

# C PERIPRESS «PFIZER»

## ANTIHYPERTENSIVUM

Indeks: C02B X03

**T TABLETTER:** Hver tablett inneh.: Prazosin. chlorid. aeqv. prazosin 1 mg, resp. 2 mg og 5 mg.

**EGENSKAPER:** *Klassifisering:* Antihypertensivum med reduserende virkning på perifer karmotstand.

**Virkningsmekanisme:** Ikke helt kjent, men en antiadrenerg effekt via blokering av postsynaptiske alfareseptorer er påvist i dyreforsøk. Den vasodilaterende effekt er hovedsakelig lokalisert til motstandskarene (arteriolene). I hemodynamiske akutt og langtidsundersøkelser er vist at fall i perifer karmotstand og blodtrykk følges av normalisering i minuttvolum, en svak økning i hvile og noe større økning under arbeidsbelastning. Vanligvis inntrenger ingen reflektorisk økning i hjertefrekvensen. Blodtrykket senkes både i liggende og stående stilling, noe mer uttalt diastolisk. Peripress reduserer ikke glomerulusfiltrasjonen eller nyregjennomblødningen og har ikke ført til økning i plasma-reninaktiviteten. Det er ikke sett toleranseutvikling ved langtidsbehandling eller rebound-effekt ved brå seponering. **Absorpsjon:** Serumkonsentrasjonen når en topp etter 1—2 timer. Biologisk tilgjengelighet er 50—60%. **Proteinbinding:** Ca. 97%. **Halveringstid:** 2—3 timer. **Metabolisme/Utskillelse:** Peripress metaboliseres i utstrakt grad vesentlig ved demetylering og konjugering og utskilles hovedsakelig via galle og fæces.

**INDIKASJONER:** Kan brukes ved alle grader av hypertensjon, gitt alene eller i kombinasjon med andre antihypertensiva, særlig tiazid eller betablokker. Kan brukes til hypertoni-pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetes eller obstruktiv lungesykdom.

**KONTRAINDIKASJONER:** Kjent overfølsomhet fra tidligere bruk av prazosin.

**BIVIRKNINGER:** Inntrenger som oftest i starten av behandlingen, de fleste som regel forbigående uten reduksjon av dosen. Vanligst er svimmelhet, tretthet, hjertebank, hodepine og kvalme, sjeldnere inkontinens og nesetetthet. Enkelte pasienter kan reagere med sterk svimmelhet og også besvimelse, 1—2 timer etter første dose eller doseøkning. Reaksjonen gjentar seg vanligvis ikke ved fortsatt medikasjon.

**FORSIKTIGHETSREGLER:** Dosen første og annen dag bør ikke overstige 0,5 mg p.g.a. mulig initial reaksjon. Pasienten bør fortelles at de første doser eller doseøkning kan gi svimmelhet i løpet av de første 2 timene. Ambulante pasienter bør derfor ta dosen de 2 første dager om ettermiddagen hjemme slik at de da lett kan legge seg ned dersom symptomer skulle oppstå. Svimmelheten vil gjerne gi seg etter noen timer. Pasienten bør forklares at han ikke reiser seg brått opp hvis slike symptomer skulle melde seg. Hvis første dose tas om kvelden like før sengetid, kan man således risikere synkope om natten når blodtrykket likevel er lavt, hvis pasienten står brått opp, f.eks. for å late vannet. Det er ikke godtgjort at Peripress trygt kan gis til gravide eller ammende, og vanlig forsiktighet tilsier at Peripress ikke forordnes slike pasienter uten at behandlingsbehov er avveiet mot mulig risiko. Det samme gjelder for pasienter under 12 år. Hos pasienter med hypertensjon og angina pectoris eller hypertensjon og tachycardi bør Peripress bare gis i kombinasjon med betablokker.

**INTERAKSJONER:** Ingen uheldige interaksjoner er kjent. Preparatet har vært gitt sammen med andre antihypertensiva, diuretika, digitalisglykosider, antiarytmika, insulin, perorale antidiabetika, tranquilizers, giktmidler, analgetika og antiinflammatoriske midler uten uheldige virkninger.

**DOSERING:** *Voksne:* Initialt, som eneste preparat eller i kombinasjonsbehandling: Første uke: 0,5 mg x 2. Første 2 dager kun ettermiddagsdose. Annen uke: 1 mg x 2. Deretter: 2 mg x 2 hvis tydelig trykkreduksjon ikke er registrert og toleransen er god. Tablettene tas etter et måltid. Senere opptrapping av dosen skjer med 4—12 ukers intervaller. Full effekt av doseøkning kan sees over 2—3 måneder. Høyeste anbefalte dose er 20 mg daglig. Tilleggsbehandling med tiazid eller betablokker forsterker den antihypertensive effekt og bør overveies hos pasienter som ikke reagerer tilfredsstillende på 4—10 mg Peripress daglig. Tilleggsbehandlingen med tiazid eller betablokker innledes med små doser.

**OVERDOSERING/FORGIFTNING:** Behandling av hypotensjon er sengeleie, eventuelt intravenøs sjokkbehandling og om nødvendig vasopressor. Nyrefunksjonen bør overvåkes og stimuleres om nødvendig. Peripress er lite dialyserbart p.g.a. høy proteinbinding.

**PAKNINGER OG PRISER:** 100 tabletter à 1 mg kr 78.95. 2 mg kr 115.90. 5 mg. kr 198.95.



SOFIES GATE 60, OSLO 1

Fra MSIS – ukerapport nr. 9/1984

## Penicillinaseproduserende og kloramfenikolresistente *Haemophilus influenzae*

$\beta$ -laktamasedannende *Haemophilus influenzae* (*H.i.*) har vært kjent i forbindelse med ikke-systemisk sykdom i Norge fra midten av 1970-tallet (MSIS 1978:26). Det første rapporterte tilfelle av slikt isolat ved meningitt kom fra Molde i 1982 (MSIS 1982:12). Det viste seg imidlertid senere at slike stammer også var funnet ved annen systemisk sykdom (sepsis, artritt) i Ålesund allerede i 1980 og dessuten i kronologisk rekkefølge i Oslo (sepsis, pericarditt), i Tromsø (sepsis, osteomyelitt), på Elverum (meningitt, mulig osteomyelitt) og på Gjøvik (meningitt) med få måneders mellomrom fra høsten 1981.

I MSIS 1981:39 ble funn av penicillinaseproduserende og kloramfenikolresistente *H.i.* fra ikke-invasiv sykdom beskrevet. En slik resistent *H.i.* variant har ellers så vidt vi vet vært isolert fra mer banale infeksjoner i et meget lite antall.

I MSIS 1982:42 ble to tilfelle med meningitt/sepsis og epiglottitt/sepsis forårsaket av kloramfenikol- og tetracyclin-resistent *H.i.* rapportert fra Bergen. Disse var ikke  $\beta$ -laktamasedannere. I MSIS 1983:47 kom det så melding fra Molde om *H.i.* isolert fra systemisk infeksjon (blodkultur) som var både penicillinasedanner, kloramfenikol- og tetracyclinresistent.

Den økende frekvens av rapporterte penicillinaseproduserende *H.i.* har ført til at ampicillin monoterapi som en periode var aktuelt ved meningitt er blitt erstattet med den eldre kombinasjonen penicillin-G eller ampicillin pluss kloramfenikol ved mange sykehus (evt. med trippelbehandling), før dyrknings-svar og antibiogram foreligger. Den epidemiologiske situasjonen er fulgt med stor oppmerksomhet.

I midten av november 1983 kom 9 adoptivbarn til Norge fra Sør-Korea. Et av disse hadde intermitterende febril sykdom som varte ved. Det ble derfor tatt bakteriologisk prøve fra nese og hals. *H.i.* serotype b.resistent mot kloramfenikol, tetracyclin og erythromycin i tillegg til å være  $\beta$ -laktamasedanner ble funnet. De øvrige 8 barna som var spredd over hele landet ble så undersøkt ved årsskiftet, og dette resulterte i funn av ytterligere 2 tilsvarende *H.influenzae*-stammer som imidlertid ikke var koagglutinable med anti-serotype-reagens. Etter dette er alle senere ankomne adoptivbarn fra Sør-Korea undersøkt ved nese- og halsprøver. Hittil



# Synalar krem

fluocinolon acetonid

- \* Behagelig å applisere og kosmetisk tiltalende.
- \* Effektiv symptomatisk behandling av fuktige og væskende tilstander i det akutte såvel som det subakutte stadium.
- \* Uten kontaktallergi overfor ullfett og parabener.

Og skulle De trenge andre former, står Synalar-familien klar til å hjelpe!



#### Egenskaper

**Klassifisering:** Gruppe III kortikosteroid (sterke). **Chinoform** er et antiseptikum med god virkning mot en rekke bakterier og sopparter. **Absorpsjon:** Fluocinolon acetonid kan absorberes, se **Bivirkninger**. Store regionale variasjoner i absorpsjon av glukokortikoider i hud. **Overgang i placenta:** Etter systemisk tilførsel av kortikosteroider er det påvist påvirkning av fosterutvikling hos dyr. Relevansen av dette ved bruk i humanmedisin er ikke klart.

#### Indikasjoner

**Synalar:** Inflammatoriske, f.eks. allergiske og kløende lidelser i hud og mucosa. Eksem og eksematøse hudreaksjoner. Anogenitalkløe. Insektstikk. Intertrigo p.g.a. kjemisk og/eller mekanisk irritasjon. Lichen ruber planus. Lupus erythematosus. Prurigo. Psoriasis. Pustulosis palmoplantaris. **Synalar med Chinoform:** Inflammatoriske, f.eks. allergiske og kløende lidelser i hud og mucosa, når mistenkt eller manifest infeksjon foreligger, og denne ikke kan behandles separat. Intertrigo. Seborisk eksem.

**Valg av styrke og doseringsform.** Synalar krem og salve 0,01 % er spesielt beregnet til barn, men egner seg også godt ved mindre alvorlige tilstander og til vedlikeholdsbehandling hos voksne etter at sykdommen er brakt under kontroll med Synalar 0,025 %; dessuten under nedtrapping før seponering.

Valget mellom salve og krem beror på hudforandringens art, kosmetiske synspunkter og pasientenes individuelle reaksjon. Krem brukes på fuktige, væskende overflater og der man bør ta kosmetiske hensyn. Salve ved ikke-væskende hudlidelser og til okklusjonsbehandling. Liniment og gel spesielt på hårbevokste steder (håret bør vaskes én gang pr. uke med en passende shampoo).

**Kontraindikasjoner.** Hudinfeksjoner forårsaket av bakterier, sopp eller virus, eventuelt mikroorganismer uforløst overfor chinoform (f.eks. herpes simplex). Ulcus cruris og sårddannelser forerig. Perioral dermatitt, Rosacea. Kjent allergi overfor innholdstoffene.

**Bivirkninger.** Hudatrofi. Striae. Telangiectasi. Purpura. Rosacealignende hud. Pigmentforandringer. Systemeffekter kan forekomme ved langvarig okklusjonsbehandling over store hudområder, først og fremst hos barn. Maskering og spredning av infeksjoner, evt. forårsaket av ikkefølsomme mikrober. Maskering og utvikling av kontakteksem. Steroidakne.

**Forsiktighetsregler.** Forsiktighet ved behandling av barn og gravide, se **Egenskaper**. Forsiktighet ved bruk på genital- og rektalslimhinne, i øyet og dets omgivelser (glaukomutvikling), i ansiktet og i intertriginøse områder. Ved lenger tids bruk av Synalar med Chinoform på større hudområder kan absorptive komplikasjoner ikke utelukkes (neurotoksisitet/chinoform). Rapporter om slike bivirkninger er ikke kjent fra litteraturen.

**Dosering.** Initialt påsmøres kremene, salvene og linimentet (1–2 dråper) 2–3 ganger daglig (appliseres tynt). Gel morgen og kveld. Til vedlikeholdsbehandling er én daglig applikasjon ofte tilstrekkelig (gel 1–2 ganger pr. uke). P.g.a. mulig toleranseutvikling overfor steroider (tachyfykksi) kan intermitterende terapi benyttes alternativt. Toleranseutviklingen er reversibel, og behandlingen vil etter være effektiv etter et kort opphold.

Preparat	Styrke	Pakninger					
		15 g	20 ml	30 g	50 g	100 g	10x50 g
Synalar krem				*			
Synalar salve	0,01%						
Pris				30.30			
Synalar gel	0,025%			*			
Pris				46.10			
Synalar krem		*	*	*	*	*	*
Synalar salve	0,025%	*	*	*	*	*	*
Pris		25.55		40.90	63.10	115.50	555.60
Synalar liniment	0,025%		*				
Pris			33.30				
Synalar m/chinoform krem	0,025%	+	*	*	*	*	*
Synalar m/chinoform salve	3%	*	*	*	*	*	*
Pris		28.90		47.30	67.50		585.60

ICI-Pharma

vaksine er stadig aktuelt. Denne er imidlertid, i likhet med enkelte andre polysakkaridvaksiner, dessverre lite immunogen hos barn under 2 år, aldersgruppen med høyest incidens.

E. Arne Høiby, Pål Jenum, Gunnar Strøno, Arve Lystad

#### Perinatal transport

Workshop, University of Utah Medical Center 24/1–3/2 1984

University of Utah Medical Center er anerkjent innen USA for sitt Inter-mountain Perinatal Center. Til dette sykehussenter er det i 15 år blitt transportert syke nyfødte; neonatal transport, og mødre i høyrisikosvangerskap; maternell transport. En kombinasjon av helikopter og småfly bemannet med lege og sykepleier eller to sykepleiere er vanlig ved slike transporter. Personalet er spesialutdannet for denne typen oppdrag og utfører årlig rundt 1 700 transporter fra seks stater.

Behandling av høyrisikosvangerskap og neonatal intensiv behandling ved avanserte sykehus som i Salt Lake City har bedret utsiktene både for mor og barn. Personalet i transportgruppene må kunne mestre problemer som er komplekse og spesielle for en transportsituasjon.

I tiden 24. januar til 3. februar 1984 ble det ved University of Utah for 8. år på rad arrangert en Perinatal Transport Workshop. Kurset var delt i én neonatal, én maternell og én administrativ seksjon hvor jeg deltok i først- og sistnevnte.

Den neonatale delen, glimrende ledet av professor David M. Coulter, bød på en omfattende gjennomgang av patofysiologi, diagnostisering og behandling av sykdommer som nødvendiggjør transport. Forelesningsserien var samlet i bokform. Boken representerer både et praktisk supplement under kurset og en up to date tekstbok anvendbar i klinisk arbeid ved enhver barneavdeling. Det var «laboratory session» hvor deltakerne ble drillet på forskjellige felt som røntgendiagnostikk, intubering (av katter) og etablering av thoraxdræn (på kaniner). Flest mulig ble også tatt med på virkelige transporter. For meg var det imponerende å se hvor rutinert og profesjonelt sykepleiere tok seg av en 900 grams nyfødt med bilateral pneumothorax, som ble transportert fra et sted i Rocky Mountains under vanskelige værforhold.

Den administrative delen, ledet av en direktør ved universitetssykehuset i

Tidsskr Nor Lægeforen nr. 14, 1984, 104, VII

## Antibiotika

Hahn FE. **Antibiotics VI. Modes and Mechanisms of Microbial Growth Inhibitors.** 343 s, ill. Berlin: Springer-Verlag, 1983. Pris \$104.00

Sir Alexander Fleming skrev i sitt første arbeid om penicillin at «it is suggested that it may be an efficient antiseptic for application to, or injection into, areas infected with penicillin-sensitive microbes». Lite ante han om den rivende utviklingen som skulle komme. Den foreliggende boken er et vitnesbyrd om en utvikling som savner sidestykke i medisins historie, og den er også sluttstegen (en forhåpentlig foreløpig sådan) i en bokserie om antibiotika påbegynt i 1967. Tidligere er det kommet seks bøker i denne serien, og de har omfattet biosyntese og virkningsmekanismer for alle våre viktigste antibiotika. De har også for lengst etablert seg som standard referanseverk på disse viktige områdene.

Boken holder det samme meget høye faglige nivået som sine forgjengere. I 19 kapitler omtales en rekke midler med effekt på så vel prokaryote som eukaryote celler. De fleste kapitlene handler naturlig nok om midler med effekt på bakterier, og her vil jeg særlig nevne kapitlene om kloramfenikol, metronidazol, sølvulfadiazin og antibetalaktamasemidler. Kloramfenikol har vært omtalt i et tidligere bind, men man får nå en meget oppdatert oversikt over dette gamle, men fremdeles aktuelle preparatet. I metronidazolkapitlet blir de forskjellige teoriene for virkningsmekanismen nærmere gjennomgått, og man går også inn på de meget kompliserte forholdene angående midlets eventuelle mutagene og karsinogene egenskaper. Sølvulfadiazin har fått en utstrakt anvendelse i dermatologien, men har muligens egenskaper langt ut over dette. Allerede Ehrlich håpet på å kunne bevare tungmetallenes antimikrobielle, men redusere deres toksiske egenskaper, ved å kople dem til egnede følgemolekyler. Kapitlet om antibetalaktamasemidler viser til fulle hvor fort utviklingen går. Adskillige av oss har nok nå hørt om halopenamer og karbapenemer, men jeg har hittil ikke møtt noen som har hørt om izomenlid eller sulfenimin. Begge stoffene er meget potente inhibitorer av betalaktamaser, og de finnes kan hende i Felleskatalogen anno 1990.

I flere av kapitlene gjennomgås pre-

parater med effekt på prokaryote celler. «It is to suggest that they may be efficient agents for application to, or injection into, areas infected with tumor cells» for å si det på Flemings måte. Kapitlene gir solid og oppdatert informasjon om disse meget viktige preparatene.

Boken henvender seg ikke til noen stor leserkrets, men er dess viktigere for de få den er beregnet på. Den hører hjemme på våre universitetsinstitutter for mikrobiologi, og den hører også hjemme på instituttet hvor man arbeider med basale problemer vedrørende cellevekst og celledrap. Det er neppe noen som vil ha fullt utbytte av alle kapitlene, men det er flere som vil ha stort utbytte av enkelte kapitler.

Bokens hovedfeil er at «for some time to come, this will be the last volume of the Antibiotics series». Dette begrunnes bl.a. med at de siste årenes forskning har gitt en «increasing frequency of rediscoveries...» Om dette er riktig, så burde argumentet heller øke enn redusere betydningen av bøker som denne. I flommen av artikler om nye midler er det godt å ha solide ankerfester. Det har den foreliggende bokserien i sannhet vært. Måtte uttalelsen om seriens endeligt vise seg å være forhastet. Den ønskes allerede nå velkommen tilbake.

*Tore Midtvedt*

## Preeklampsi

MacGillivray I. **Pre-Eclampsia. The Hypertensive Disease of Pregnancy.** 392 s, tab, ill. London: Saunders, 1983. Pris £19.50

Studiet av preeklampsi, svangerskapets blodtrykkslidelse, blir en besettelse for noen, som fortsetter å studere den hele livet. I 1979 anmeldte jeg Leon Chesleys bok *Hypertensive Disorders in Pregnancy* (1979, 99, 1729). Chesley summerte opp egen og andres erfaring om denne sykdommen. Nå er det professor i Aberdeens, Ian MacGillivray, som gjør det samme. MacGillivray har levert tallrike bidrag til forståelse av preeklampsi selv, og han har inspirert andre. Han har gjort en rekke epidemiologiske og patofysiologiske studier på preeklampsi-pasienter og kvinner med normalt svangerskap, ikke minst når det gjelder væske- og elektrolyttbalansen.

Monografien begynner med defini-

sjon og klassifikasjon, fortsetter med epidemiologi og disponerende faktorer. Så følger kapitler om patofysiologi, klinikk og behandling. De siste kapitlene er om patologiskanatomiske forandringer, og til slutt et om etiologi.

MacGillivray skriver selvfølgelig om mye av det samme som Chesley gjorde, men han har utdypet stoffet når det gjelder sine egne bidrag og når det gjelder ting som er kommet de siste fem år. I så måte er et kapittel om immunologi viktig, men tungt stoff for uinnvidde.

En stadig kilde til problemer er definisjon og klassifikasjon. De fleste som studerer preeklampsi, inkluderer også kvinner med svangerskapshypertensjon uten proteinuri, og dermed inkluderer nødvendigvis mange som bare har en godartet lett blodtrykkforhøyelse. På denne måten kan resultatene forvirre. Ødemer og vektøkning er også tegn som er mer egnet til å forvirre enn til å klassifisere. Selv et så viktig tegn som det diastoliske blodtrykk er det uenighet om registrering av, på begge sider av Atlanteren.

Kapitlet om behandling bærer preg av en klok klinikers synspunkter. Diuretika avskrives helt. Når det gjelder blodtrykksenkende og krampehevende midler, sier MacGillivray at omsorgen og overvåkingen hos de behandlede er viktigere enn de midler som velges. Derfor er han ikke så oppatt av om magnesiumsulfat, som brukes i USA, eller de midler vi mer tradisjonelt bruker i Europa, er best.

Preeklampsi er fortsatt en uløst gåte, selv om MacGillivray i siste kapittel prøver å forklare den som en sykdom av kaskader. Han tenker seg at tilstanden kan utløses ved forandringer i ett av flere metabolske systemer, som så utløser en kjedevirkning som fører til det kliniske syndrom.

Dette er en imponerende monografi, skrevet av en enkelt mann, som har vært sentral når det gjelder preeklampsisforskning. Han har noe færre referanser enn Chesley hadde i sin, men likevel er det 50 tettskrevne sider. Noen norske er også med, jeg har i farten funnet Kolstad, Moe og Strand. Med alle sine tekstreferanser er den noe tung å lese, men med tabeller og figurer gjør den et tiltalende inntrykk. Den anbefales til alle som interesserer seg for preeklampsi, og det bør de fleste gynekologer gjøre. Sykehusbibliotek bør ha den. Prisen er overkommelig.

*Per Bergsjø*

plasminogenaktivatorer, som aktiverer plasminogen til plasmin, med øket fibrinolyse som resultat. De refererte studiene tyder heller ikke på at det bare er spesielle undergrupper som reagerer på behandlingen. Vi behandler derfor alle pasientene likt. Resultatene fra Nottingham-studien (14) forsvarer vår rutine, som de siste tre årene har vært: Alle pasienter som innlegges for hematemese/melena behandles fra innkomsten med tranexamsyre 1 g × 6 intravenøst i to dager, deretter 1g × 6 per os i tre dager. Gastroskopi blir vanligvis utført dagen etter innleggelsen. Hvis det viser seg at diagnosen var gal, eller at behandlingen av annen grunn ikke er berettiget, blir den seponert. Eventuell ulcusbehandling med cimetidin eller antacida har vi først startet etter fem dager. Begrunnelsen for dette har vært at plasmin har sin optimale effekt ved nøytral pH og at enhver heving av pH, det være seg med cimetidin eller antacida, vil aktivere den plasmininduserte fibrinolyse. En rekke studier har heller ikke kunnet vise noen hemostatisk effekt av ulcusbehandling.

Fordøyelsesenzymene, spesielt pepsin, har en kraftig fibrinspaltende effekt. Pepsin er aktivt bare ved sur pH, og en vedvarende pH-hevning vil sette pepsin ut av spill. Dette har vært det rasjonelle grunnlag for tidligere behandling. Vi mener imidlertid at det gjenstår å vise at slik behandling har hemostatisk effekt. Også med antifibrinolytisk behandling forekommer reblødning og mortalitet. Det betyr at man hos den enkelte pasient ikke kan stole blindt på behandlingen, og den reduserer ikke behovet for nitid overvåking. Behandling med tranexamsyre er bare unntaksvis beheftet med bivirkninger. Kontrollerte kliniske studier har ikke kunnet vise noen overhyppighet av dyp venøs trombose eller lungeemboli hos pasienter behandlet med tranexamsyre (19, 20).

### Konklusjon

Flere kontrollerte kliniske studier forsvarer rutinemessig bruk av tranexamsyre hos pasienter med hematemese/melena. Det er få risikomomenter forbundet med behandlingen. Den er imidlertid ikke så effektiv at den endrer rutinene for overvåking av pasientene og naturligvis heller ikke indikasjonene for transfusjon og operasjon.

Arnold Berstad  
Bernt Ly

### Litteratur

1. Br Med J 1970; 214-6.
2. Acta Obstet Gynecol Scand 1967; 46:572-80.

3. Am J Obstet Gynecol 1971; 110: 713-80.
4. Tromb Diath Haemorrh 1968; 20: 583-7.
5. Nilsson IM. Blödnings- och Trombossjukdomar. Uddevalla: Almquist & Wiksell, 1971: 109.
6. J Clin Pathol 1980; 33: (suppl 14): 60-2.
7. Br J Urol 1980; 52: 26-8.
8. J Lab Clin Med 1961; 58: 34-46.
9. Oral Surg 1973; 36: 482-9.
10. Postgrad Med J 1982; 58: 87-91.
11. Tidsskr Nor Lægeforen 1983; 103: 1160-1.
12. Tidsskr Nor Lægeforen 1983; 103: 1158-60.
13. Tidsskr Nor Lægeforen 1983; 103: 2329-31.
14. N Engl J Med 1983; 308: 1571-5.
15. Lancet 1973; 1: 1207-8.
16. Gut 1976; 17: 1207-34.
17. Scand J Gastroenterol 1979; 14: 839-44.
18. Upsala J Med Sci 1980; 85: 173-8.
19. Läkartidningen 1980; 77: 4974.
20. Läkartidningen 1981; 78: 2914-5.

## Resistensutvikling på grunn av tetracykliner

Resistens mot tetracykliner (doxycyklin, lymecyklin, minocyklin, oksytetracyklin, tetracyklin) kan være knyttet til kromosomet, men disse midlene er særlig kjent for effektivt å selektere resistensfaktorer (R-faktorer) (1). R-faktorer spres så hurtig at vi snakker om smittsom resistens for bakteriene. Rask spredning mellom bakterier i menneskers normalflora er vist både hos pasienter og i velkontrollerte eksperimentelle studier (2). R-faktorer kan kode for patogenitetsfaktorer og øke bakterienes sykdomsfremkallende evne. Vi skal her se på R-faktorenes struktur og kliniske betydning.

Når tetracyklinene begunstiger forekomsten av R-faktorer mer enn andre antibakterielle stoffer, skyldes det R-faktorenes oppbygging. De består av to deler (fig 1), én med gener som styrer overføringen av R-faktoren og én del som en hale av én eller flere DNA-strenger, som hver koder for antibiotikaresistens. Den første delen kalles *resistance transfer factor* (RTF) og koder for sex-fimbrier. Sex-fimbriene sitter som tråder på utsiden av bakteriecellene. De etablerer kontakt mellom bakteriecellene slik at én celle kan gi fra seg en R-faktor til en annen. De danner en slags broer til å overføre R-faktorens DNA fra givercellen ved hva vi kaller konjugasjon (fig 2).

Halen til R-faktoren består av én el-

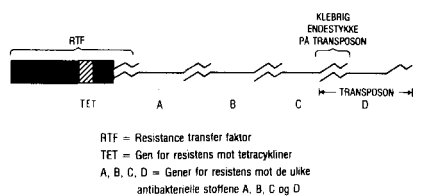
ler flere transposoner, som kan hekte av og på RTF-delen eller til andre transposoner pga. «klebrige» endestykker. Endestykkene består av én strenget DNA med en rekkefølge av nukleotider (adenin, cytosin, guanin, tymin) som gjør at de fungerer som festeanordninger mellom transposonene. Årsaken er at basesekvensen i endestykkenes énstrengete DNA er komplementære og derfor passer sammen som hånd i hanske. Rekkefølgen av resistensgenene for ulike antibakterielle midler varierer betydelig. Bare tetracykliner resistens er fast knyttet til RTF-delen.

Seleksjon av R-faktoren skjer mest effektivt med det antibiotikum som har sitt transposon festet på RTF-delen eller nærmest denne. Det skyldes at transposonene kan mistes fordi de hektes av de «klebrige» endestykkene. R-faktorer med ett transposon er derfor vanligst. Forekomsten av flere resistensgener på R-faktoren samtidig (dvs. flere transposoner festet til RTF) er omvendt proporsjonal med antall transposoner.

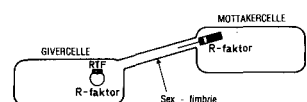
Alle antibiotika selekterer for R-faktorer med resistens mot de respektive stoffer. Bare tetracyklinenes transposon er festet på RTF-delen og kan ikke skjelles fra RTF. Tetracykliner vil derfor foruten å fremme resistens mot seg selv også i høyere grad enn andre antibiotika bevirke seleksjon av R-faktorer med resistens mot flere andre stoffer (2).

Spørsmålet reiser seg om dette ut over den teoretiske interesse også har praktiske kliniske konsekvenser. Vi skal først se på betydningen.

En uke etter behandling med tetracykliner kan 45% av pasientene få R-faktorer med tetracykliner resistens, mens tallet for ampicillin er 26% (3). R-faktorer kan mistes etter seponering, men resistensen varer flere måneder lenger etter tetracykliner enn etter andre antibiotika (3). Etter seks måneder var R-faktorer mot tetracykliner



Figur 1 R-faktorenes oppbygging



Figur 2 Overføring av R-faktorer



åtte ganger vanligere enn mot ampicillin (4).

Nitroimidazolene gir en moderat resistensutvikling. R-faktorer med metronidazolresistens er aldri blitt påvist, men ved tilførsel over lang tid (1-4 måneder til pasienter med Crohns sykdom) kan MIC forbigående økes hos *Bacteroides*. Det skjer langsomt (over to ukers behandling), og normal følsomhet vil vende tilbake 1-4 uker etter seponering (5).

Hvilke følger bør disse forhold få for antibiotikapolitikken? I første rekke bør profylakse med tetracykliner helst unngås, f.eks. ved elektiv abdominalkirurgi. Av samme grunn er det å foretrekke at man unngår tetracykliner ved acne (erytromycin er klinisk jevngodt) selv om bruken av tetracykliner utenom lukket miljø er mindre problematisk. R-faktorer betyr mest i lukkede miljøer med kontinuerlig seleksjonspress mot den nosokomiale flora (6, 7). I privat praksis vil R-faktorer sjeldnere enn i sykehus overføres til andre infeksjonsmottakelige pasienter, og vil derfor ha noe mindre konsekvenser.

I en sykeavdeling fører stadig tetracyklinbruk gradvis til redusert effekt av et profylaktisk regime, som i første omgang fungerte godt. Tetracyklinenes større evne til å utløse resistens mot flere antibiotika samtidig gjør at de midlene som kan brukes til å behandle eventuelle infeksjoner, blir begrenset.

Andre antibiotika bør nok foretrekkes fremfor tetracykliner til kirurgisk infeksjonsprofylakse. Årsakene er flere enn seleksjon av R-faktorer. Også midlenes antibakterielle aktivitet *a priori* (frekvens av resistens og antibakterielt spektrum) må tas hensyn til.

For tiden er ampicillin og amoxicillin mer effektive mot flere aerobe bakterier enn tetracykliner (åtte og 11 års materiale fra Aker sykehus). De påvirker tarmbakterier som enterokokker og er et bedre supplement til nitroimidazolene når det gjelder anaerobe bakterier. Følsomheten blant enterobakterier var hos friske personer i Sverige 60% for tetracykliner sammenlignet med 87% for ampicillin (9). Lignende tall, henholdsvis 61% og 82%, er funnet i sykehus (10) og gjelder fortsatt (1984) i

Norge (bl.a. ved Aker sykehus). Samtidig er tetracyklinresistens nå vanlig hos anaerobe bakterier (11). Tally og medarbeidere (12) fant f.eks. slik resistens hos 63% innen *Bacteroides fragilis*-gruppen.

Tom Bergan

#### Litteratur

1. Nature 1976; 263: 731-8.
2. J Med Microbiol 1977; 10: 29-35.
3. Scand J Infect Dis 1972; 4: 209-19.
4. Scand J Infect Dis 1974; 6: 339-44.
5. Scand J Infect Dis 1982; 14: 45-8.
6. JAMA 1968; 201: 87.
7. N Engl J Med 1976; 245: 583-8.
8. Infection 1978; 6: 35-44.
9. Scand J Infect Dis 1973; 5: 41-7.
10. Scand J Infect Dis 1972; 4: 133-7.
11. In: Finegold SM, George WL, Rolfe RD, eds. First United States Metronidazole Conference. New York: Biomedical Information Co., 1982: 61-6.
12. Antimicrob Agents Chemother 1983; 23: 536-40.

## Bokanmeldelse

### Medisinsk filosofi

Gilje N, Lie R, Skirbekk G. **Kompendium for filosofidelen i atferdsfag**. For det medisinske studium ved Universitetet i Bergen. 178 s, tab, ill. Bergen: Universitetsforlaget, 1982. Pris kr. 105,00

Kompendiet er trykt som en eksempell og artikkelsamling. Den skal brukes som grunnlagsmateriale for diskusjoner og seminarer for medisinstudenter. Forfatterne har mål er å gjøre studentene bedre i stand til å reflektere over grunnleggende etiske og vitenskapsteoretiske problemer i medisinsk forskning og praksis.

Kompendiet har tre komponenter. Ca. en tredjedel er utdrag fra Ronald Munsons lærebok *Intervention and reflection. Basic issues in medical ethics*. Redaktørene har tatt med en rekke ek-

sempler på moralske problemer og avveininger fra Munsons bok. Dette gjelder situasjoner omkring abort, medfødte misdannelser, barmhjertighetsdrap, pasientinformasjon, forskningsetikke osv.

Den andre komponenten er artikler av blant annet Fuchs, Borchgrevink, Löchen og Kringlen om medisinske rolle i samfunnet. Også her er det de moralske problemene som står i sentrum.

I kompendiets siste del gir redaktørene hver sin innføring i noen mer generelle filosofiske problemer. Skirbekk diskuterer reduksjonisme- og determinismeproblemet på en saklig og relevant måte. Gilje gir en kort og skolemessig gjennomgang av noen tradisjonelle vitenskapsteoretiske problemer fra den logiske positivismen og fremover. Lie gir en innføring i beslutningsteori.

Det er en typisk bruksbok, som vanskelig kan bedømmes helt uavhengig av det miljøet og den undervisningssituasjonen den er en del av. Forfatterne er som filosofer mest opptatt av å peke på medisinske moralske side. De går veien om dagligdage, konkrete eksempler og dilemmaer - i tradisjonen fra Sokrates. Jeg tror dette er et hel- dig valg.

Den mer almen- og vitenskapsfilosofiske delen av kompendiet virker litt påhengt. Den er for kort til å gi særlig inngående drøftelser. Den virker også litt opphengt i det tradisjonelle skillet mellom positivismen og andre vitenskapsfilosofier, som i dag på mange måter er avleggs.

Kompendiet er forsynt med en nyttig bibliografi over medisinsk etikk og vitenskapsteori.

Tor Inge Romøren

som i dag ikke har råd til å bruke insulin, slik det er i mange U-land.

Jak Jervell  
Povel N. Paus

### Litteratur

Litteraturen om humaninsulin er omfattende. Noen sentrale artikler er:

- Diabetes Care 1982, vol. 5, suppl. 2 og 1983, vol. 6, suppl. 1 1983 inneholder bare artikler om humaninsulin.

- Deckert, T et al. har en kritisk omtale i Ugeskr Læger 1981;143:3199-204.

- Home, PD, Alberte, KGMM gir en god oversikt i Clin Endocrinol Metab 1982;11:453-83.

Human insulin er nylig omtalt i to lederartikler:

- Diabetologia 1983;25:457-9.

- Br Med J 1983;287:1571-2.

## Azlocillin

Azlocillin (Securopen «Bayer») er et nytt penicillin med god antibakteriell effekt mot Gram-negative stavbakterier. Det er særlig indisert ved infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter calcoaceticus*.

**Kjemi.** Azlocillin er et semisyntetisk stoff og tilhører den nye gruppen acylureidopenicilliner, som også inneholder mezlocillin og piperacillin.

**Mikrobiologisk spektrum** Azlocillin virker godt mot Gram-negative staver, særlig *P aeruginosa* og *A calcoaceticus* (1). Ellers har det effekt mot enterobakteriene og varierer fra å være noe mer aktivt enn karbenicillin mot *Klebsiella* til noe mindre aktivt mot *Escherichia coli* og indol-positive *Proteus arter* (*P vulgaris*, *P rettgeri* og *P morgani*). Stoffet har en viss aktivitet overfor stafylokokker uten betalaktamase og streptokokker, men dette har minimal terapeutisk betydning. Det virker mot gonokokker og *Haemophilus*, men i slike tilfelle er andre antibiotika å foretrekke.

**Farmakokinetikk.** Azlocillin absorberes ikke etter oral inngift og er det første antibiotikum der en doseavhengig farmakokinetikk er blitt påvist (2). Det fører til at høye doser gir a) relativt høyere serumkonsentrasjoner enn doseøkningen skulle tilsi, b) lengre serum halveringstid og c) lavere clearance enn man ser med lave doser. Ca. 70% av stoffet er utskilt i aktiv form i urinen etter 24 timer og ca. 25% via gallen. Distribusjonsvolumet hos voksne tilsvarer ca. 30% av kroppsvekten. Doseavhen-

gheten skyldes kapasitetsbegrenset metabolisme og aktiv transport i ekskresjonsorganer, i noen grad også høyere fri fraksjon i serum ved høye konsentrasjoner. Halveringstiden kan således variere noe, men er vanligvis på ca. én time. Den øker moderat ved nedsett nyrefunksjon.

**Toksisitet.** Azlocillin har lav toksisitet, som andre penicilliner.

**Klinikk.** Azlocillin er registrert for å behandle *Pseudomonas*-infeksjoner, men det bør også være et interessant middel mot *Acinetobacter*. Ved urinveisinfeksjoner er effekten tilsvarende eller bedre enn karbenicillinets (3). For å beholde midlets posisjon på noe lengre sikt, bør azlocillin vesentlig brukes når andre antibiotika med tilsvarende toksisitet/toleranse ikke er aktuelle. Azlocillin vil især være aktuelt ved *Pseudomonas*-infeksjoner i luftveiene ved cystisk fibrose. På grunn av mulighet for utvikling av resistens (4), bør preparatet i slike tilfelle kombineres med et aminoglykosid. Da virker de to midlene også ofte synergistisk. Azlocillin er indisert ved septikemier og urinveisinfeksjoner med *Pseudomonas* og *Acinetobacter* (5). Ved urinveisinfeksjoner konsentreres azlocillin i urinen, og man kan regne med terapeutisk effekt også overfor enterobakterier, stafylokokker og enterokokker, selv om midlet offisielt ikke er registrert til disse formål og andre midler er bedre mot monoinfeksjoner.

**Toleranse.** Azlocillin tåles godt. Pasienter med cystisk fibrose kan få eksantemer - muligens ikke allergisk, idet stoffet senere har vært gitt uten reaksjon. En viss reduksjon i antall levkocytter har vært sett, men ikke toksiske hematologiske reaksjoner. Forandringene har alltid vært reversible. Stoffet er kontraindisert ved allergi overfor penicilliner eller cefalosporiner. En lett forlenget blødningstid har vært observert (6).

**Dosering.** Azlocillin gis fortrinnsvis intravenøst, men kan også doseres intramuskulært. Urinveisinfeksjoner bør behandles med 1-2 g x 3 pr. døgn. Felleskatalog-teksten angir doseringen 2 g eller mer intravenøst fire ganger i døgnet. Ved septikemier og alvorlige infeksjoner forårsaket av stammer med redusert følsomhet, f.eks. *Pseudomonas*, kan man gi opp til 5 g hver 8. time (ved normal nyrefunksjon). Hos pasienter med kreatinin clearance under 15 ml/min bør serumkonsentrasjonene følges. Detaljer for justering i for-

hold til nyrefunksjon og dose er omtalt andre steder (7), men på grunn av god toleranse er justering sjelden påkrevet.

Tom Bergan

### Litteratur

1. Gaya H. Proceedings International Symposium Acylureido-penicillins. London 1981. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982.

2. Chemotherapy 1982;28:160-70.

3. J Antibiot Chemother 1983;11 (suppl B):183-8.

4. Scand J Infect Dis 1981;29 (suppl): 92-7.

5. J Antibiot Chemother 1983;11 (suppl B):153-8.

6. J Antibiot Chemother 1983;11 (suppl B): 223-8.

7. J Antibiot Chemother 1983;11 (suppl B):101-14.

### Bøker mottatt i redaksjonen

Report 5/83. **Ageing, living conditions and quality of life.** International Seminar in Oslo October 18-19, 1982. Norsk gerontologisk institutt. Pris ikke oppgitt  
Bramstang M. **Ved livets slutt.** 141 s. Oslo: Gyldendal, 1983. Pris kr. 95,00  
**Bulletin on narcotics.** 86 s, tab, ill. New York: United Nations, 1983. Pris ikke oppgitt

Chung EK. **Exercise Electrocardiography.** Practical Approach. Second Edition. 400 s, tab, ill. London: Williams & Wilkins, 1983. Pris \$57,00

Elsborg L. **Mavesår.** 75 s, ill. København: Munksgaard, 1984. Pris Dkr. 60,45

Endrerud T. Alternativ til fengsling av ungdom, **Gamle Ullerål/Honerud-prosjektet.** 87 s, tab. Pris ikke oppgitt

**Alternativ til fengsling av ungdom.** Prosjekt: Karlson S, Bjørkman C, Drogseth P, Gran E, Julseth Y. Nøstet skole og treningssenter. Pris ikke oppgitt  
Erdmann E. et al. **Therapie mit Herzglykosiden.** 146 s, tab. Berlin: Springer-Verlag, 1983. Pris DM 52,00

Frisch H. **Programmierte Untersuchung des Bewegungsapparates.** 484 s, tab. Berlin: Springer-Verlag, 1983. Pris \$45,80

Fugelli P. **Fiskerens helsebok.** 192 s, tab, ill. Oslo: Universitetsforlaget, 1984. Pris kr. 85,00

Földi M, Casley-Smith JR. **Lymphangiologi.** 832 s, tab, ill. Stuttgart: F. K. Schattauer Verlag, 1983. Pris DM 436,00

En del av disse bøker vil bli anmeldt i senere numre av «Tidsskriftet». De fleste av bøkene er allerede plassert hos anmelder.