyrer som medfører bakteriemi og fare for utvikling av endokarditt

Stor endokardittfare	Moderat endokardittfare
Oral og faryngeal kirurgi	Andre tannlegeprosedyrer som gir blødning
Tannekstraksjon ¹	Transuretral prostatareseksjon
Periodontal kirurgi	Kateterisering og cystoskopi ved infiserte urinveier
Fjerning av tannsten subgingivalt ¹	Uretradilatasjon
Adenotomi	
Tonsillektomi	
Behandling av infisert pulpa	
Colon-, rectum- og galleveiskirurgi	
Utskraping ved infisert abort	
Andre operative inngrep på infisert vev	

¹Postboks 1065 Blindern, Oslo 3, tlf. 45 60 56

¹Hos pasienter med god oro-dental helsetilstand ansees endokardittfaren som moderat

kardittene er assosiert med urogenitale prosedyrer og urinveisinfeksjoner. Et sannsynlig utgangspunkt for infeksjon kan finnes i opptil 2/3 av tilfellene (6), men i mange materialer er et sannsynlig utgangspunkt bare funnet hos under halvparten av pasientene. Både indikasjonene for bruk av profylakse, valg av antibakterielle midler og doseringen av disse har variert mye. American Heart Association kom i 1977 med reviderte retningslinjer på bakgrunn av nyere eksperimentelle data (9). Disse retningslinjer var temmelig omfattende og har vakt adskillig diskusjon (10-12). De har spesielt vært kritisert fordi de for en stor del baserer seg på dyreforsøk, hvor bakteriemengden og de lesjoner som er produsert, antas å være adskillig større enn det som vanligvis er aktuelt hos mennesker. Undersøkelser over forskjellige regimers effekt på bakteriemifrekvensen i forbindelse med f.eks. tannekstraksjon må antas å være mer relevant (13). Systematisk registrering av oppståtte endokarditter viser også at endokarditt kan forekomme hos pasienter som synes å ha fått en adekvat profylakse. Det er også klart at tannbehandling og prosedyrer som gir til dels betydelig bakteriemi, ofte gjennomføres hos pasienter med hjertefeil uten profylakse og uten at de får endokarditt. På bakgrunn av de foran nevnte momenter er det klart at indikasjoner og retningslinjer for profylakse må baseres på skjønn, noe som er gjort ved utarbeidelse av de etterfølgende forslag.

Hvilke pasienter skal ha profylakse, og når?

På bakgrunn av at frekvensen av endokarditt synes relativt lav, til tross for at den anbefalte profylakse i mange tilfelle ikke gjennomføres, har vi funnet det rimelig å stramme noe inn på indikasjonene til profylakse i forhold til American Heart Associations siste retningslinjer (9). Faren for endokarditt varierer betydelig med typen av hjertesykdom, og i tabell 2 har vi forsøkt å dele pasientene opp i tre grupper etter sannsynlig fare for endokarditt.

Hos pasienter i gruppe A og B er endokarditttrisikoen større enn i normalbefolkningen, og det er hos disse at det vil være aktuelt med antibakteriell profylakse. Slik profylakse bør brukes ved prosedyrer som er assosiert med bakteriemi med bakterier som gir endokarditt (tab 1), og ved visse bakterielle infeksjoner. Hos pasienter i gruppe C er frekvensen av endokarditt meget liten og ofte ikke forskjellig fra normalbefolkningen, og det er her neppe indikasjon for antibakteriell profylakse.

Tabell 2 Endokardittisiko og profylakseregimer (jfr. tab. 3) ved ulike typer hjertefeil

A. <i>Stor endokardittfare. Høyrisikoregime¹</i>
Kardiale rør- og klaffepoteser
Tidligere endokarditt
B. <i>Moderat endokardittfare. Standardregime</i>
Alle medfødte hjertefeil som ikke står oppført under pkt. C
Opererte medfødte hjertefeil med restfeil
Opererte medfødte hjertefeil uten restfeil, første halvår etter operasjonen
Aorta- og mitralfeil (inkludert bicuspid aortaklaff)
Karproteser
C. <i>Liten eller ingen endokardittfare. Ingen profylakse</i>
Atrioseptumdefekt av sekundær type (isolert)
Valvulær pulmonalstenose (isolert) ²
Korrigert medfødt hjertefeil uten restfeil eller proteser
Coronar bypass-opererte
Pacemaker-pasienter

¹Ved moderat bakteriemifare kan man eventuelt også anvende peroralt standardregime - fortrinnsvis alternativ 2.

²Føres av enkelte (9) under pkt. B

Tabell 3 Endokardittprofylakse. Antibiotikavalg og dosering

Standardregimer¹

Alternativ 1 2 g fenoxymetylpenicillin peroralt 1 time før prosedyren, fulgt av ½ g × 3 i 1 døgn (Barn 40 mg/kg + 10 mg/kg × 3)

Alternativ 2 2-3 g amoxycillin peroralt ½-1 time før prosedyren, gjentatt én gang etter 4-6 timer (Barn 50 mg/kg × 2)

Alternativ 3 1 g erytromycin peroralt 1 time før prosedyren, fulgt av ½ g 3 ganger med 6 timers doseintervall (Barn 20 mg/kg - 10 mg/kg × 3)
Brukes ved penicillinallergi

Høyrisikoregime²

Alternativ 4 Benzylpenicillin 2 millioner U intramuskulært × 2-3 med 4 timers doseintervall fra ½ time før prosedyren (Barn 30 000 U/kg × 2-3) og gentamycin eller tobramycin 120 mg fulgt av 80 mg etter 6-8 timer (Barn 2 mg/kg × 1-2)

Alternativ 5 Vancomycin 1 g intravenøst 15-30 min før prosedyren og eventuelt gjentatt etter 5-8 timer (Barn 20 mg/kg × 1-2) og Erytromycin i doser som ved alternativ 3 peroralt eller intravenøst. Brukes ved penicillinallergi

Alternativ 6 Vancomycin og gentamycin eller tobramycin i doser som ved alternativ 4 og 5. Brukes ved penicillinallergi og fare for endokarditt med enterokokker/Enterobacteriaceae

¹Ved fare for enterokokkendokarditt bør alternativ 2 foretrekkes

²Ved fare for enterokokkendokarditt bør alternativ 4 eller 6 foretrekkes

Valg av profylakseregime og dosering

Peroral profylakse med fenoksymetylpenicillin har i mange år vært standardregime. Ulempene er at penicillin ofte absorberes sent og noe varierende. Selv om absorpsjonen av nyere preparater er bedre, vil blodkonsentrasjonen av penicillin ofte være for liten til å kunne ta knekken på de bakterier som sees i blodet, f.eks. etter tannekstraksjon (13). Nyere undersøkelser tyder imidlertid på at ved moderat bakteriemi kan subinhibitoriske konsentrasjoner av antibiotika redusere bakterienes evne til adheranse, og dermed hindre faren for utvikling av endokarditt.

Det synes derfor å være et rasjonelt grunnlag for å tilstrebe høye baktericide konsentrasjoner ved stor bakteriemi hos høyrisikopasienter, mens man ved mindre bakteriemifare, lavgradig bakteriemi og hos pasienter med mindre risiko for endokarditt, nøyer seg med perorale profylakseregimer, hvor de konsentrasjoner som oppnås, må antas å være noe mindre effektive.

Våre forslag til standardregime og høyrisikoregime er vist i tabell 3. Standardregimene vil kunne brukes hos de fleste pasienter. De er basert på peroral profylakse, og midlene bør gis én time før den prosedyre som kan gi bakteriemi. Ved bruk av fenoksymetylpeni-

cillin anbefales, i samsvar med American Heart Associations retningslinjer, en større startdose enn den som tidligere var vanlig, og pasienten må ta gjentatte doser med fire til seks timers intervall i ett døgn. Undersøkelser av amoxicillin (10, 14) viser at dette middelet sannsynligvis gir høyere og mer effektive konsentrasjoner, og at man klarer seg med én eller to doser på 2-3 g (10, 12, 13, 15). Toleransen for disse doser er også god, men denne profylakse vil falle adskillig dyrere enn alternativ 1.

Høyrisikoregimene anbefales hos pasienter med stor endokardittisiko (tab 2, pkt. A) når bakteriemifaren er stor (tab 1). Ved dette regime gis parenteral profylakse, og det er hovedsaklig aktuelt hos pasienter som er innlagt i sykehus. Når disse pasienter utsettes for prosedyrer med moderat bakteriemifare, antas peroral profylakse å være tilstrekkelig. Regime 2 må da antas å være sikrere enn alternativ 1, og amoxicillin bør også foretrekkes ved fare for enterokokkendokarditt (prosedyrer i urinveiene og intestinaltractus).

Ved indikasjon for høyrisikoregime bør alternativ 4 eller 6 foretrekkes ved prosedyrer med fare for enterokokkbakteriemi. Hos pasienter som på forhånd får f.eks. penicillinprofylakse, bør man foretrekke alternativer som inkluderer midler fra en annen antibiotikagruppe (alternativ 3-6).

Andre forebyggende tiltak

Blant forhold som disponerer for endokarditt, er antagelig det viktigste dårlig tannstatus, med derav følgende inngrep. Faren for stor bakteriemi ved tannpuss er spesielt til stede ved betydelig inflammasjon av gingiva. Pasienter med hjertelidelser som disponerer for endokarditt, bør derfor legge stor vekt på god tannhelse, og det må sørges for at pasientene går til regelmessig, konserverende tannbehandling. Før en eventuell hjerteoperasjon bør tennene systematisk saneres, slik at pasienten har en optimal tannstatus. Alle barn med medfødt hjertefeil bør henvises til tannlege ved halvannet til to års alder, slik at forebyggende tiltak kan settes i verk før tannsykdom oppstår. Senere kontroller og forebyggende behandling fire ganger i året vil stort sett gjøre antibiotikaproylakse i tilslutning til tannbehandling overflødig. God munnhygiene og fluorprofylakse er viktige tiltak hos denne pasientgruppe. Ved gingivitt bør det dessuten anvendes munnskylning med klorhexidin.

Johan N. Bruun

Litteratur

1. Drugs 1982; 23: 235-41
2. Mandell GL et al. Principles and

practice of infectious diseases. New York: John Wiley & Sons, 1979: 653-710.

3. Prog Cardiovasc Dis 1982; 43-67.
4. Keith JD et al. Heart Disease in infancy and childhood. New York: MacMillan & Co, 1978: 232-44.
5. Manning J. In: Langford Kidd BS, Rowe RD, eds. The Child with Congenital Heart Disease after Surgery. New York: Futura Publ.Co 1976: 447-50.
6. Medicine 1977; 56: 287-313.
7. Am J Med 1971; 51: 83-96.
8. Medicine 1978; 57: 105-27.
9. Circulation 1977; 56: 139A-143A.
10. Br Med J 1979; 1: 290-1.
11. Am J Med 1978; 65: 220-34.
12. Thorax 1979; 34: 711-2.
13. J Antimicrob Chemother 1978; 4: 431-6.
14. J Clin Invest 1981; 68: 1381-4.
15. Br Med J 1980; 280: 446.

Postkoital antikonsepsjon

Sannsynligheten for å bli gravid som resultat av et ubeskyttet samleie er ca. 30 % ved ovulasjon og omtrent null fra fem dager etter til fem dager før ovulasjon (1). Problemet med å bruke dette faktum som prevensjonsmetode, er at det er vanskelig å forutsi nøyaktig når en ovulasjon vil inntre.

Hvis et ubeskyttet samleie har funnet sted og graviditet er uønsket, finnes tre handlingsalternativer:

- Avvente
- Legge inn en IUD (spiral)
- Behandle med hormoner

Avvente

Ovulasjon finner normalt sted 12-14 dager før neste menstruasjon. Sannsynligheten for ekstra ovulasjoner er størst tidlig i menstruasjonssyklus. Hvis en kvinne som normalt har regelmessig menstruasjon, har samleie sent i menstruasjonssyklus, er derfor sannsynligheten for svangerskap liten. Man må da kunne tillate seg å avstå fra behandling - hvis ikke pasientens engstelse for graviditet er så stor at den tilsier å behandle likevel.

IUD (spiral)

Et befruktet egg bruker 5-7 dager på veien fra ampullen til uterus. En IUD er virksom fra det øyeblikk den legges inn. Ettersom virkningsmekanismen er å forhindre implantasjon, vil innleggelse av IUD være et godt alternativ som postkoital antikonsepsjon i opptil fem dager etter at samleiet har funnet sted (2-4). Samtidig har pasienten fått permanent prevensjon. Ulempen ved dette er at det ofte er ganske unge kvin-

ner det dreier seg om, og hos dem er innleggelse av IUD mer betenkelig pga. den økte infeksjonsfaren. Det sier seg selv at hvis man velger dette alternativet, må pasienten få full informasjon om mulige bivirkninger ved en IUD, som blødninger og smerter.

Hormoner

Flere forskjellige hormonregimer har vært prøvet ut. Gestagener har vært forsøkt i ulike doser (4-6). De er effektive bare hvis de tas etter hvert samleie hos par som har forholdsvis ofte samleier - dvs. at de tas nærmest som en minipille. I forbindelse med ett enkelt samleie har det ikke vært vist tilstrekkelig effekt av noe regime som inneholder bare gestagener.

I begynnelsen av 1970-årene ble det publisert god effekt av regimer som besto av østrogener i høye doser over et tidsrom av fem dager (7-10). Både etinylostradiol 5 mg/dag og dietylstilbøstrol 50 mg/dag gir meget god beskyttelse mot svangerskap, forutsatt at behandlingen blir påbegynt innen 72 timer etter samleie.

Det er rapportert ingen svangerskap blant 1 000 behandlede kvinner (7), ingen blant 2 000 kvinner (8), fem blant 3 016 kvinner (9) og fire blant 546 mot 36,5 forventet (10).

Bivirkninger er hyppige: kvalme hos rundt 50 %, brekninger hos vel 20 %, brystsprenge også hos rundt 20 %. Andre bivirkninger som hodepine og svimmelhet er mer sjeldne. Uregelmessige blødninger oppstår hos ca. 20 %. Det har ikke vært rapportert tromboser som følge av denne behandlingen, men en reduksjon av AT III har vært vist (11). Den samlede østrogendose er meget høy, 25 mg etinylostradiol tilsvarer to års forbruk av p-piller.

I løpet av de siste årene er det vist at et regime med mye lavere total hormondose også har godt effekt (12). Man kan bruke 200 µg etinylostradiol pluss 2 mg dl-norgestrel, fordelt på to doser med 12 timers mellomrom. Dette tilsvarer tilsammen fire tabletter Eugynon. To tabletter gis umiddelbart, de to siste etter 12 timer. Forutsetningen er at første dose gis innen 72 timer etter samleie. Viktig er det også å forvise seg om at det ikke har funnet sted flere ubeskyttede samleier i samme menstruasjonssyklus.

Yuzpe og medarbeidere (12) har rapportert 11 svangerskap (= 1,6 %), i en gruppe på 692 kvinner som ble behandlet på denne måten. Det forventede antall svangerskap, beregnet etter hvor hver enkelt kvinne var i syklus, var 30,9. Dette er en betydelig reduksjon i antall svangerskap, men ikke så