

Behandlingsopplegg ved våre sykehus

Antibiotikaprofylakse ved akutt apendicitt

I 1981 innførte vi ved Kirurgisk avdeling, Sentralsykehuset i Akershus, metronidazol suppositorium som preoperativ profylakse før appendektomi. 100 fortløpende pasienter som ble appendektomert ved Sentralsykehuset i Akershus i perioden mai-oktober 1988, ble registrert ved retrospektiv journalgjennomgang og direkte oppfølgingskontakt med henblikk på gjennomføring av profylaksen, og postoperative infeksjoner. Syv pasienter fikk infeksjoner, hvorav ingen alvorlige. Vi vil på grunnlag av denne undersøkelsen fortsette med vårt nåværende regime.

I februar 1981 innførte vi preoperativ antibiotikabehandling med metronidazol rektalt (1 g til voksne og 0,5 g til barn) samtidig med premedikasjon ved mistenkt apendicitt. Det ble i tillegg gitt ampicillin og metronidazol intravenøst pre- og postoperativt hvis det var apendicitt med perforert appendix. Våre erfaringer ble publisert etter at dette regimet var innført (1). I dette materialet ble vårt standardiserte program kun fulgt hos 44 % av pasientene.

En engelsk undersøkelse fra 1988 (2) har antydning at man ved rektal administrasjon av metronidazol ofte ikke oppnår terapeutisk serum- og vevskonstrasjon peroperativt. Ut fra dette ønsket vi på ny å se på infeksjonsfrekvensen hos våre pasienter.

Materiale og metode

Vi innhentet opplysninger fra 100 journaler til pasienter som ble appendektomert fortløpende ved Kirurgisk avdeling, Sentralsykehuset i Akershus, i perioden mai-oktober 1988. Oppfølging av pasientene ble gjort pr. telefon (89 pasienter), og pr. brev (seks pasienter). Det vil si at supplerende opplysninger er innhentet fra 95 av 100 pasienter.

Berit L. Dahlstrøm
Ola Reiertsen
Arne R. Rosseland
Kirurgisk avdeling
Sentralsykehuset i Akershus
1474 Nordbyhagen

Dahlstrøm BL, Reiertsen O, Rosseland AR.

Appendectomy and preoperative antibiotic prophylaxis

Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 1539-40

Preoperative prophylaxis with metronidazole suppositorium to patients undergoing appendectomy was introduced in our department in 1981. One hundred consecutive patients who had an appendectomy in the period May to October 1988 were reviewed to assess the efficiency of the prophylaxis. Postoperative infections were found in seven cases, but none were serious or caused sequelae. The clinical results of this simple, low-cost practice are satisfying, and we therefore intend to continue using metronidazole suppositorium as prophylaxis before appendectomy.

Prisen på aktuelle legemidler er innhentet fra farmasøyt ved internapoteket ved Sentralsykehuset i Akershus.

Resultater

54 menn og 46 kvinner i alderen 4-79 år (gjennomsnittsalder 23,2 år) ble registrert. Normal appendix ble funnet hos 16 pasienter, 55 hadde flegmonøs apendicitt, 18 gangrenøs apendicitt og 11 apendicitt med perforert appendix (tab 1). Antibiotikaprofylakse med metronidazol suppositorium etter skjema ble gitt til 79 pasienter. Annen antibiotikaprofylakse ble gitt til 14 pasienter, og syv fikk ingen antibiotikaprofylakse.

Postoperativ infeksjon ble registrert hos syv pasienter. Fire av disse pasientene hadde flegmonøs apendicitt og hadde fått antibiotikaprofylakse etter skjema. Av disse fire pasientene hadde

to sårinfeksjoner, hvorav den ene kun var en suturabscess. Én pasient fikk postoperativ pneumoni, ble bra på vanlig antibiotikabehandling, og utskrevet fjerde dag. Den fjerde pasienten fikk postoperativ pneumoni og nyreabscess. Hun hadde i tillegg til flegmonøs apendicitt en karsinoid appendix med gjennomvekst av alle lag. Hun fikk antibiotika, ble utskrevet 14. postoperative dag, og har siden vært frisk.

Tre av pasientene med infeksjon hadde gangrenøs apendicitt. Én av disse tre hadde fått rutineprofylakse og fikk et infisert sårhematom med oppvekst av gule stafylokokker. Én hadde ikke fått profylakse, og én fikk annen profylakse. Begge disse pasientene fikk lette sårinfeksjoner. Ingen av pasientene med normal appendix eller apendicitt med perforert appendix fikk postoperative infeksjoner.

I oktober 1989 kostet metronidazol suppositorium 1 g kr 11,57, mens prisen på metronidazol infusjon 1 500 mg var kr 117,78 ved innkjøp til sykehusapoteket ved Sentralsykehuset i Akershus. En enkelt dose ampicillin infusjon kostet kr 24,20, og 2 g kostet kr 47,62.

Diskusjon

Infeksjonsrisiko ved apendicitt

Infeksjonsrisikoen ved apendektomi er avhengig av operativ teknikk, operasjonstidspunkt i forhold til betennelsesgrad, mikrobetype og -mengde, samt antibiotikabehandling pre-, per- og postoperativt. I en skotsk samlear-tikkel fra 1988 (3) med vurdering av 118 studier om apendicitt og antibiotika, finner man bred enighet om at pasienter med gangrenøs appendix og perforert appendix bør behandles parenteralt med antibiotika mot aerobe og anaerobe organismer i 3-5 dager postoperativt. Når det gjelder antibiotikaprofylakse, finner man større

divergens. Noen gir ingen preoperativ profylakse, men påbegynner antibiotikabehandling intravenøst peroperativt avhengig av operasjonsresultatet. Enkelte anbefaler preoperativ profylakse med agens mot både aerobe og anaerobe organismer. Mange mener å vise at metronidazol mot anaerobe organismer gitt preoperativt, reduserer antallet og alvorlighetsgraden av infeksjoner.

Den siste gruppen var grunnlaget for å innføre metronidazol suppositorium preoperativt ved Sentralsykehuset i Akershus i 1981. Imidlertid viser Ingoldby (2) at absorpsjonen av metronidazol gitt som suppositorium varierer mye fra pasient til pasient. Stort sett fant man tilfredsstillende verdier i serum ($4,6 \pm 2,7 \mu\text{g/ml}$), mens konsentrasjonen i fett ($1,5 \pm 0,9 \mu\text{g/g}$) og appendix ($1,1 \pm 0,6 \mu\text{g/g}$) ofte var lavere enn ønsket vevskonsentrasjon ($> 2 \mu\text{g/ml}$). Infusjon av metronidazol i standarddose viste seg å gi tilstrekkelig høye konsentrasjoner både i serum, fett og appendix. Ved mistenkt appendicitt anbefaler derfor Ingoldby antibiotikaprofylakse med metronidazol gitt som infusjon i stedet for suppositorium.

Infeksjonsfrekvens

Vår studie er en retrospektiv oppsummering av infeksjoner ved appendektomier ved et standardisert opplegg uten kontrollgruppe. Vi kan derfor ikke si noe om effekten av det aktuelle antibiotikaregimet i forhold til andre varianter. Imidlertid kan vi sammenlikne frekvensen og alvorlighetsgraden av infeksjonene i vårt materiale med tilsvarende fra andre undersøkelser. Krukowski (3) konkluderer sin oversiktsartikkel med at man bør tilstrebe en sårinfeksjonsfrekvens på under 3 % i lavrisikogruppen (normal og flegmonøs appendix), og under 10 % i høyrisikogruppen (gangrenøs og perforert ap-

Tabell 1 Operasjonsfunn og preoperativ profylakse ved 100 fortløpende appendektomier. Tallene i parentes representerer antall postoperative infeksjoner i de enkelte gruppene

Profylakse	Appendix				
	Normal	Flegmonøs	Gangrenøs	Perforert	Totalt
Rutine	14	47 (4)	13 (1)	5	79 (5)
Annen	2	3	3 (1)	6	14 (1)
Ingen	0	5	2 (1)	0	7 (1)
Totalt	16	55 (4)	18 (3)	11	100 (7)

pendix). Sutarabscess og erytem i såret er da ekskludert. Den samlede infeksjonsfrekvensen var hos oss 5,6 % (4/71) i lavrisikogruppen, og 10,3 % (3/29) i høyrisikogruppen. Hvis vi kun tar med sårinfeksjoner, får vi en frekvens på 1,4 % (1/71) i lavrisikogruppen og 10,3 % (3/29) i høyrisikogruppen. For pasienter som fikk profylakse etter skjema og hadde sårinfeksjoner, blir infeksjonsfrekvensen 1,7 % (1/61) i lavrisikogruppen og 5,6 % i høyrisikogruppen. Ingen av infeksjonene var livstruende eller medførte varig men. Vi mener derfor at våre resultater er tilfredsstillende.

Gjennomføring av profylakse

I 1981, like etter at metronidazol suppositorium var innført som preoperativ rutine ved appendektomi ved vår avdeling (1), fikk 44 % av pasientene profylakse etter skjema, mens 26 % ikke fikk antibiotika preoperativt. I 1988 var tilsvarende tall 79 % og 7 %. Rutinene ble fulgt i langt høyere grad i 1988, på tross av at de registrerte pasientene ble operert i sommermånedene, hvor det var en del korttidsvikarer blant legene. Imidlertid var det fortsatt 21 % av pasientene som ikke fikk rutineprofylakse. Forslag til ytterlige forbedring er diskutert internt i avdelingen.

Kostnader

Metronidazol suppositorium som engangsdose er billig. Ampicillin infusjon høyner prisen to til fire ganger, og metronidazol infusjon koster ti ganger mer enn suppositorium ved engangsdosering.

Konklusjon

Antibiotikaprofylakse ser nå ut til å være akseptert ved operasjon for akutt appendicitt. Rutinen med metronidazol suppositorium som preoperativ antibiotikabehandling ble fulgt i langt høyere grad i 1988 enn i 1981. Infeksjonsfrekvensen er tilfredsstillende lav ved Sentralsykehuset i Akershus, slik at vi ikke ser noen grunn til å forandre vårt nåværende regime, som er enkelt og billig.

Litteratur

1. Bye K, Reiertsen O, Rosseland AR, Helsing N. Behandlingsrutiner ved appendektomi. Tidsskr Nor Lægeforen 1984; 104: 1318-20.
2. Ingoldby CJH, Dean PH, Vowden P, Giles GR. Inappropriate use of metronidazole in gastrointestinal surgery. Aliment Pharmacol Therap 1989; 3: 277-84.
3. Krukowski ZH, Irwin ST, Denholm S, Matheson NA. Preventing wound infection after appendectomy: a review. Br J Surg 1988; 75: 1023-33.

Korrespondanser

Innhold

- 1564 Nosokomiale infeksjoner
A. Vebostad
- 1564 Tilsvar
T. Mork
- 1564 Furosemidkapsler i behandlingen av hypertensjon eller hjertesvikt hos eldre i allmennpraksis
J. Straand, O. Sletvold
- 1565 Tilsvar
O. Terland
- 1565 Hvor risikabelt er et keisersnitt?
Aa. Huurnink, S. Egenberg
- 1567 Tilsvar
P. Bergsjø
- 1567 Tredjemann, dvs. -kvinne, til stede ved gynekologisk undersøkelse?
B-I. Nesheim
- 1567 Skader forårsaket av elektrisitet
G. Kleppe
- 1568 Rygg og nakke hos frisk norsk ungdom
H.T. Andersen, H.U. Sverdrup

Nosokomiale infeksjoner

Åpent brev til Helsedirektøren

Jeg har et spørsmål av faglig og kanskje etisk art som opptar meg. Skal jeg få det klart nok frem, er jeg nødt til å konkretisere problemstillingen med eksempler fra virkeligheten. Utsiktpunktet er et lokalsykehus hvor vi bl.a. setter inn hofte- og aortaprotoser. Slik virksomhet tror vi bare kan forsvares hvis man kan holde en meget lav infeksjonsrate. Som lokalsykehus må vi få utført visse spissfunksjoner ved regionsykehus, f.eks. behandling av alvorlige hodeskader. Regionsykehuse- ne er som vi vet mest utsatt for å pådra seg alvorlige nosokomiale infeksjons- problem. De samme sykehusene er rimeligvis interessert i å tilbakeføre pasientene til lokalsykehuset så snart spissfunksjonen er utført. I to forskjellige perioder og fra to forskjellige regionsykehus har vi fått tilbakeført en

del pasienter med manifest nosokomial infeksjon. I den ene perioden dreide det seg om resistente stafylokokker, i den andre om *Enterobacter cloacae*. Vi liker ikke slike tilbakeføringer, av den grunn at vi frykter at vår egen virksomhet plutselig kan bli lagt i ruiner, spesielt implantatkirurgien. Derfor mener vi at regionsykehusene bør ferdigbehandle slike pasienter, til beste for hele samfunnet. Jeg vil be om Helsedirektørens vurdering av dette prinsipielle spørsmål, og om det eventuelt kunne være aktuelt med direk- tiver.

Harstad

Asle Vebostad

Helsedirektøren svarer:

Kollega Asle Vebostad reiser et vanskelig organisatorisk spørsmål. St.meld. nr. 9 (1974-75) Sykehusut- byggingen m.v. i et regionalisert helse- vesen, la frem retningslinjer for utbyg- ging av sykehusvesenet i landet. Den fikk Stortingets tilslutning, og man har her fastlagt en nivåstrukturering av hel- setjenesten med følgende tre hovedni- væer:

- Kommunehelsetjenesten skal plan- legges ut fra lokalsamfunnets behov.
- Fylkeshelsetjenesten skal omfatte helsetjenester som bør planlegges ut fra fylkets samlede behov.
- Regionhelsetjenesten skal omfatte typer av service som planlegges ut fra flere fylkers behov fordi det ikke er rasjonelt eller faglig forsvarlig å etablere slik service i hvert fylke.

Helsedirektøren mener en viktig mål- setting med ovennevnte organisering har vært at pasienten skulle behandles på laveste effektive omsorgsnivå og at det er en hensiktsmessig struktur.

Dette betyr bl.a. at pasientopp- hold på regionsykehus bør være så kortvarig som mulig. Det vil være rimelig at re- gionsykehusene utfører det de har spisskompetanse for. Når denne opp- gaven er utført, bør pasienten om mu-

lig overføres til hjemsted for videre be- handling og pleie.

Spørsmålet om når en pasient er fer- digbehandlet ved regionsykehuset er en faglig vurdering i hvert enkelt tilfelle. Denne vurderingen må i tvilstilfelle avgjøres i et samarbeid mellom region- sykehuset og det lokale sykehus.

I dette spesielle tilfellet er det pro- blematisert et forhold vedrørende no- sokomiale infeksjoner. Dette er ofte langvarige tilstander der deler av be- handlingen/etterbehandlingen etter helsedirektørens skjønn bør foregå ved det lokale sykehus eller i lokalmiljøet. Det forutsettes at regionsykehuset og det lokale sykehus i hvert enkelt tilfelle avtaler rutiner og behandlingsopplegg som både ivaretar hensynet til pasien- ten, og som hindrer smittespredning.

Oslo

Torbjørn Mork

Furosemidkapsler i behandlingen av hypertensjon eller hjertesvikt hos eldre i allmennpraksis

Tidsskriftet publiserte nylig en under- søkelse ved Ole Terland med denne overskriften (1).

Terland har prøvet ut hvordan Lasix Retard egner seg til behandling av hjertesvikt og eller hypertoni både hos pasienter som tidligere har stått på tia- ziddiuretika og på en gruppe nydia- gnostiserte og ubehandlede pasienter.

Ut fra undersøkelsen konkluderer han med at Lasix Retard er et godt førstevalgspreparat ved hypertoni og hjertesvikt hos eldre i allmennpraksis.

Artikkelen reiser flere spørsmål. Spesielt er det to forhold vi mener burde ha vært drøftet nærmere:

«Eldre» - hvem er det?

I sitt materiale har Terland unge men- nesker under 50 år, middelaldrende mellom 50 og 65 - 23 og eldre over 65 år - 88. Hvor mange som er eldre under 75 eller gamle over 75, vites ikke. Hans materiale er med andre ord såpass heterogent at det ikke innbyr til

12. Sundal E, Businger J, Boughton KJ. Recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). A comprehensive clinical review. *Drugs Today* 1989; 25: 799-816.
13. Goodnough LT, Rudnick S, Price TH et al. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1163-8.

Johan N. Wiig svarer:

Det er hevet over enhver tvil at flere forhold ved den operative prosedyre vil påvirke pasientens immunsystem som Even Sundal ganske riktig påpeker. Hvilke konsekvenser dette har for vår kliniske hverdag er imidlertid uklart.

Formålet med min artikkel om blodtransfusjon og cancer var ikke å benekte eller bekrefte en eventuell effekt av blodtransfusjoner på prognosen ved cancerkirurgi. Hensikten var å påpeke hvor metodologisk mangelfulle de foreliggende arbeider er, og at det er vesentlige innbyrdes motsetninger i den gruppen arbeider som blir tatt til inntekt for transfusjonseffekten. Etter min mening er det lite meningsfylt å gjøre metaanalyser av metodologisk dårlige studier. For øvrig utgår en ganske vesentlig del av litteraturen om blodtransfusjonenes betydning for cancerresidiv nettopp fra gruppene omkring Tartter og Blomberg som Sundal henviser til. Sundals henvisning til erythropoietin er interessant. En som jeg nevnte i artikkelen er det ingen selvfølge at autotransfusjon kan benyttes uten at det forårsaker en immunologisk straffereaksjon.

Med mindre det kan vises at vi må benytte erythrocyttkonsentrat filtrert for leukocytter har heldigvis denne problemstillingen liten praktisk betydning. Det eneste som er sikkert i denne sammenheng er at vi som kirurger av mange grunner må redusere blodtransfusjoner til et minimum. Dessuten er denne problemstillingen en påminnelse om at selv artikler i meget anerkjente internasjonale tidsskrifter må leses kritisk. La oss ikke vedta en medisinsk sannhet før den er bevist, selv om hypotesen er interessant!

Sandvika

Johan N. Wiig

Nosokomiale infeksjoner

Jeg viser til mitt innlegg i Tidsskriftet nr. 12/1990 (1), samt Helsedirektoratets tilsvarende (2). Nå vil jeg mene at en kirurgisk avdeling ikke har så stort behov for den sengen det her er snakk om, idet jeg antar som nokså sikkert at dersom avdelingen befinner seg midt i en nosokomial periode så har man vel

stillet all elektiv implantatkirurgi i bero og således har senger nok. Hvis dette tiltak ikke er iverksatt, vil jeg mene at det lovverk som forvaltes av Justisdepartementet like lett kan komme til anvendelse. I alle katastrofesammenhenger ellers gjelder den regel at man skal gjøre alt som er mulig for å begrense omfanget. Hvis det oppstår brann på et stort skip, flytter man ikke deler av brannen over på mindre skip. Tørr ved er også uegnet til brannslukking. Mine innlegg nå er ikke tuftet på den tro at historien om David og Goliath er reproducerbar, men på den antakelse at det er mulig å få frem et budskap. Innholdet i budskapet antar jeg kan være aktuelt i alle regioner, med noen års mellomrom. Ha en god sommer.

Harstad

Asle Vebostad

Debatten ansees herved avsluttet.

Red.

Litteratur

1. Vebostad A. Nosokomiale infeksjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 1564.
2. Mork T. Nosokomiale infeksjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 1564.

Manipulasjonsbehandling utført av leger, fysioterapeuter og kiropraktorer

I Tidsskriftet nr. 10/1990 (1) kommenterer kiropraktor Øivind Stokke undertegnede på en slik måte at det er behov for korrigeringer av enkelte fakta.

Fysioterapeututdanningen i Norge består av tre år ved høyskole + et praksisår (turnusår) etterpå. I de tre undervisningsårene ved høyskolen foreleses det teoretisk og praktisk-teoretisk omtrent 2 500 timer, mens den veiledede, kliniske praksisen utgjør omtrent 1 000 timer. Praksisen er delt mellom kommunehelsetjenesten (60 %) og institusjonshelsetjenesten (40 %). I tillegg kommer praksisen i praksisåret (turnusåret) som er omtrent 1 600 timer.

Totalt medfører dette at fysioterapeuter har omtrent 5 000 timer teoretisk, praktisk-teoretisk og klinisk utdanning før godkjenning som fysioterapeut gis i Norge. Fysioterapeututdanningen i Norge er lagt opp som en bred grunnutdanning. Dette betyr at kandidatene skal ha en god innsikt i alle deler av norsk helsevesen og innenfor et bredt spekter av ulike sykdomsområder. Det er således ikke riktig som Stokke hevder, at jeg fremstiller fysioterapeuter som spesialister og autoriteter i «alt mulig-behandling» av

«alt mulig-medisin». Grunnutdanningen ved fysioterapihøgskolene er en basis for videreutdanning og spesialisering innen ulike områder av helsetjenesten.

Sammenliknet med Stokkes påstand om at kiropraktorer har seks års akademisk studium, kan nok fysioterapeutenes fire år virke noe snaut. Faktum er imidlertid at kiropraktikk er en utdanning som i USA går over ti trimestre (3-måneders perioder). Kiropraktorutdanningens omfang i USA er, avhengig av utdanningssted, av mellom 4 000 og 5 000 timers varighet inkludert klinisk praksis. Dette fremgår av studieinformasjon i to bulletiner fra 1989 fra Texas Chiropractic College og National College of Chiropractic. Kiropraktorene sammenlikner seg gjerne med legene i utdanningstid. Amerikansk utdannede leger har imidlertid en klart lenger utdanning enn kiropraktorene i USA.

Stokke hevder at kiropraktorer ikke er spesialister kun på ryggens problemer, men befatter seg med belastningslidelser, diagnostisk, terapeutisk og forebyggende. Jeg tar til etterretning at han hevder det. Kiropraktorene har imidlertid vært lite flinke til å vise andre sider av sin praksis enn den kliniske behandling av ryggproblemer, og jeg vil tro at både publikum og presse assosierer kiropraktikk til ryggproblemer.

Stokke mener som Henrik Weber (3) at: man må bli flinkere til å sette punktum for hensiktsløs fysioterapi. Dette er ofte et problem for behandlende lege som etterhvert bruker fysioterapi som psykoterapi. Jeg er også opptatt av at fysioterapi ikke skal overforbrukes til liten helsemessig og samfunnsmessig nytte. Imidlertid er jeg ikke umiddelbart enig i at alle ryggpasienter som ikke har en åpenbar somatisk årsak til sin lidelse, kan karakteriseres som mottakere av hensiktsløs fysioterapi. Heri ligger vel kanskje noe av det faglige skillet mellom norsk fysioterapi og kiropraktikken, hvor norsk fysioterapi med en lang tradisjon for psykosomatisk behandling (4-6) mener at ikke alle rygglidelser lar seg manipulere til det bedre.

Stokkes bekymring for hensiktsløs fysioterapi bør vel utvides til å gjelde all hensiktsløs behandling. Med dette menes behandling som ikke dokumenterer effekt, nytte eller som ikke lar seg forsvare på faglig grunnlag. Som fysioterapeut er jeg opptatt av dette, og opptatt av at fysioterapi skal argumenteres for, evalueres og dokumenteres. Norske Fysioterapeuters For-

→

Medikamentell terapi i praksis

Pivampicillin (Pondocillin) og pivmecillinam (Selexid) kan gi karnitinmangel

Risiko for bivirkninger

Pivalinsyreholdige antibiotika pivampicillin (Pondocillin) og pivmecillinam (Selexid) forårsaker karnitinmangel. Nyere resultater bekrefter at behandling med slike antibiotika fører til en senkning av karnitinnivåene i serum og muskler. Statens legemiddelkontroll ser med bekymring på midlenes metabolske effekter selv om de kliniske konsekvenser ikke er fullt avklart. Inntil videre bør norske leger være kjent med problemstillingen og bruke disse preparater med spesiell oppmerksomhet. Dette gjelder særlig hos pasienter med primære eller sykdomsbetingede endringer i karnitinstoffskiftet.

Penicillinene ampicillin og mecillinam er i Pondocillin og Selexid tabletter forestret med pivalinsyre (trimetyl-eddiksyre) for å øke den biologiske tilgjengeligheten. Etter absorpsjon avspaltes pivalinsyre. Kinetikken for pivalinsyre er først blitt kjent i den senere tid. I en undersøkelse av Holme og medarbeidere (1) ble det vist at to voksne behandlet seks og ni dager med terapeutiske doser av de to preparater fikk betydelig fall (til ca. 40 % av normale verdier) i serumkonsentrasjonene av karnitin allerede etter én dag. Videre fant man en kraftig økning i utskillelsen av pivaloylkarnitin i urinen. Bruk av pivampicillin i ni dager reduserte kroppens karnitinlagre med ca. 10 %.

Karnitinundersøkelser ble også foretatt i en liten gruppe barn som ble langtidsbehandlet (9–22 måneder) med Miraxid (pivmecillinam + pivampicillin, ikke registrert i Norge) som profylakse mot kronisk urinveisinfeksjon. Hos disse pasientene falt serumkonsentrasjonene av karnitin til 7–27 % av det normale. Etter behandling i 22 og 30 måneder, ble den muskulære

konsentrasjon hos to barn redusert til 10 % av det normale (1). To av barna som inngikk i studien, måtte avslutte behandlingen på grunn av uventet kvalme og øket aggressivitet, symptomer som kan være sentralnervøst betinget. Under faste hos ett av barna etter avsluttet behandling fantes også øket konsentrasjon av frie fettsyrer og manglende økning av ketonlegemer (analogt med forandringer som sees ved primær karnitinmangel). Dette bekrefter tidligere publiserte undersøkelser som viser øket utskillelse av pivaloylkarnitin i urinen hos pasienter behandlet med disse antibiotika (2, 3).

Bakgrunnen for Holme og medarbeideres studier (1) var utredning av to brødre innlagt for hypoketotisk hypoglykemi med symptomer som liknet acyl CoA dehydrogenasemangel som kan være en grunn til akutt spedbarnsdød. I rutineundersøkelsene ved denne tilstanden inngikk karnitinbestemmelser, og det ble påvist store mengder pivaloylkarnitin utskilt i urinen sekundært til inntak av Pondocillin.

Karnitin – forekomst og fysiologiske funksjoner

Karnitin medvirker i transporten av lange fettsyrer over mitokondriemembranen og er en essensiell kofaktor ved beta-oksydasjon av fettsyrer (4). Lagrene av totalkarnitin hos voksne er ca. 100–200 mmol. Omtrent 98 % finnes i muskler, resten stort sett i hjerte, lever og nyrer. I serum forekommer karnitin fritt og som acylkarnitin. Normale konsentrasjoner av totalkarnitin ligger mellom 30 og 60 $\mu\text{mol/l}$, noe høyere hos menn enn kvinner (5). Karnitin kan tilføres via animalske produkter, men kan også syntetiseres i lever og nyrer. Nyfødte har lav karnitinsyntese de første leveukene (6). Karnitin metaboliseres sakte og utskilles via nyrene; beregnet halveringstid er på flere måneder.

Karnitinmangel

Primær karnitinmangel kan være muskulær eller systemisk. Den muskulære form skyldes en svikt i den spesifikke opptakmekanismen for karnitin i

muskulatur med karnitinkonsentrasjoner ned til 10 % av det normale, men med normale serumkonsentrasjoner (7). Disse pasienter får ofte smerter ved anstrengelse. Ved systemisk karnitinmangel kan pasientene ha hypoglykemi, nedsatt evne til å omsette fettsyrer, fettinfiltrasjon i leveren, enkelte har vist fibroendokardial elastose, encefalopati og dels vært oppfattet som Reyes syndrom, dels med tidlig død (8, 9). Sykdomsbildet er imidlertid svært heterogent (10).

Sekundær karnitinmangel er beskrevet hos pasienter med organiske acidurier (11), ved hemodialyse av pasienter med kronisk nyresvikt (12) og ved uttalt levercirrhose (13). Ved de førstnevnte tilstander vil tilførsel av karnitin kunne motvirke mangelsymptomer som hypoglykemitendens, hjertearytmier og hypertriglyseridemi (11, 14–15). Medikamentelt betinget karnitinmangel er også beskrevet ved behandling med antiepilepsimidlet valproat (16, 17). Valproat gir dannelse av valproylkarnitin som skilles ut i urinen. Også enkelte cytostatika kan gi øket renalt tap av karnitin.

Klinisk betydning av karnitinmangel ved bruk av pivalinsyreholdige antibiotika

Pondocillin og Selexid ble registrert i Norge i henholdsvis 1971 og 1987. Produzenten (Løvens kemiske Fabrik) opplyser at på verdensbasis er anslagsvis 35 millioner pasienter blitt behandlet med disse preparatene. I Norge er det totalt solgt ca. 10 millioner døgn-doser.

Inntil nylig forelå ingen bivirkningsrapporter for disse midler, verken i Norge, Sverige, WHO-databasen eller i litteraturen, som sikkert kan knyttes til karnitinmangel. Enkelte kasuistikker beskriver at langtidsbehandlede barn ble mer muskeltrette enn før behandlingen. Tilsvarende muskeltretthet og påfallende inaktivitet er også beskrevet hos eldre pasienter etter gjentatte kurer. I begge tilfellene forsvant symptomene ved seponering eller substitusjon med karnitin. Til Bi-

virkningsnemnda er det nylig rapportert ett tilfelle av asteni og muskelsvakhet med redusert serumkarnitin etter gjentatte kurer med Pondocillin. Ved seponering gikk symptomene tilbake, samtidig med at serumkarnitin ble normalisert.

Det er rimelig å tro at de virkninger man kan forvente pga. av en gradvis tømming av karnitinlagrene, oftest ikke ville bli satt i sammenheng med disse medikamentene. Ved kompliserte kliniske situasjoner med multifaktoriell årsakssammenheng, tolkes slike symptomer lett som en forverring av tilstanden, uten at bivirkninger mistenkes. En risikovurdering må derfor legges vekt på hva som er kjent fra andre kliniske tilstander med endret karnitinbalanse.

Det synes ikke å være tvil om at tilførsel av pivalinsyreholdige antibiotika fører til en 5–10 foldig økning av urinutskillelsen av karnitin og karnitinstere av pivalinsyre. Serumkarnitin er bare en transportform for karnitin som utøver sin vesentligste funksjon intracellulært. Det raske fall i serumkarnitin etter behandlingsstart tyder på at den økede utskillelsen overskrider kroppens kapasitet for nydannelse. Etter gjentatte kurer eller langvarig behandling vil man kunne få en tømming av karnitinlagrene med muskelnivåer som tilsvarer det som er kjent hos pasienter med primær karnitinnangel. Pasienter med muskulær karnitinnangel får først symptomer ved muskelnivåer ned mot 10–25 % av det normale. Ved systemisk karnitinnangel er serumkarnitin redusert til 10–20 % av det normale. Ved hemodialyse sees en forbigående reduksjon i serumkarnitin som ofte bedres eller igjen stiger mot normale konsentrasjoner frem til neste dialyse to dager senere. Likevel er det blitt påvist vesentlige reduksjoner i intramuskulært karnitin også hos noen av disse pasientene (12). Det er gode holdepunkter for at tilførsel av karnitin ved en del kliniske situasjoner reverserer eller forhindrer en del komplikasjoner som er relatert til små karnitinlagre (11, 14, 15).

På denne bakgrunn er det rimelig å anta at kliniske fenomener ved redusert intracellulær karnitin kan være:

- Økende hjertesvikt, øket arytmitendens
- Fettlever, øket følsomhet for NH_3 -oppbygning ved levercirrhose,

Reyes syndrom, encefalopati, akutt død

- Muskelsmerter ved anstrengelse eller faste, øket kreatininkinase
- Neuroirritabilitet, kvalme, asteni, død
- Hypoglykemi og hypertriglyseridemi.

Det er viktig å understreke at *langtidsprofylakse* med pivalinsyreholdige antibiotika *ikke er godkjent indikasjon* i Norge. Det er imidlertid rimelig å anta at også gjentatte kurer kan føre til reduserte karnitinlagre.

Konklusjon

Statens legemiddelkontroll ønsker å henlede oppmerksomhet på de mulige alvorlige kliniske konsekvenser som kan oppstå i forbindelse med behandling med pivalinsyreholdige antibiotika. Meldinger om mistenkte tilfeller bør snarest sendes Bivirkningsnemnda.

- Ved korttidsbehandling på 7–10 dager hos ellers friske personer vil man forvente en reduksjon i karnitinlagrene på ca. 10 %. Dette antas ikke å ha noen metabolsk eller klinisk konsekvens.
- Langvarig behandling (to måneder eller lengre) hos ellers friske vil gi en reduksjon av karnitinlagrene til ca. 40 % av det normale. Dette er nær nivåer hvor mangelsymptomer og bivirkninger kan opptre, og bør derfor unngås.
- Gjentatte korte behandlingkurer bør ikke gis med mindre enn 1–2 måneders intervall.
- Inntil mer er kjent, bør ekstra forsiktighet utvises ved behandling av gravide.
- Barn og underernærte må få midlene dosert etter kroppsvekt; hvis ikke vil de kunne utvikle karnitinnangel raskere enn voksne normalvektige.
- Midlene bør ikke gis til pasienter med genetiske metabolsmeanomalier av typen organiske acidurier som metylmalonsyre, propionsyreacidemi, etc.
- Pivampicillin og pivmecillinam bør ikke kombineres med valproatbehandling (epileptikere).

Thomas Bøhmer
Liv Endresen

Litteratur

1. Holme E, Greter J, Jacobson CE, Lindstedt S, Nordin I, Kristiansson B et al. Carnitine deficiency induced by pivampicillin and pivmecillinam therapy. *Lancet* 1989; 2: 469–72.
2. Melegh B. Carnitine supplementation in pivampicillin treatment. *Lancet* 1989; 2: 1096.
3. Melegh B, Kerner J, Bieber L. Pivampicillin promoted excretion of pivaloylcarnitine in humans. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 3405–9.
4. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1421–80.
5. Bøhmer T, Rydning A, Solberg HE. Carnitine levels in human serum in health and disease. *Clin Chim Acta* 1974; 57: 55–61.
6. Borum PG. Possible carnitine requirements of the newborn and the effect of genetic disease on the carnitine requirement. *Nutr Rev* 1981; 39: 385–96.
7. Dyke DH van, Griggs RC, Markesbery W, Dimauro S. Hereditary carnitine deficiency of muscle. *Neurology* 1975; 25: 154–9.
8. Chapoy PR, Angelini C, Brown J, Stiff JE, Shug AL, Cederbaum CD. Systemic carnitine deficiency – a treatable inherited lipid-storage disease presenting a Reyes syndrome. *New Engl J Med* 1980; 303: 1389–94.
9. Tripp M, Katcher ML, Peters HA, Gilbert EF, Arya S, Hodach RJ et al. Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis. *N Engl J Med* 1981; 305: 305–89.
10. Angelini C, Trevison C, Isaya G, Pegolo G, Vergani L. Clinical varieties of carnitine and carnitine palmitoyl-deficiency. *Clin Biochem* 1987; 20: 1–7.
11. Hokland B, Madsen S. Karnitinnangel syndromer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1986; 106: 2637–8.
12. Bøhmer T, Bergrem H, Eiklid K. Carnitine deficiency induced during intermittent hemodialysis for renal failure. *Lancet* 1978; 1: 126–8.
13. Rudman D, Sewell CW, Ansley JD. Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients. *J Clin Invest* 1977; 60: 716–23.
14. Suzuki Y, Narita M, Yamazaki N. Effects of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis. *Jpn Heart J* 1982; 23: 349–59.
15. Lacour B, Giulio S de, Chanard J, Cianciano C, Haguët M, Lebkiri B et al. Carnitine improves lipid anomalies in haemodialysis patients. *Lancet* 1980; 2: 763–4.
16. Millington DS, Bohan TP, Roe CR, Yergey A, Liberto DJ. Valproylcarnitine: a novel drug metabolite identified by fast bombardment and thermospray liquid chromatography – mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 1985; 145: 69–75.
17. Laub MC, Paetzke-Brunner R, Jaeger G. Serum carnitine during valproic acid therapy. *Epilepsia* 1986; 27: 559–62.

Streptokokkinfeksjoner på fremmarsj?

Streptokokkene forårsaker en rekke infeksjoner både hos mennesker og dyr. Få, om overhodet noen mikroorganismer av medisinsk betydning danner så mange eksotoksiner og enzymer som nettopp disse bakteriene. Som det også fremgår av fem artikler i dette nummer av Tidsskriftet (1-5), er de i stand til å forårsake infeksjoner i så å si alle vev. Selv om mange streptokokk-stammer forårsaker sykdom hos menneske, inngår de fleste i normalfloraen i munnen og mage-tarm-kanalen. Enkelte ganger kan imidlertid stammer fra normalfloraen komme over i blodbanen og forårsake septikemi og endokarditt. Streptokokkstammer i munnfloraen kan også medvirke til dannelse av tannrøte.

Genus *Streptococcus* tilhører familien *Streptococcaceae*. De viktigste spesies som forårsaker sykdom hos menneske, er *Streptococcus pyogenes* (gruppe A-streptokokker), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* (gruppe B) og flere stammer innen gruppene C og G. Tidligere ble *Streptococcus faecalis* regnet med til genus *Streptococcus*, men er nå overført til en ny genus – *Enterococcus* – med foreløpig 12 spesies (6). Genus *Streptococcus* inndeles på grunnlag av hemolyse på blodagar i alfa-hemolytiske, beta-hemolytiske og ikke-hemolytiske stammer. På grunnlag av polysakkarid-antigener i celleveggen inndeles de samme streptokokkene serologisk i Lancefields grupper A til R. Ytterligere inndeling i serotyper kan foretas ut fra proteinene M, R og T i celleveggen. Det bør bemerkes at pneumokokkene – *S pneumoniae* – ikke lar seg gruppere i Lancefields system.

For menneske er stammene i serogruppe A – *S pyogenes* – langt de viktigste. De er alle beta-hemolytiske og antas å forårsake over 90 % av alle streptokokkinfeksjoner hos menneske som akutt tonsillitt, otitt, sinusitt, faryngitt, cellulitt, erysipelas, skarlagensfeber, septikemi, sårbetennelser, pneu-

moni og dessuten følgetilstander som akutt glomerulonefritt, febris rheumatica og chorea. Gruppe B, C, D og G forårsaker også infeksjoner hos menneske: gruppe B (*S agalactiae*) cervicitt og infeksjoner hos nyfødte, gruppe C, G og D (*Streptococcus bovis* og *Streptococcus equinus*) septikemi og endokarditt.

Streptokokkene var tidligere en av de hyppigste årsakene til alvorlige infeksjoner (7). Epidemier med skarlagensfeber og sårinfeksjoner var vanlige. Giktfeber og streptokokknefritt forekom ofte, og helt frem til i 1930-årene var dødeligheten av streptokokkseptikemi over 80 %. I løpet av de siste 50-60 årene har imidlertid forekomsten av streptokokkinfeksjoner i de industrialiserte land gått sterkt tilbake, og sykdommer som giktfeber, streptokokknefritt og chorea er blitt sjeldne, ja, i flere land nesten forsvunnet (7). Årsakene til denne tilbakegangen antas først og fremst å være bedre levestandard og god hygiene, men trolig har behandling med sulfonamider og senere penicilliner vært medvirkende i hvert fall til den lave dødeligheten.

I de siste 3-4 årene ser det imidlertid ut til å ha skjedd en betydelig økning i forekomsten av streptokokkinfeksjoner i flere industrialiserte land, særlig alvorlige infeksjoner. Både fra Vest-Europa og USA er det kommet meddelelser om alvorlige infeksjoner som septikemi, toksisk sjokkliknende syndrom og nekrotiserende fasciitt med høy dødelighet (8-12), og i USA er påvist flere utbrudd av giktfeber ofte med karditt og andre alvorlige komplikasjoner (13). Også i vårt land er det påvist en betydelig økning i forekomsten av infeksjoner med gruppe A-streptokokker. Antall ikke-invasive tilfeller rapportert til Meldesystem for infeksjonssykdommer (MSIS) steg fra gjennomsnittlig 48 000 pr. år (fra juli til og med juni året etter) i perioden 1975-87 til 77 000 i sesongen 1987-88. Antall pasienter med bakteriemi øket til det tredoble, og

hele 25 % av disse døde (4). Mange pasienter hadde dessuten alvorlige infeksjoner som har vært uvanlige i flere tiår: pneumoni med empyem, nekrotiserende fasciitt, meningitt og peritonitt (1, 3, 4). Det ble også påvist enkelte tilfeller av febris rheumatica og flere med streptokokknefritt, noen med alvorlig forløp.

Årsaken til denne økede forekomsten av alvorlige streptokokkinfeksjoner er lite klarlagt. Noen pasienter hadde nok nedsatt motstandskraft. En betydelig del av pasientene med bakteriemi/septikemi var nemlig eldre (> 70 år) eller helt unge (< 4 år), flere var spedbarn (4). Langt de fleste var imidlertid 4-70 år. Av de tilfellene som er publisert eller meddelt, hadde få av pasientene alvorlig underliggende sykdom og bare en fikk immun-suppressiv behandling. Dette samsvarer bare delvis med det som er vanlig ved alvorlige streptokokkinfeksjoner der høy alder, sukkersyke, immunsuppressiv behandling og alkohol- og medikamentmisbruk antas å være viktige predisponerende faktorer.

Kan det så være streptokokkene som er blitt mer virulente? Gruppe A-streptokokker danner en rekke substanser, flere med toksinvirking. Det typespesifikke M-proteinet antas imidlertid å være den viktigste virulensfaktoren (14). Det hemmer blant annet leukocyttenes kjemotakse og koagulasjonssystemet, forårsaker aggregering av leukocytter og trombocytter og virker cytotoxisk. Det er dessuten uttalt immunogent, og immunkomplekser med M-protein kan påvises i glomeruli ved streptokokknefritt. Endelig adhererer stammer med M-protein til slimhinneepitel, mens stammer som mangler dette proteinet, ikke adhererer. I arbeidet til Høiby og medarbeidere (4) er det vist at hele 87 % av de undersøkte stammene som forårsaket alvorlige infeksjoner i 1987-88, var serotype M-1, mens slike stammer var sjeldne i et kontrollmateriale fra begynnelsen av 1980-tallet. Medde-

lelser de siste 3–4 årene fra andre land i Vest-Europa og fra USA har også vist at alvorlige streptokokkinfeksjoner ofte har vært forårsaket av stammer med betydelige mengder M-protein, spesielt M-1, M-3 og M-18 (8, 12). Mye taler derfor for at streptokokkutbruddet i Norge i 1987–88 var forårsaket av mer virulente stammer. Om pasientene også hadde nedsatt motstandskraft mot disse stammene, lar seg vanskelig bedømme.

Erytrogen eller pyrogen toksin antas også å medvirke til streptokokkenes virulens (12, 14). De fleste gruppe A-streptokokker danner ett eller flere av de tre pyrogene toksinene A, B og C. I tillegg til å forårsake utslett ved skarlagensfeber antas toksinene å hemme fagocyt- og lymfocytfunksjonene og forverre forløpet ved endotoksinsjokk. I USA er det vist at streptokokker fra pasienter med alvorlig toksisk sjokk-syndrom dannet pyrogen toksin A (12). Selv om stammer fra utbruddet i Norge hadde lite toksin A, hadde de mye toksin B og noe C. Muligens kan også dette ha bidratt til å øke stammens virulens.

Streptokokkinfeksjonene frembyr vanligvis ikke større diagnostiske problemer enn andre infeksjonssykdommer. Å skille mellom halsinfeksjoner med streptokokker og andre mikroorganismer, vanligvis virus, bare ut fra kliniske funn er imidlertid vanskelig. Pussbelagte tonsiller, forstørrede og ømme lymfeknuter på halsen og ingen hoste taler for streptokokkinfeksjon, mens snue, heshet, hoste og ekspektorat taler for virusinfeksjon (3). Resultater av enkle laborato-

rieundersøkelser som telling av hvite blodlegemer, måling av C-reaktivt protein, hurtigprøve for påvisning av mononukleose og påvisning av streptokokkantigen er ofte til god diagnostisk hjelp (3). Det bør imidlertid i hvert enkelt tilfelle vurderes hvor nødvendige slike prøver er for å avgjøre om penicillin skal gis eller ikke.

Streptokokkene er fortsatt meget følsomme for penicillin G og V, og som fremholdt av Halstensen og medarbeidere (2) er penicillinerne førstehåndsmidikamenter ved streptokokkinfeksjoner. Hvis penicillinerne ikke kan anvendes, er erytromycin et godt alternativ. Rutinemessig etterkontroll av pasienter med streptokokkinfeksjoner med henblikk på akutt glomerulonefritt vil vanligvis ikke være til stor nytte, men bør foretas hvis slik nefritt er påvist i lokalmiljøet.

Ved utbrudd av infeksjonssykdommer med høy dødelighet som streptokokkutbruddet i 1987–88, er det viktig å ha et effektivt meldesystem. Statens institutt for folkehelse registrerte utbruddet i 1987–88 tidlig og sendte ut gjentatte MSIS-rapporter om forløpet av utbruddet og dessuten praktiske råd om diagnostikk, behandling og forebygging av streptokokkinfeksjoner – alt til stor nytte i behandlingen av infeksjonene. Det er imidlertid viktig å være oppmerksom på at effektiviteten og nytten av meldesystemet også er avhengig av legene selv – av hvor nøye de er med å rapportere sine funn.

Are Næss
Claus Ola Solberg
Medisinsk avdeling B
Haukeland sykehus
5021 Bergen

Litteratur

1. Brandtzæg P, Gaustad P, Vanberg PJ, Medbø S, Ledaal P, Reigstad H. Kliniske sykdomsbilder forårsaket av gruppe A-streptokokker. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2629–33.
2. Halstensen A, Brandtzæg P, Andrew M, Høiby EA, Hjortdahl P, Gaustad P. Behandling av infeksjoner forårsaket av gruppe A-betahemolytiske streptokokker. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2637–40.
3. Hjortdahl P, Halstensen A, Høiby EA, Andrew M, Brandtzæg P, Gaustad P. Differensialdiagnostiske utfordringer ved betahemolytiske streptokokkinfeksjoner. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2634–7.
4. Høiby EA, Gaustad P, Aasen S, Martin PR. Sykdom forårsaket av Streptococcus pyogenes i Norge 1975–89. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2625–8.
5. Kinn I. Nekrotiserende fasciitt fremkalt av gruppe A-streptokokker. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2641–3.
6. the genus Enterococcus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9: 75–9.
7. Madsen ST. Scarlet fever and erysipelas in Norway during the last hundred years. Infection 1973; 1: 76–81.
8. Invasive streptococci. Lancet 1989; 2: 1255.
9. Francis J, Warren RE. Streptococcus pyogenes bacteremia in Cambridge – a review of 67 episodes. Q J Med 1988; 68: 603–13.
10. Gaworzewska E, Colman G. Changes in the patterns of infection caused by Streptococcus pyogenes. Epidemiol Infect 1988; 100: 257–69.
11. Stegamy B, Burman L-Å, Backlund U, Holm S, Settergren B, Svanström M. Två fall av allvarlig gruppe A-streptokokkinfektion. Läkartidningen 1989; 86: 3672–5.
12. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N Engl J Med 1989; 321: 1–7.
13. Wallace MR, Garst PD, Papadimos TJ, Oldfield EC. The return of acute rheumatic fever in young adults. JAMA 1989; 262: 2557–61.
14. Ginsburg I. Streptococcus. I: Braude AI, Davis CE, Fierer J, red. Medical microbiology and infectious diseases. Philadelphia: Saunders, 1981: 281–95.

Klinikk og forskning

Sykdom forårsaket av *Streptococcus pyogenes* i Norge 1975–89

En mikrobiologisk og epidemiologisk oversikt

Vinteren 1987–88 opplevet vi i Norge en *Streptococcus pyogenes*-epidemi som skyldtes serotype M-1-bakterier. Vel 77 000 ikke-invasive S pyogenes-sykdomstilfeller ble meldt, om lag 60 % flere enn tidligere år. Antallet bakteriemitfeller var nesten tredoblet i første halvår 1988 sammenliknet med tidligere. Mange av tilfellene var fulminante septikemier, 25 % døde. Også andre alvorlige S pyogenes-infeksjoner, som har vært uvanlige de siste tiår, ble registrert under utbruddet. Det var tilstander som nekrotiserende fasciitt, pneumoni med empyem, primær peritonitt og meningitt. For bedre å forstå de observerte variasjoner i forekomst og kliniske sykdomsmanifestasjoner, gis det også en oversikt over virulensgenskaper hos S pyogenes.

Streptococcus pyogenes – ofte benevnt (sero)gruppe A-betahemolytiske streptokokker (GAS) – er fra gammelt av en svært viktig patogen bakterie (1–9). Før kjemoterapi var tilgjengelig, var den ofte årsak til alvorlige, lokaliserte suppurative infeksjoner og septikemi (4), og ofte med følgetilstanden akutt reumatisk feber og senfølger etter denne (9). Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over utbruddet av GAS-sykdom som rammet vårt land i 1987–88 og å belyse noen forhold som kan ligge til grunn for endringer i forekomst og alvorlighet av GAS-sykdom.

Streptococcus pyogenes

Streptokokkene inndeles gjerne etter hemolytisk aktivitet samt antigenene, biokjemiske og fysiologiske egenskaper. De betahemolytiske streptokok-

E. Arne Høiby
Avdeling for bakteriologi
Statens institutt for folkehelse
0462 Oslo 4

Peter Gaustad
Kaptein Wilh. Wilhelmsen og frues
bakteriologiske institutt
Rikshospitalet
0027 Oslo 1

Sigmund Aasen
Peter R. Martin
Avdeling for samfunnsmedisin
Statens institutt for folkehelse
0462 Oslo 4

Høiby EA, Gaustad P, Aasen S,
Martin PR.

Disease from *Streptococcus pyogenes* in Norway 1975–89

A brief microbiological and epidemiological overview

Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2625–8

The article briefly surveys the epidemiology of *Streptococcus pyogenes* caused disease in Norway during the last 15 years based on notification data, with emphasis on the nation-wide outbreak in 1987–88 caused by mucoid M-1 organisms. During the season 1987–88 the number of non-invasive S. pyogenes infections was 60 % higher than expected. The number of bacteraemia cases, many with fulminant septicaemia, showed an almost threefold increase compared with earlier years. Unusual clinical manifestations such as necrotising fasciitis, pneumonia with empyema, primary peritonitis and meningitis also occurred. We briefly review the known virulence factors of S. pyogenes in an attempt to improve our understanding of the shift in clinical manifestations and occurrence of the disease.

Se redaksjonell kommentar side 2623

kene forårsaker hyppigst sykdom. De kan inndeles etter sitt polysakkarid serogruppeantigen betegnet fra A til W etter Lancefield (10). De viktigste humanpatogene betahemolytiske streptokokkene hører til gruppene A, B, C, F og G. S pyogenes er den viktigste. Biokjemisk kartlegging brukes til artsbestemmelse innen slekten *Streptococcus*. Som oftest, men ikke alltid, er det samsvar mellom serologisk gruppe og biokjemisk/fysiologisk art (tab 1).

Smittemåten for *Streptococcus pyogenes*

GAS kan forekomme i sparsom mengde i halsprøver fra friske individer. Dette er vanligvis resultatet av tidligere symptomatisk eller asymptomatisk infeksjon. Kaplan og medarbeidere (11) definerte skillet mellom klinisk sykdom forårsaket av GAS, og bærertilstand ved at førstnevnte skal gi påviselig immunrespons, sistnevnte ikke. Påvisning av store mengder GAS i prøvemateriale er som regel relatert til sykdom, mens noen med GAS-halsesyke har lavt antall bakterier (11, 12). Uten behandling vil bærertilstanden ofte vare i måneder.

Både personer som er bærere, og særlig de som er syke, kan smitte andre. GAS smitter fra luftveiene ved relativt store luftbårne dråper over forholdsvis korte avstander fra person til person, lettest i tidlig sykdomsfase (6, 13–15). Normalflora i svelget kan motvirke GAS-etablering (16). Direkte og indirekte kontaktsmitte spiller sannsynligvis også en rolle (17). Bakterien overlever i lengre tid i tørket tilstand som f.eks. i støv, men mister da

noe av sin virulens (18). Smitte via melk førte tidligere til store sykdomsutbrudd. Andre fødemidler kan også overføre smitte (19, 20). Kontaktsmitte blant personale som bearbeider kjøtt med skjærende redskap, er ikke uvanlig (21–23). Det forekommer sjelden GAS-infeksjoner hos dyr (19).

Serotyper av *Streptococcus pyogenes*

GAS kan deles inn i serotyper etter M-antigenet, et fibrillært, syrestabilt overflateprotein (10, 24). Det finnes mer enn 70 ulike M-typer. Stammer av ulike M-typer varierer i sine egenskaper slik at noen typer ofte gir tonsillitt, men ikke impetigo, og omvendt. Tilsvarende har spesielle M-typer vært assosiert med glomerulonefritt (nefritto-gene stammer), og en viss assosiasjon er også funnet for reumatisk feber (25). M-typing er krevende, og bare ca. 50 % av *S. pyogenes*-isolatene er M-typbare. Derfor utføres oftest T-typing basert på de trypsinresistente T-proteinene (10). Ved å bestemme T-typen og dessuten påvise om α -lipoprotein-asen serum-opasitetsfaktor (OF) er til stede, får man god differensiering av stammer til praktisk epidemiologisk bruk. Dessuten får man holdepunkt for stammens M-type.

Virulensfaktorer hos *Streptococcus pyogenes*

GAS har en rekke kjente virulensfaktorer (26, 27). Bakteriene trenger gjennom slimhinnene i de øvre luftveier og gjennom rifter i hud. Hvordan den penetrerer mucosa er bare delvis kjent, men adhesjon til epitelceller mediert av lipoteikoinisyre og fimbrier spiller en viktig rolle (26). I vevene er GAS beskyttet mot fagocytose av sitt M-protein dersom ikke typespesifikke antistoffer mot dette foreligger.

GAS produserer en rekke ekstracellulære enzymer, noen av dem oppfører seg som eksotoksiner. Streptolysinene S og O er generelle cytolytiske og er toksiske i dyreforsøk. Hyaluronidase kan løse opp hyaluronsyren i bindevev. Streptokinase er et fibrinolytisk som bryter ned fibrin og andre proteiner.

GAS som har mye hyaluronsyre i kapselen, danner mukoide kolonier. Kapselen er antifagocytær og er pga. antigen likhet med hyaluronsyre i humant vev ikke-immunogen. Mukoide kolonier er særlig sett hos epidemiske stammer; mukoide isolater ble tidligere kalt *Streptococcus epidemicus* (19, 26).

Streptokokkene har ofte reseptorer på overflaten som adsorberer immu-

Tabell 1 Inndeling av betahemolytiske streptokokker

Art	Serogruppe
<i>Streptococcus pyogenes</i>	A
<i>Streptococcus agalactiae</i>	B
<i>Streptococcus equi</i>	C
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	C
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	C
<i>Streptococcus</i> spp.	G
<i>Streptococcus anginosus</i> (milleri)	F ¹

¹Kan også være A, C, G, eller mangle påvisbart gruppeantigen

globuliner (Fc-reseptorer), β_2 -mikroglobulin, fibronectin og fibrinogen (28–31). Adsorpsjonen kan tenkes å maskere streptokokantigener på bakterieoverflaten med vertens egne antigener.

Endostreptosin er et cytoplasmatisk antigen fra streptokokker som inngår i de immunkomplekser i glomeruli som fører til poststreptokokk-glomerulonefritt (32).

Pyrogene toksiner finnes i tre ulike antigene former (A, B og C). De antas å forårsake karakteristiske symptomer og tegn ved skarlagensfeber (27, 33). De fører dessuten til letalt sjokk, er T-lymfocytmitogener og sensibiliserer organismen for endotoksin (27). De fleste GAS produserer ett eller flere av de tre toksinene, men i ulike mengder (27). Dette forhold har vært satt i sammenheng med variasjoner i alvorlighetsgrad og tegn til toksemi sett i ulike scarlatinautbrudd. Pyrogen toksin A likner på *Staphylococcus aureus* enterotoksin B (34). Peptidoglykan fra celleveggen har liknende virkninger på organismen som endotoksin og gir bl.a. cytokinfrigjøring, men større konsentrasjoner kreves (35). Peptidoglykan, cellemembraner og lipoteikoinisyre kan aktivere komplement via den alternative vei, M-proteinet hemmer denne aktiveringen (36).

Antistoffer mot de mange nevnte biologisk aktive produkter fra GAS kan nøytralisere deres skadelige virkninger. Tilstedeværelse av antistoff mot M-protein ga betydelig mindre risiko for å få faryngitt med homolog stamme (5). M-proteinet kan også fungere som superantigen (37).

Epidemiologi

I tidligere tider, da man ikke hadde antibiotika, og de sosioøkonomiske forhold var betydelig dårligere, var alvorlig GAS-sykdom og følgetilstan-

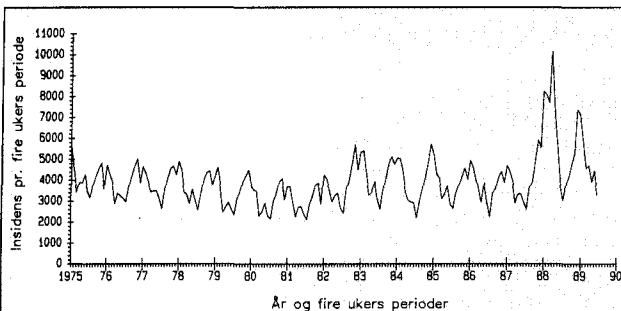
der vanlige. Nedgangen i insidens startet lenge før antibiotikaæraen (2, 3, 7, 9), og mange faktorer knyttet til øket levestandard har sannsynligvis bidratt. Likevel tror man at kjemoterapi ytterligere har redusert forekomsten av alvorlig GAS-sykdom (38). Slik sykdom er blitt langt sjeldnere i vårt land de siste tiår, mens situasjonen i utviklingsland tilsvarer forholdene her for mer enn femti år siden (9).

Meldesystem for infeksjonssykdommer (MSIS) (39) har i gjennomsnitt for årene 1975–87 registrert om lag 48 000 tilfeller av ikke-invasiv GAS-sykdom pr. sesong (fra juli til og med juni året etter). I 1987–88 ble det meldt vel 77 000 tilfeller (fig 1) (40–42). Den gjennomsnittlige halvårslige insidens av GAS-bakteriemi for hvert første halvår i perioden 1977–87 var 30, mens innpå tre ganger så mange, 84 tilfeller, ble meldt første halvår 1988; hvorav 25 % døde. Aldersfordelingen ved bakteriemi var tydelig endret i 1988 (fig 2) (42). Både ikke-invasiv og invasiv GAS-sykdom viste høyest insidensrate i Møre og Romsdal. Det ble også meldt en rekke andre alvorlige GAS-infeksjoner. Eksempelvis ble det første halvår 1988 registrert 20 pasienter med pneumoni med empyem, fem med nekrotiserende fasciitt, seks med meningitt og to med primær peritonitt (42).

GAS-isolater fra bakteriemi, andre alvorlige infeksjoner og hals- og hudinfeksjoner viste en markant dominans av serotype M-1 (T-1, OF-). De fleste isolatene fra 1987–88 var mukoide. Av 31 bakteriemi-stammer fra første halvår 1988 tilhørte 87 % M-1, mens slike stammer var uvanlige i begynnelsen av 1980-tallet. Forekomsten av stammer av typen T-1/OF- fra ikke-invasiv sykdom var også høy, helt opp til 87 % i Møre og Romsdal (42). Både internasjonalt og sammenliknet med tilsvarende tall fra Norge fra tidligere år, er dette svært uvanlige funn (43–48).

Norske GAS-stammer er fortsatt følsomme for aktuelle antibiotika. I en undersøkelse av 120 stammer fra 1988 (Ødegaard A, Høiby EA, Solberg O, Gaustad P, upubliserte data) ble bare én stamme funnet erytromycinresistent og alle stammene var meget følsomme for penicilliner. Noen stammer (ca. 5 %) var derimot tetrasyklinresistente.

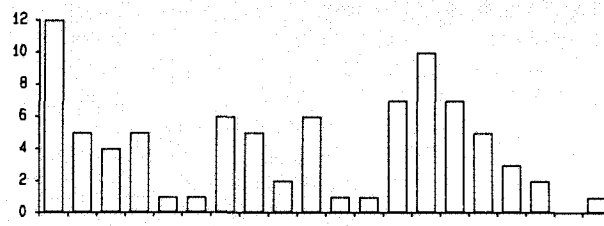
Sesongen 1988–89 ble klart roligere enn året før. Summarisk meldte tilfeller sank ned mot nivået forut for epidemien (fig 1), og antallet bakteriemi falt til førepidemisk nivå. I hele 1988 ble 105 tilfeller registrert, mens bare 34 tilfeller ble meldt i 1989.



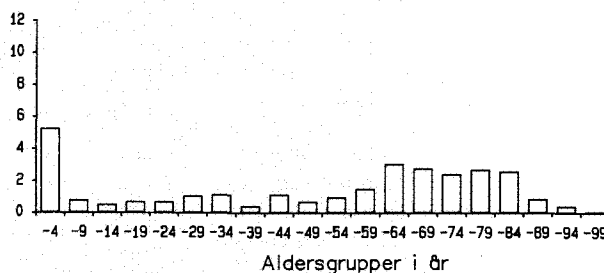
Figur 1 Ikke-invasive *Streptococcus pyogenes*-infeksjoner i Norge. Summarisk meldte tilfeller fordelt på fireukersperioder fra uke 1, 1975 til og med uke 28, 1989. Gjengitt med tillatelse fra *Scand J Infect Dis* (42)

Figur 2 Nominativt meldte bakteriemi/septikemi-tilfeller forårsaket av *Streptococcus pyogenes* i halvåret fra januar til og med juni, fordelt etter alder. Øvre del av figuren gjelder 1988 (n = 84), nedre del viser gjennomsnittlig fordeling av tilfeller i perioden fra 1977–87 (n = 335). Gjengitt med tillatelse fra *Scand J Infect Dis* (42)

Antall nye tilfeller



Antall nye tilfeller



De immunologiske komplikasjoner til GAS-infeksjon er epidemiologisk viktige og er nominativt meldbare som «Alvorlig følgetilstand etter infeksjonssykdom» i MSIS. Dette er mange leger sannsynligvis ikke klar over, og MSIS-tall er derfor trolig upålitelige. Det kan ha vært øket forekomst av poststreptokokk-glomerulonefritt i 1987–88, men bare ett tilfelle av akutt reumatisk feber ble meldt i første halvår 1988. I Sverige forelå det 1988–89 en situasjon som liknet vår året før (49). Det har også vært en økning av GAS-infeksjoner i Finland (M. Jähkola, personlig meddelelse) og muligens i Danmark (50).

Diskusjon

Mens GAS-sykdom til og med annen verdenskrig var en svært viktig årsak til alvorlig sykdom og død i industrialiserte land (7, 9), har situasjonen senere vært radikalt endret. Ikke-invasiv sykdom er imidlertid fortsatt vanlig. I 1987–88 opplevde vi en GAS-epidemi med alvorlige kliniske manifestasjoner. Bakteriemi var hyppig og rammet til dels nye aldersgrupper. Det ble påvist en unik dominans av serotype M-1. Summarisk meldt ikke-invasiv GAS-sykdom i MSIS er ment å skulle ha en vaktpostfunksjon, om lag som meldekategorien «influenzaliknende sykdom» (42). Erfaringene fra den beskrevne GAS-epidemien viser at MSIS fungerte etter hensikten. Ettersom bakteriemi avspeiler bakteriers invasivitet (unntatt som følge av invasive

prosedyrer), vil øket forekomst indikere endring til mer invasive stammer eller endret håndtering av kliniske infeksjoner. Det er derfor etter vår mening beklagelig at ikke bakteriemi fortsatt registreres i MSIS. Våre funn underbygger betydningen av at GAS-bakteriemi er meldepliktig. Det har etter vår mening stor verdi å se at den infeksjonsepidemiologiske situasjon er stabil og under kontroll. Tegn på toksisk påvirkning ved infeksjoner kan også røpe endret virulens. Slike tilstander skal meldes under «Annen alvorlig infeksjonssykdom» i MSIS.

Det har de siste årene vært øket oppmerksomhet omkring mulig økning i alvorlig GAS-sykdom i flere land (48–60). Et S pyogenes-forårsaket toksisk syndrom med likhetstrekk med stafylokokkindusert toksisk sjokksyndrom er beskrevet. Streptokokksyndromet har vært satt i samband med forekomst av pyrogen toksin A (58–60).

En uventet øket forekomst av akutt reumatisk feber har også nylig vært sett i USA (61–65). Tilstanden har en patogenese som fortsatt bare delvis er forstått, men den er satt i sammenheng med infeksjoner forårsaket av mukoides stammer. USA-utbruddet har vært assosiert med mukoides M-1-, M-3- og særlig M-18-stammer (65). Det er derfor påfallende at vi ikke har sett noen øket forekomst av reumatisk feber. Fungerer meldesystemet godt nok? Kan tilstanden ha milde symptomer hos oss slik at den ikke er blitt diagnostisert?

Vår epidemiske stamme har hatt øket spredningsevne, øket invasivitet og mulig øket toksisitet i forhold til tidligere stammer. Hvilke virulensfaktorer som har vært viktigst, er foreløpig til dels ukjent. Det ser ut til at de norske stammene har mye pyrogen toksin B, og noe C, men lite eller ikke noe av type A (S. Holm og medarbeidere, upubliserte data). Foreløpige resultater tyder på at den norske epidemiske stammen er en ny genetisk klon (66, D. Caugant og medarbeidere, upubliserte data).

Det komplekse samspillet mellom en mikrobes evne til å spre seg i befolkningen, mikrobens virulensfaktorer og vertens infeksjonsforsvar er med på å avgjøre omfanget av et utbrudd, og hvor alvorlige tilfellene skal bli. Helsevesenets håndtering (i vid forstand) av syke vil også være av betydning. Ikke-invasiv sykdom vil kunne bli invasiv om nødvendig terapi utsettes. Smittsomheten ved GAS-tonsillitt er høyest ved begynnende symptomer (6), synker raskt under antibiotikabehandling og vil være lav etter 48 timer. Fornuftig antibiotikabehandling av GAS-syke vil derved redusere smittespredningen (67–69). Ukritisk bruk vil derimot kunne hemme det naturlige infeksjonsforsvaret.

Det er tankevekkende at et GAS-utbrudd av et betydelig omfang er skjedd i de nordiske land med godt utviklet helsevesen. Dette viser at S pyogenes stadig har potensiale til å forårsake alvorlig epidemisk sykdom,

også hos friske mennesker. Noen infeksjose agens, inklusive GAS, vil kunne erverve øket virulens ved rask overføring fra individ til individ (19, 26). Sosioøkonomiske faktorer som store husstander, trangbodddhet, lavt opplysningsnivå om smitte etc. kan også ha noe av sin effekt gjennom denne mekanismen. Motsatt vil nedsatt grad og hastighet av smitteoverføring muligens kunne motvirke fremkomst av virulente stammer. De siste år har det vært tendens til mindre konsekvent behandling av GAS-sykdom. Dette kan ha bidratt til å øke frekvensen av smitte fra kliniske kasus og dermed hatt betydning for at vi har fått stammer med øket virulens. Disse forhold må også tas med i vurderingen når antibiotikabehandling av GAS-infeksjoner diskuteres. Endringer i alvorligheten av GAS-sykdom er imidlertid vel kjent fra tidligere (3, 70). Erfaringene fra de siste år understreker behovet for fortsatt overvåking av GAS-sykdommene.

Litteratur

- Fullstendig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.
1. Nelle FC. De epidemia Scarlatina in Norvegiæ oppido Fredrikshald annis 1787 sq. observata. Doktoravhandling. Göttingen: Impressum Havniae Sebastiani Popp, 1793.
 2. Johannessen A. Die epidemische Verbreitung des Scharlachfiebers in Norwegen. Kristiania: Dybwad, 1884.
 3. Holst PM. Vore akute folkesygdommes epidemiologi. Oslo: Aschehoug, 1927.
 4. Keefer CS, Ingelfinger FJ, Spink WW. Significance of hemolytic streptococcal bacteremia. A study of two hundred and forty-six patients. Arch Intern Med 1937; 60: 1084-97.
 7. Madsen ST. Scarlet fever and erysipelas in Norway during the last hundred years. Infection 1973; 1: 76-81.
 9. Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. Rev Infect Dis 1989; 11: 928-53.
 10. Parker MT. Streptococcus and Lactobacillus. I: Parker MT, red. Systematic bacteriology. London: Edward Arnold, 1984: 173-217. (Wilson G, Miles A, Parker MT, red. Topley and Wilson's principles of bac-

- teriology, virology and immunity, 7. utg; bind 2).
42. Martin PM, Høiby EA. Streptococcal serogroup A epidemic in Norway 1987-1988. Scand J Infect Dis 1990; under trykking.
 49. Holm S. Serious infections caused by group A streptococci. Stockholm: Statens Bakteriologiska Laboratorium. Epid Aktuell 1988; 11: uke 47.
 58. Stollerman GH. Changing group A streptococci. The reappearance of streptococcal «toxic shock». Arch Intern Med 1988; 148: 1268-70.
 61. Congeni B, Rizzo C, Congeni J, Sreenivasan VV. Outbreak of acute rheumatic fever in North-East Ohio. J Pediatr 1987; 111: 176-9.
 65. Kaplan EL, Johnson DR, Cleary PP. Group A streptococcal serotypes isolated from patients and sibling contacts during the resurgence of rheumatic fever in the United States in the mid-1980s. J Infect Dis 1989; 159: 101-3.
 66. Selander RK, Caugant DA, Ochman H, Musser JM, Gilmour MN, Whittam TS. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematics. Appl Environ Microbiol 1986; 51: 873-84.

Bokanmeldelse

Neurokirurgi

Bushe KA, Brock M, Klinger M, red. **Advances in neurosurgery 18**. Proceedings of the 40th Annual Meeting of the Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, Würzburg, May 7-10, 1989. Heidelberg: Springer, 1990. Pris DEM 132

Forhandlingene ved de tyske neurokirurgers årsmøter har i mange år vært publisert i en bokserie; *Advances in Neurosurgery*. Som undertitler brukes hovedemnene i møteprogrammene. Fjorårets møte var viet fikserende eller stabiliserende inngrep i cervikalcolumna og den kranio-cervikale overgang etter skader, ved vertebrale metastaser, ved aldersforandringer og spondylitiske prosesser. I denne seksjon er det også en rekke artikler om neurokirurgisk behandling av syringomyeli, et felt som ikke minst er av interesse for neurologer. Sikrere diagnostikk ved magnetisk resonanstomografi har gitt større muligheter for direkte shun-

ting av det intramedullære hulrom, selv om det er uenighet om tekniske detaljer.

Et annet hovedemne ved kongressen var bruken av kalsium-antagonister ved subarachnoidalblødning. Særlig nimodipin er blitt lansert som et effektivt middel for å motvirke vasospasme med følgende ischemi som av og til inntreer noen døgn etter aneurismeruptur og kan komplisere den operative behandling. Transkranieell dopplerultralydteknikk er et viktig hjelpemiddel i vurderingen av pasientens tilstand. På dette felt har Rikshospitalets neurokirurgiske avdeling gjort en betydelig innsats.

Det siste hovedemne omhandler aktuelle etiske og rettslige problemer innenfor neurokirurgisk forskning og klinikk. Disse kapitler er trykket på tysk idet redaktørene har vært av den oppfatning at lovgivningssystemer er spesifikke for hvert land og at det også språklig sett er viktig å kunne benytte tysk terminologi når disse spørsmål

diskuteres. Artikkene i denne del av boken er av stor interesse også for norske neurologer og neurokirurger. Det dreier seg blant annet om bruken av embryonalt materiale ved transplantasjon av nervevev, om kommunikasjonsvikt mellom lege og pasient, og om erstatningsansvar ved påstander om feilbehandling.

I et meget leseverdig forord diskuterer professor K.-A. Bushe de krav som må stilles til en utøver av neurokirurgi, om forholdet til pasientene og om ansvarsproblemer. En ordning med pasientforsikring som i Sverige vil etter hans mening løse mange vanskelige spørsmål. Professor F. Loews minneforelesning om Wilhelm Tönnis, grunnleggeren av tysk neurokirurgi, og om fagets fremtid gir verdifull informasjon både i tekst og bilder. Trykningen er denne 18. utgave betydelig forbedret i forhold til de tidligere.

Kristian Kristiansen

Kliniske sykdomsbilder forårsaket av gruppe A-streptokokker

Artikkelen beskriver forskjellige lokale og systemiske sykdomsbilder som kan forårsakes av gruppe A betahemolytiske streptokokker (GAS). Fire pasienter med GAS-infeksjoner refereres, hvorav to tilfeller med dødelig utgang. En 34 år gammel kvinne utviklet etter fire døgnns sykdomsvarighet, et klinisk bilde som var svært likt det som sees ved fulminant meningokokkseptikemi med store hudblødninger og multiorgansvikt. GAS ble påvist i blodkultur. Hun døde etter 12 timer på grunn av sirkulasjonskollaps og hjerneødem. En nyfødt pike døde syvende døgn post partum på grunn av septikemi med vekst av gruppe A-streptokokker i blod, spinalvæske, hals og nese. En åtte år gammel psykomotorisk retardert pike utviklet en alvorlig venstresidig pneumoni, empyem og scarlatina. GAS ble isolert fra svelget. Store doser benzylpenicillin gitt intravenøst førte ikke til vesentlig klinisk bedring. Pasienten ble torakotomert og venstre lunge dekontinert 19 døgn etter innleggelsen. Etter inngrepet kom hun seg raskt. En 11 år gammel gutt med febris rheumatica uten karditt beskrives. På bakgrunn av disse og andre rapporterte tilfeller, mener vi at man aktivt bør diagnostisere og behandle gruppe A-betahemolytiske streptokokkinfeksjoner.

Infeksjoner forårsaket av *Streptococcus pyogenes* (gruppe A-betahemolytiske streptokokker, GAS) var tidligere blant de mest fryktede på grunn av septikemier med høy dødelighet og alvorlige lokalanifestasjoner. Semmelweis' arbeid med å bekjempe barsel-feberen belyste for ettertiden streptokokkenes betydning som dødelig nosokomial sykehusinfeksjon (1). Helt frem til 1930-årene var en dødelighet på over 80 % vanlig ved septikemi forårsaket av gruppe A-streptokokker (2). Siden siste verdenskrig har insidensen og alvorlighetsgraden av sykdom fremkalt av gruppe A-betahemolytiske streptokokker avtatt sterkt i den industrialiserte del av verden. De siste fire årene har imidlertid streptokokkinfeksjoner igjen kommet i fokus. I USA er det påvist epidemiske utbrudd av febris rheumatica etter at

Petter Brandtzæg*
Seksjon for infeksjonsmedisin
Ullevål sykehus
0407 Oslo 4

Peter Gaustad
Kaptein Wilhelmsen og frues
bakteriologiske institutt
Rikshospitalet
0027 Oslo 1

Pål Johan Vanberg
Medisinsk avdeling
1316 Bærum sykehus

Sverre Medbø
Barneavdelingen
Ullevål sykehus
0407 Oslo 4

Pål Ledaal
Barneavdelingen
Innherrer sykehus
7600 Levanger

Hallvard Reigstad
Barneklubben
Haukeland sykehus
5021 Bergen

* Nåværende adresse:
Avdeling for bakteriologi
Statens institutt for folkehelse
0462 Oslo 4

denne manifestasjonen av gruppe A-streptokokksykdom var blitt svært sjelden (3, 4). De siste tre årene er det dessuten kommet enkeltrapperter fra flere land i Vest-Europa og USA om svært alvorlige, akutte forløpsformer av gruppe A-streptokokkinfeksjoner, til dels med dødelig utgang (5-8). I årene 1987-88 opplevde vi i Norge en sterk økning av meldte streptokokkinfeksjoner og registrerte samtidig mange alvorlige kliniske tilfeller (9). Vi vil derfor gi en beskrivelse av typiske sykdomsbilder og deretter referere noen kasuistikker som belyser alvorlighetsgraden.

Klinisk kan man dele streptokokkinfeksjoner inn i tre hovedgrupper: lokaliserte infeksjoner, invasiv sykdom og immunologiske senkomplikasjoner. Lokaliserte infeksjoner som faryngitt, tonsillitt, impetigo, erysipelas, akutt lymfangitt og cellulitt utgjør det overveiende flertall av streptokokkinfeksjonene.

Brandtzæg P, Gaustad P, Vanberg PJ, Medbø S, Ledaal P, Reigstad H.

Severe clinical manifestations caused by betahemolytic streptococci group A

Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2629-33

We describe the symptomatology of different disease entities caused by group A betahemolytic streptococci (*Streptococcus pyogenes*, GAS). The case histories of four patients, two of whom died, emphasize the severity of certain clinical manifestations of GAS-infections. A 34 year-old woman was admitted to hospital four days after start of the symptoms. She presented a clinical picture very similar to that observed in fulminant meningococcal septicaemia; i.e. extensive skin haemorrhages, circulatory collapse, and multiple organ failure. She died within 12 hours of admission. GAS were isolated in blood culture. A seven day-old girl died before admission to hospital. GAS were isolated in blood cultures, cerebrospinal fluid and from her nose and throat. An eight year-old, psychomotoric retarded girl developed a severe left-sided pneumonia, empyema and scarlatina. GAS were detected in throat culture. She responded poorly to high doses of benzylpenicillin given intravenously. She recovered rapidly after thoracotomy and decortication of her left lung. Finally, we describe the case of an 11 year-old boy with rheumatic fever without cardiac involvement. The reported cases underline the need for careful diagnosis and penicillin treatment in cases of GAS-infections.

Lokaliserte infeksjoner i de øvre luftveier

Faryngitt og tonsillitt

Gruppe A-streptokokker som er til stede i svelget uten kliniske symptomer eller immunrespons (dvs. signifikant titerstigning), betegnes som en bærer-tilstand. Bærere av gruppe A-streptokokker har vanligvis et relativt lavt antall patogene bakterier i svelget og regnes som mindre smittefarlige enn pasienter med akutte infeksjoner med GAS. Ved økende insidens av symptomgivende streptokokkinfeksjoner i en populasjon, finner man også en øket bærerfrekvens. Halsinfeksjon hos barn som er yngre enn fire år, arter seg ofte som en rhinofaryngitt med uttalt inflammasjon i slimhinnene i øvre del av svelget. Denne formen svarer til den amerikanske betegnelsen «pharyngitis». Disse pasientene kan ha relativt rikelig nesesekresjon og representerer en betydelig smittekilde overfor andre, f.eks. i en barnehave. Hos eldre

barn og voksne manifesterer halsinfeksjonen forårsaket av streptokokker, seg vanligvis som en akutt tonsillitt med lokalt ødem, intens rubor og pusspropper. Disse konfluenter enkelte ganger til et gulhvitt belegget og likner da det typiske belegget som sees ved mononukleose. Slimhinnene i tilstøtende områder viser hyperemi. Spredte petecchier på ganebuen kan forekomme, men er hyppigere ved mononukleose. Enkelte ganger utvikler halsinfeksjonen seg til en peritonsillær abscess. Hoste er ikke typisk for streptokokkinfeksjoner i de øvre luftveier (10).

Otitis media

Rundt århundreskiftet var gruppe A-streptokokker en hovedårsak til mellomøbetennelse hos barn. Forløpet ble ofte komplisert med mastoiditt og endte enkelte ganger fatalt med meningitt. Idag forårsaker GAS en liten del av det totale antall mellomøbetennelser, men disse har ofte et alvorligere forløp enn otitis media forårsaket av pneumokokker, Haemophilus influenzae eller virus (11). Barn med mellomøbetennelse forårsaket av GAS bør behandles med penicillin (11).

Lymphadenitis colli

Streptokokkinfeksjoner i de øvre luftveier fører vanligvis til en kraftig aktivering av immunsystemet i området med lymfeknutesvulst subangulært og langs musculus sternocleidomastoideus. Den generelle lymfeknutesvulst er imidlertid mindre uttalt enn ved mononukleose. Øvre luftveisinfectionsjoner kan føre til både akutt glomerulonefritt og giktfeber.

Scarlatina starter ofte som en halsinfeksjon, men kan ha utgangspunkt i et sår på kroppen. Det karakteristiske utslettet skyldes bakteriens erytrogene toksiner (type A, B og C). Disse toksinene, som er proteiner med molekylvekt 5 500–22 000 Da, har blant annet en dilaterende effekt på hudens prekapillære sfinktere, noe som fører til lokalt erytem (12). Spesifikke antistoffer nøytraliserer toksineffekten. Klinisk beskrives utslettet som småmakulært, rosarødt og med en viss predileksjon for ansikt og bøyefolder i aksiller og lysker i startfasen. I ubehandlet tilstand går det raskt over i et diffust, dypt rødt erytem, ofte med et blålig skjær. Cirkumoral blekhet og papilleforandringer på tungen er karakteristiske symptomer. Flassing på hender og føtter er typiske senmanifestasjoner av skarlagensfeber. Flassing er imidlertid ikke patognomonisk for strepto-

kokkinfeksjoner, idet man kan se det samme ved toksisk sjokk-syndrom forårsaket av Staphylococcus aureus. I dag ser man sjelden alvorlige tilfeller av scarlatina i vår del av verden. Dette skyldes sannsynligvis antibiotikabehandling og muligens endret bakteriell virulens. Letalt forløpende toksisk sjokk-syndrom forårsaket av gruppe A-streptokokker er imidlertid beskrevet fra flere land de siste årene (5–8).

Lokaliserte infeksjoner i hud

Erysipelas (rosen) er vanligvis lokalisert til underekstremitetene, ansiktet eller områder med nedsatt lymfedrenasje f.eks. en arm etter ablatio mammae. Sykdommen debuterer ofte med frostanfall, men blodkulturer tatt fra pasienter før antibiotikabehandling gir vanligvis ikke oppvekst av bakterier i våre dager (13). Feberens skyldes sannsynligvis pyrogene cytokiner (tumornekrosefaktor, interleukin-1 og interleukin-6) som blir induert av de erytrogene toksinene og andre bakterielle komponenter. Det affiserte området er karakterisert ved diffust rubor og moderat ødem med en relativt skarp avgrensning mot normal hud. I områder med kronisk patologisk hud er grensen mellom betennelsen og ikke betent hud mindre skarp. Gruppe A-streptokokker har vanligvis kolonisert huden eller de øvre luftveier før symptomene oppstår (14). Inngangsporten kan være en lokal huddefekt som ulcus cruris eller fissurer mellom tær i forbindelse med tinea pedis, men ofte kan man ikke se noen sikker inngangsport.

Impetigo (brennkopper) er en overflatisk vesikopustulær hudinfeksjon, som oftest lokalisert til ansiktet, og sees fortrinnsvis hos barn. Dyrking viser ofte blandingsvekst av gruppe A-streptokokker og S aureus. Lesjonene endrer seg raskt fra vesikler til pustler og gule kruster. Utgangspunktet er ofte en liten huddefekt f.eks. herpessår på leppen, insektbitt eller varicellaefflorescenser som infiseres på grunn av kløe. Ektym er en ulcerativ form for impetigo, karakterisert ved små, utstansede brunsvarte skorper med en ruborsoner rundt. Utslettet må skilles fra ecthyma gangrenosum som sees ved pseudomonasseptikemi.

Cellulitt, hudabscesser og lymfangitt er andre typiske manifestasjoner av gruppe A-streptokokkinfeksjoner. De samme lokale betennelser kan også forårsakes av S aureus. Stammer av GAS som gir hudinfeksjoner, skiller seg fra stammer som gir øvre luftveisinfectionsjoner (14, 15). Hudinfeksjoner med gruppe A-streptokokker forårsaker

ikke febris rheumatica, men enkelte stammer er årsak til glomerulonefritt (15).

Invasive infeksjoner med gruppe A-streptokokker *Septikemier*

Invasive infeksjoner med GAS har vært relativt sjeldne de siste tiårene, men de er livstruende og til dels dødelige når de forekommer (5–8, 16–23). Alvorlighetsgraden av en bakteriemi forårsaket av invasive streptokokker er avhengig av den enkelte streptokokkstammes virulens, vertens alder og eventuelt underliggende sykdom (9). Mest utsatt er spedbarn og eldre. I to engelske studier var letaliteten henholdsvis 35 % og 48 % ved bakteriemi forårsaket av gruppe A-streptokokker (16, 17). Puerpural septikemi med GAS må fremdeles vurderes som en mulighet når en kvinne blir høyfebril i barselseng.

Tidligere friske voksne kan utvikle et akutt dødelig sykdomsbilde som klinisk likner sterkt på meningokokkseptikemi (pasient 1). Graviditet synes å være predisponerende for en slik forløpsform (6, 7). Man antar at mange av de patofysiologiske mekanismene er de samme som opptrer ved meningokokkseptikemi. En stor mengde potente mikrobielle komponenter fører til en akutt «overstimulering» av kroppens egne inflammatoriske mediatorer (18). Hos streptokokkene, som er grampositive bakterier og ikke inneholder endotoksin, antar man at det er erytrogene toksiner og forskjellige celleveggskomponenter som initierer inflammasjonsreaksjonen i blodbanen.

Smitte fra mor til barn

Enkelte kvinner er kolonisert med GAS i vagina. Sporadisk kan de være årsak til vaginitt hos voksne og hos piker før menarke. Ved fødselen kan bakterien bli overført til barnet og eventuelt kolonisere luftveiene. Etter en viss latenstid vil mikroben så kunne penetrere barnets luftveisslimhinne og forårsake livstruende eller letal septikemi (pasient 2). Tonsillitt hos mor er beskrevet som utgangspunkt for et tilsvarende sykdomsbilde hos et nyfødt barn (19). Rikelig kolonisering av nyfødte med gruppe A-streptokokker, særlig i navleområdet, har vært påvist i flere undersøkelser (20). Infeksjoner med gruppe A-streptokokker hos nyfødte har imidlertid vært sjeldne sammenliknet med infeksjoner forårsaket av gruppe B-streptokokker, og enkelte ganger har symptomene vært lite uttalte (20).

Nekrotiserende fasciitt, også kalt streptokokkgangren, er en lokalinfeksjon forårsaket av gruppe A-streptokokker fra muskelfascier. Sykdomsbildet skyldes infeksjon i et dypt sår eller en følgetilstand etter bakteriemi (22). Flere sykehus i Norge har behandlet pasienter med denne sykdomsmanifestasjonen de siste årene (23). Andre bakterier, ofte som en blandingsinfeksjon, kan imidlertid gi et klinisk sykdomsbilde som er svært likt (24). Dette sykdomsbildet må skilles fra progressivt bakterielt syngestisk gangren som sprer seg langsomt og nesten alltid er en komplikasjon til kirurgi.

Purulent artritt og osteomyelitt forårsaket av gruppe A-streptokokker forekommer mindre hyppig enn tilsvarende sykdomsbilder forårsaket av *Haemophilus influenzae b*, (barn yngre enn fem år) og *S aureus* (barn og voksne). Oftest opptrer disse sykdomsbildene som en komplikasjon til en bakteriemi, men direkte penetrasjon fra et overliggende sår til leddspalte eller beinvev kan forekomme.

Bakteriell meningitt og akutt endokarditt forårsaket av gruppe A-streptokokker forekommer sporadisk. Det er registrert noen tilfeller av meningitt i forbindelse med de siste års streptokokkepidemi, ofte som en sekundær komplikasjon til otitis media eller mastoiditt. Endokarditt forårsaket av GAS synes ikke å ha øket de siste par år.

Peritonitt. Gruppe A-streptokokker kan også spre seg til peritoneum og forårsake akutt peritonitt. Denne uvanlige årsaken til akutt bakteriell peritonitt har man observert flere ganger i Norge de siste tre årene.

Pneumoni forårsaket av gruppe A-streptokokker var tidligere en velkjent komplikasjon til influensa, men har vært sjelden de siste tiår. Det kliniske bildet domineres av symptomer som ved en lobær pneumoni. Hos mange dannes det raskt betydelige mengder med serosangvinøs pleuravæske. Etter kort tid vil eksudatet vanligvis gå over til et empem (pasient 3).

Immunologiske senkomplikasjoner

Akutt poststreptokokk glomerulonefritt er en immunologisk betennelsesreaksjon i glomeruli. Nedslag av immun-komplekser (streptokokkantigener og immunoglobuliner) fører blant annet til lokal komplementaktivering og inflammasjon. Streptokokkinfeksjonen er lokalisert i luftveier eller hud, men symptomene på primærinfeksjonen kan være lite uttalte. Gjennomsnittlig tar det ti dager fra start av en infeksjon i svelget til debut av glomerulonefritt-symptomer (15). Klassiske symptomer

er ødemtendens, oliguri og mørk urin. I uttalte tilfeller fører den reduserte nyrefunksjonen til akutt hypertensjon med hodepine, visusforstyrrelser, rask vektøkning og en sjelden gang grand mal-anfall. Proteinuri og hematuri finnes ved kjemisk undersøkelse. Ved mikroskopisk undersøkelse sees kornete sylindre og erytrocytt-sylindre, erytrocytter og noen leukocyter. Visse GAS-stammer med blant annet M-protein type 1, 4, 12, 49 er assosiert med utvikling av glomerulonefritt (nefritto-gene stammer). Hos barn er prognosen god på lengre sikt. Noen synes imidlertid å få permanent nedsatt nyrefunksjon. Dette er særlig beskrevet hos voksne (25).

Febris rheumatica (giktfeber) er en akutt immunologisk betinget multior-gansykdom utløst av gruppe A-streptokokker lokalisert til de øvre luftveier. Patogenesen er fremdeles ukjent. Sykdomsbildet domineres av akutte, vanligvis migrerende artrittsymptomer i de store ledd. Hos barn er leddaffeksjonen ofte asymmetrisk, mens den er mer symmetrisk hos unge voksne. Akutte symptomer fra hjerte forekommer hos ca. 30 % (bilyd, forlenget PR-tid, hjertesvikt) i det akutte stadiet (3). Subkutane noduli sees sporadisk, mens erythema marginatum og chorea minor er klassiske, men svært sjeldne symptomer på giktfeber i våre dager. Pasientene har generelle symptomer på inflammasjon som høy senkningsreaksjon, leukocytose, feber og tegn til pågående eller nylig gjennomgått GAS-infeksjon (positiv dyrking fra hals, titerstigning av antistreptolysin (AST), antideoksyribonuklease B (ADNase B)). I mange tilfeller vil infeksjonen i de øvre luftveier være asymptomatisk (2). Hudinfeksjon forårsaket av gruppe A-streptokokker fører ikke til giktfeber. Man har heller ikke kunnet relatere utvikling av giktfeber til spesielle serotyper (26). I USA er imidlertid de siste års giktfeber-epidemi relatert til påfallende mukoide GAS-stammer (3, 26). I Norge er det isolert mange mukoide stammer av gruppe A-streptokokker de siste årene, men vi har ikke registrert noen insidensøkning av giktfeber (9). Andre europeiske land har heller ikke dokumentert en slik økning. Forholdene i Europa skiller seg derfor klart fra forholdene i USA. Dette gjelder også for europeiske land som har beskrevet flere alvorlige, til dels dødelige tilfeller av gruppe A-streptokokkinfeksjoner. Giktfeber forekommer imidlertid stadig i Skandinavia, selv om insidensen er så lav som 0,2–0,3 pr. 100 000 barneår (27, 28) (pasient 4).

Det er innført hovedkriterier og tilleggs-kriterier for å stille diagnosen giktfeber med stor sannsynlighet (29):

Hovedkriterier

- Karditt inkludert akutt hjertesvikt
- Migrerende artritt (store ledd)
- Subkutane noduli
- Erythema marginatum
- Chorea minor

Tilleggs-kriterier

- Tegn til forutgående streptokokk-infeksjon

Dyrking av gruppe A-beta-hemolytiske streptokokker fra svelget
Økning av antistreptolysintiter og/eller antideoksyribonuklease B
Anamnese: skarlagensfeber

- Feber
- Tidligere giktfeber eller reumatisk hjertefeil
- Artralgi (kan ikke brukes når artritt er et hovedkriterium)
- Øket senkningsreaksjon
- Økt C-reaktivt protein
- Leukocytose
- Forlenget PR-intervall (kan ikke brukes når karditt er et hovedkriterium)

To hovedkriterier og ett tilleggs-kriterium eller to tilleggs-kriterier og ett hovedkriterium ved tegn til forutgående streptokokkinfeksjon indikerer stor sannsynlighet for giktfeber (29).

I det følgende vil vi beskrive noen eksempler på alvorlige sykdomsbilder forårsaket av gruppe A-streptokokker, som er behandlet på sykehus i Norge i årene 1987–88.

Pasient 1. En 34 år gammel førskolelærer ble syv år før innleggelsen operert for et karsinoid i venstre lungetopp. Spredning ble ikke påvist. Tre og ett år før innleggelsen ble hun behandlet for henholdsvis pneumoni og sinusitt. Forøvrig hadde hun vært frisk. Fire døgn før innleggelsen fikk hun feber og sår hals. Hun ble tilsett av lege, som mente det forelå en virusinfeksjon. Tilstanden forverret seg med frostanfall og før innleggelsen fikk hun petecchier. Innleggende lege bedømte henne som meget syk. Ved ankomst var hun klar, men urolig med hyperventilasjon. Hun hadde utbredte petecchier på hud og slimhinner. Blodtrykket var ikke målbart. Laboratorieprøver: Hvite blodlegemer $1,4 \times 10^9/l$, trombocytter $55 \times 10^9/l$, serumkreatinin $450 \mu\text{mol/l}$, Normotest 20 %. Spinalvæsken inneholdt 3×10^6 leukocyter pr. liter. Koagulasjonsprøver viste pågående disseminert intravas-kulær koagulasjon. Kort tid etter innkomst ble hun somnolent. Tilstanden ble oppfattet som en alvorlig bakteriell septikemi, mest sannsynlig forårsaket av meningokokker. Man startet behandling med penicillin, kloramfenikol og tobramycin. I tillegg fikk hun væske, pressorstoffer og kortikosteroider intravenøst. Etter en time ble hun lagt i respirator. Noe senere i forløpet fikk hun lysstive, dilaterte pupiller og mors inntrådte 12 timer etter innkomst. Det kom oppbeakt

av mukoide GAS serotype M-3, R-3 i blodkultur. Obduksjon viste binyrebarkblødning og overflateblødninger i mange andre organer, blant annet hjerte. I samlerørene i nyrene så man streptokokker. Flere lymfeknuter viste abscederende betennelse. I beinmargen var myelopoiesen venstreforskjøvet, men uten malignitetstegn.

Pasient 2. Pasienten, en nyfødt pike, var andre barn av ikke-beslektede innvandrere fra Pakistan. Hun ble født ved termin med fødselsvekt 2 900 g; ukomplisert svangerskap. Barnet var upåfallende i løpet av observasjonstiden (fem døgn) på barselavdelingen og i de første to døgn hjemme. Tredje døgn etter hjemkomst fikk barnet feber, suget dårlig og ble slapt. Hun fikk paracetamolmikstur, men feberen steg til tross for dette. Foreldrene registrerte en hikstende, ujevn respirasjon like etter midnatt og kjørte barnet til den lokale legevakt. Ved ankomst var barnet dødt. Rektaltemperatur var da 37,9 °C. Den lokale barneavdeling foretok en postmortal undersøkelse. Barnet var uten utslett og upåfallende. Laboratorieprøver viste Hb 20,3 g%, hvite blodlegemer $5,5 \times 10^9/l$, Na 130 mmol/l, C-reaktivt protein 188 mg/l. Mikroskopisk undersøkelse av cerebrospinalvæske etter hjerneventrikkelpunksjon viste ingen sikker pleocytose eller bakterier. Det kom imidlertid oppvekst av mukoide GAS serotype M1 fra både blodkultur og hjerneventrikkelvæske. I tillegg ble samme bakterie isolert fra hals og nese. Antistoff mot forskjellige virus viste lave verdier. Paracetamolkonsentrasjonen i serum var 14 µmol/l (terapeutisk område). Obduksjon viste streptokokker og betennelsesforandringer med nekrose i larynx, mikroabscesser i nyrer, stuvningsforandringer i lunger og lever. Det var ingen tegn til meningitt ved mikroskopisk undersøkelse, men i hjernevevet fant man rikelig med septiske foki, som ved septikemi.

Pasient 3. En fire år gammel, psykomotorisk retardert pike (Retts syndrom) ble innlagt i den lokale barneavdelingen etter seks døgn sykehistorie med slapphet, redusert allmenntilstand, feber og pustebesvær. Ved innkomsten hadde hun et småmakulært utslett på kroppen, rektal temperatur på 39,5 °C, respirasjonsfrekvens på 100/minutt, puls på 150/minutt med rubor og ødem i svelget. Det var ingen fremmedlyder over

lungene og forøvrig var organstatus normal. Blodprøver viste Hb 11,8 g%, hvite blodlegemer $11,8 \times 10^9/l$, SR 78 mm. Røntgen thorax viste et lite, venstresidig lungeinfiltrat. Dyrking av halsprøve ga oppvekst av GAS med en påfallende kraftig hemolysesone på blodskål. Man startet med fenoksymetylpenicillin første døgn. På grunn av dårlig terapierespons gikk man deretter over til benzylpenicillin gitt intravenøst. Hun utviklet scarlatina, forble febril, smertepåvirket, men var vanskelig å bedømme klinisk. Hvite blodlegemer i perifert blod steg til $44,4 \times 10^9/l$. Røntgen thorax niende døgn viste massiv fortetning i venstre thoraxhalvdel (fig 1a). CT viste nesten sammenfall av lungen med væskefylt thoraxhule (fig 1b). Ved torakocentese fjernet man 125 ml gul, serøs væske uten bakterievekst. Røntgen thorax forble uendret. Ultralyd viste flere lokulamenter. Gjentatte tappinger ga minimalt utbytte. Etter 19 døgn penicillinbehandling ble hun overflyttet regionsykehuset i landsdelen, hvor det ble gjort torakotomi og dekortikering av venstre lunge. Thoraxhulen inneholdt store mengder koaguleret væske, og den sammenfalne venstre lunge var dekket med en fast svor. Etter operasjonen var det mulig å blåse opp lungen. Pasienten kom seg gradvis, og røntgen thorax viste jevn bedring.

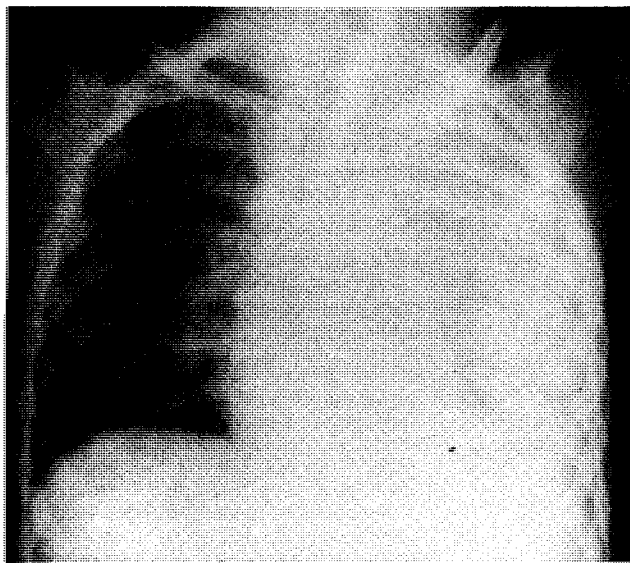
Senere har samme barneavdeling hatt to tilsvarende kasus med pneumoni og empyem forårsaket av GAS. Hos begge disse pasientene ble det utført torakotomi og dekortikering på et langt tidligere tidspunkt. Dette resulterte i en vesentlig kortere sykdomsvarighet hos de to siste pasientene sammenliknet med den første.

Pasient 4. En 11 år gammel, tidligere frisk gutt fikk en halsinfeksjon i slutten av desember. Han ble ikke behandlet med antibiotika. To til tre uker senere fikk han migrerende leddsmarter. Primærlegen påviste intens rubor i svelget, men ingen pusspropper i tonsillene. SR var 95 mm, antistreptolysintiter 2 210 IE (normalt < 200 IE). Han fikk fenoksymetylpenicillin. En uke senere ble han innlagt i den lokale barneavdelingen på grunn av vekslende smerter i ledd og muskler og innskrenket bevegelighet i hofteddene. Kroppstemperatur var 38,2 °C. Han hadde et flyktig makulopapuløst utslett på huden og injiserte tonsiller. Over hjertet hørte man en svak systolisk bilyd som hadde

en funksjonell karakter. Laboratorieprøver viste SR 132 mm, Hb 10,7g/100 ml, hvite blodlegemer $13,4 \times 10^9/l$, normalfordelt blodutstryk, trombocytter $503 \times 10^9/l$, C-reaktivt protein 84 mg/l, antistreptolysintiter 2 490 IE, antinukleær faktor <16 E (normalt), Waalers test <16 E (normalt), Latex test var negativ. Antistofftiter mot *Borrelia burgdorferi* i serum var lave. Total IgG i serum var 30,3 g/l (forhøyet), serumkreatinin 51 µmol/l. EKG og ekkokardiografi med dopplerundersøkelse var normale ved gjentatte undersøkelser. Han ble behandlet med fenoksymetylpenicillin i seks uker og acetylsalicylsyre 80 mg/kg/døgn i fem dager, deretter 60 mg/kg/døgn i tre uker. Etter ett døgn behandling ble han afebril. Muskel- og leddsmertene bedret seg raskt. Ved kontroll fem måneder etter innleggelsen var alt normalt. Det ble avtalt at han umiddelbart skulle begynne med penicillin ved tegn til halsbetennelse. Denne form for penicillinprofylakse skulle gjennomføres inntil han var ferdig med puberteten.

Diskusjon

Bakterienes virulens endres over tid og uten at vi vet hva dette skyldes. En slik virulensendring vil ofte være knyttet til spesielle mikrobekarakteristika (9). I tillegg vil det spesifikke eller kryssreagerende antistoffnivået i en befolkning avgjøre hvor mottakelig den er for en bakterie. I USA har man lagt vekt på at mange av isolatene fra alvorlige kasus med toksisk sjokk-syndrom forårsaket av gruppe A-streptokokker har hatt erytrogen toksin gruppe A (5, 22). Data fra Skandinavia og England tyder imidlertid på at isolater fra tilsvarende pasienter har erytrogen toksin gruppe B og C (8, 9, 18). M-proteinet på bakteriens overflate, som er en viktig virulensfaktor, synes også å være forskjellig i Skandinavia og England i forhold til USA (9, 16, 17, 22, 26). I USA har man karakterisert gruppe A-streptokokker isolert fra pasienter med febris rheumatica som svært mukoide



← **Figur 1a** Røntgenbilde av thorax av en fire år gammel pike med gruppe A-streptokokk-pneumoni med empyemutvikling

Figur 1b CT av thorax på samme pasient. Venstre lunge er sammenklappet inn mot mediastinum med resten av thoraxhulen fylt med væske av varierende tetthet



(3, 26). Dette er en beskrivelse av bakterienes koloniform på agarskålene. Bakgrunnen er oftest øket mengde av hyaluronsyre i kapselen og øket mengde M-protein i celleveggen. Både hyaluronsyre og M-protein har antifagocytær virkning. Mukoide GAS-stammer isolert i Norge, har man satt i forbindelse med alvorlig lokal og invasiv sykdom, men ikke giktfeber. Det er derfor uklart om det eksisterer noen felles stammeegenskaper som kan forklare de endrede epidemiologiske forhold i USA og Europa. Det er imidlertid påfallende at disse alvorlige streptokokkinfeksjonene opptrer parallelt i tid i to verdensdeler. På grunn av den tilsynelatende endrede virulens tilrår vi nå at alle pasienter med symptomgivende streptokokkinfeksjoner behandles med antibiotika, fortrinnsvis penicillin. Det samme standpunkt inntar britiske barneleger (30).

Litteratur

1. Garrison FH. An introduction to the history of medicine. Philadelphia: Saunders, 1960: 435-7.
2. Keefer CS, Ingelfinger FJ, Spink WW. Significance of hemolytic streptococcal bacteremia. A study of two hundred and forty-six patients. Arch Intern Med 1937; 60: 1084-97.
3. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, Ruttenberg HD, Boucek MM, Roth SJ et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. N Engl J Med 1987; 316: 421-7.
4. Wallace MR, Garst PD, Papadimos TJ, Oldfield EC. The return of acute rheumatic fever in young adults. JAMA 1989; 262: 2557-61.
5. Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, Tomory GS. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. N Engl J Med 1987; 317: 146-9.
6. Acharya U, Lamont CAR, Cooper K. Group A beta-haemolytic streptococcus causing disseminated intravascular coagulation and maternal death. Lancet 1988; 1: 595.
7. Kavi J, Wise R. Group A beta-haemolytic streptococcus causing disseminated intravascular coagulation and maternal death. Lancet 1988; 1: 993-4.
8. Stegmayr B, Burman L-Å, Bäcklund U, Holm S, Settergren B, Svanström M. Två fall av allvarlig grupp A-streptokokkinfektion. Läkartidningen 1989; 86: 3672-5.
9. Høiby EA, Gaustad P, Aasen S, Martin PR. Sykdom forårsaket av streptococcus pyogenes i Norge 1975-89. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2625-8.
10. Hjortdahl P, Halstensen A, Høiby EA, Andrew M, Brandtzæg P, Gaustad P. Differensialdiagnostiske utfordringer ved beta-hemolytiske streptokokkinfeksjoner. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2634-7.
11. Buchem FL van, Peeters MF, Hof MA van 't. Acute otitis media: a new treatment strategy. Br Med J 1985; 290: 1033-7.
12. Wannamaker LW. Streptococcal toxins. Rev Infect Dis Suppl 1983; 5: 723-32.
13. Jorup-Rönström C. Epidemiological, bacteriological and complicating features of erysipelas. Scand J Infect Dis 1986; 18: 519-24.
14. Peters G, Smith AL. Group A streptococcal infections of the skin and pharynx. N Engl J Med 1977; 297: 311-7 og 365-70.
15. Wannamaker LW. Differences between streptococcal infections of the throat and of the skin. N Engl J Med 1970; 282: 23-31 og 78-85.
16. Francis J, Warren RE. Streptococcus pyogenes bacteraemia in Cambridge - a review of 67 episodes. Q J Med 1988; 68: 603-13.
17. Ispahani P, Donald FE, Aveline AJD. Streptococcus pyogenes bacteraemia: an old enemy subdued, but not defeated. J Infect 1988; 16: 37-46.
18. Invasive streptococci. Lancet 1989; 2: 1255.
19. Wilschanski M, Faber J, Abramov A, Isacsohn M, Erlichman M. Neonatal septicemia caused by group A beta-hemolytic streptococcus. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 536-7.
20. Parker MT. Neonatal streptococcal infections. Postgrad Med J 1977; 53: 598-606.
21. Stollerman GH. Changing group A streptococci. The reappearance of streptococcal «toxic shock». Arch Intern Med 1988; 148: 1268-70.
22. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N Engl J Med 1989; 321: 1-7.
23. Kinn I. Nekrotiserende fasciitt fremkalt av gruppe A-streptokokker. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2641-3.
24. Aasen AO, Ruud TE, Haffner J, Ræder M, Solheim K, Stadaas JO et al. Kirurgisk behandling av nekrotiserende fasciitt. Tidsskr Nor Lægeforen 1989; 109: 2768-72.
25. Baldwin DS, Gluck MC, Schacht RG, Gallo G. The long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis. Ann Intern Med 1974; 80: 342-58.
26. Kaplan EL, Johnson DR, Cleary PP. Group A streptococcal serotypes isolated from patients and sibling contacts during the resurgence of rheumatic fever in the United States in the mid-1980s. J Infect Dis 1989; 159: 101-3.
27. Schollin J, Westström G. Acute rheumatic fever in Swedish children 1971-80. Acta Paediatr Scand 1985; 74: 749-54.
28. Hoffmann S, Henrichsen J, Schmidt K. Diagnostik og incidens af gigtfeber i Danmark 1980 og 1983. Ugeskr Læger 1987; 149: 2277-82.
29. Jones criteria (revised) for the guidance in the diagnosis of rheumatic fever. Circulation 1984; 69: 204-8A.
30. Bissenden JG. Transatlantic warning bells sound on rheumatic fever. Br Med J 1988; 296: 1215.

○

Bokanmeldelser i dette nummer av Tidsskriftet

2628 Bushe KA, Brock M, Klinger M, red.
Advances in neurosurgery 18

2666 Geneser F.
Histologi

2666 Låg J, red.
Excess and deficiency of trace elements in relation to human and animal health in arctic and subarctic regions

Nekrotiserende fasciitt fremkalt av gruppe A-streptokokker

Samtidig med en økning i antall alvorlige infeksjoner forårsaket av gruppe A-streptokokker (GAS) i Norge 1987-90, er det ved Sentralsykehuset i Akershus registrert flere tilfeller av nekrotiserende fasciitt. Det er en sjelden, men veldefinert tilstand karakterisert ved utstrakte nekroser i subkutant vev og fascie, kombinert med septikemi og ofte ledsaget av svikt i flere vitale organsystemer. Med erfaring fra egne pasienter må nødvendigheten av rask diagnostikk og iverksetting av nødvendig kirurgisk og infeksjonsmedisinsk behandling understrekes.

Nekrotiserende fasciitt ble beskrevet i 1871 (1), og i 1924 ga Meleney (2) en eksakt beskrivelse av det kliniske bildet og ga tilstanden navnet «hemolytisk streptokokkgangren». Ettersom nekrose av fascie alltid forekommer, foreslo Wilson i 1952 betegnelsen (fasciitis necroticans), som nå er alminnelig akseptert. Tilstanden er en raskt progredierende bakteriell infeksjon med utstrakt nekrose av subkutant vev og fascie. Samtidig oppstår septikemi og, i løpet av timer, et kritisk sykdomsbilde ledsaget av multiorgansvikt. Dette sees særlig ved nekrotiserende fasciitt fremkalt av gruppe A-streptokokker. Det er rapportert en dødelighet som varierer fra 8,7 % (3) til 73 % (4). Rask diagnostikk og behandling er livsnødvendig, og det er viktig med nært samarbeid mellom kirurg, infeksjonsmedisiner og anestesilog. De lokale funn kan være tilsynelatende sparsomme, men systemmanifestasjonene kan komme fort.

Forsinkelse av kirurgisk intervensjon utover 12 timer gir betydelig øket risiko for amputasjon og fatalt forløp (2-5).

Fra høsten 1986 til desember 1989 er seks pasienter med nekrotiserende fasciitt forårsaket av gruppe A-streptokokker (tab 1) behandlet ved Sentralsykehuset i Akershus. På bakgrunn av våre erfaringer med disse pasientene anbefales et opplegg for diagnose og behandling som kan redusere terapeutiske forsinkelser, morbiditet og mortalitet.

Ivar Kinn

Medisinsk avdeling
Sentralsykehuset i Akershus
1474 Nordbyhagen

Kinn I.

Necrotizing fasciitis caused by group A streptococci

Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2641-3

The number of serious infections from group A streptococci has increased, and there have simultaneously been several cases of necrotizing fasciitis. This is an uncommon, but well-defined entity characterized by extensive necrosis of subcutaneous tissue and fascia, combined with signs of septicaemia. It is often accompanied by multi-organ failure. The mainstay of management is early diagnosis and prompt surgical intervention. It is mandatory that a surgeon, an infectious disease specialist and an anaesthesiologist collaborate on the therapy as a whole.

Pasienter

Våre pasienter med nekrotiserende fasciitt var relativt unge, ingen hadde nedsatt immunforsvar, én hadde varicellae, og én var over 60 år og hadde Parkinsons sykdom (tab 1, 2). Mikroskopisk undersøkelse av punktat fra det affiserte området viste grampositive kokker i kjeder. Bakteriologisk undersøkelse av punktat og blodkultur tatt ved innkomst og to dager etter påbegynt behandling med benzylpenicillin, ga vekst av gruppe A-streptokokker.

Pasientene hadde generelle kliniske tegn og laboratoriefunn forenlig med akutt bakteriell infeksjon. De unge mennene var imidlertid initialt i tilsynelatende god form, hvilket førte til unødvendig forsinkelse i behandlingen. Alle pasientene fikk benzylpenicillin i septikemidoser. Alle fikk utført ekstensiv åpning av fascier og fjerning av nekrotisk vev. Dette ble ofte utført etter altfor lang observasjonstid, fordi tilstanden ble misoppfattet av vakthavende kirurg, som var ukjent med dette sjeldne sykdomsbildet.

Pasient 4, den eldste, måtte få amputert armen i skulderleddet, men døde likevel i multiorgansvikt og septikemi. De andre ble restituert med forskjellige grader av lokale vevsdefekter.

Diskusjon

Nekrotiserende fasciitt oppstår i hudlesjoner eller kirurgiske sår hvor som helst på kroppen. Tilstanden kan forårsakes av en lang rekke forskjellige mikroorganismer. Ofte foreligger synergistisk virkning mellom aerobe og anaerobe bakterier. Gruppe A-streptokokker er den viktigste enkeltårsak og forekommer i 35-60 % av tilfellene (4, 6).

Ofte påvises disponerende faktorer som medfører svekket immunforsvar. Intravenøst stoffmisbruk, høyt alkoholforbruk, diabetes mellitus og høy alder er de vanligste predisponerende faktorer. GAS synes ifølge våre og andres observasjoner å kunne fremkalle sykdommen uavhengig av disponerende faktorer eller synlige hudlesjoner. Bakterien tilhører de mest virulente, produserer en rekke potente enzymer, vokser vel så godt anaerobt som aerobt og gir raskt lokal spredning og bakteriemi.

Diagnose

Nekrotiserende fasciitt forårsaket av GAS har de typiske laboratoriefunn for akutt bakteriell infeksjon: høyt antall leukocytter med venstreforskyvning i blod, høyt nivå av C-reaktivt peptid i blod, høy SR og anemi med Hb under 10 g/100 ml er det vanlige.

Funnene er mer uttalte enn ved cellulitt og erysipelas. Hypokalsemi sees ofte uten tetani. Det kan også raskt påvises forhøyet serum-bilirubin, transaminaser og kreatinin. Multiorgansvikt oppstår i løpet av få timer hvis man ikke griper inn med kirurgisk behandling.

Vevsforandringene består av utstrakt nekrose av overflatiske og dype fascier, samt subkutant vev. Nekrosen strekker seg langt utenfor de synlige forandringene i huden. Hos våre pasienter med nekrotiserende fasciitt var også muskelvev involvert. Tromboser påvises i subkutane og kutane små blodårer (7).

Klinisk finnes hevelse, rødme og lokal smerte. Etter hvert blir vevet mer spent, til dels cyanotisk og med lokal hudanestesi. Det påvises ikke lymfangitt og lymfadenitt. Blodsirkulasjonen i ekstremitetene blir raskt affisert. Pasientene har høy feber og virker

Tabell 1 Pasienter

Kjønn/alder (år)	Lokalisasjon	Inngangspost	Predisponerende
1 ♂ 55	Legg	Ikke påvist	Intet
2 ♂ 38	Hals, kropp	Varicellae	Intet
3 ♂ 40	Lår	Ikke påvist	Intet
4 ♂ 63	Arm	Bursitt	Parkinsons sykdom
5 ♀ 24	Bukvegg	Keisersnitt	Intet
6 ♂ 32	Arm	Bursitt	Intet

medtatte. Det er min erfaring at de yngre pasientene likevel synes å være i rimelig stabil tilstand, hvilket har ført til at tilstandens alvorlighetsgrad er blitt undervurdert. Karakteristisk er imidlertid en uttalt takykardi, ofte over 120 slag i minuttet, som ikke står i forhold til den tidvis betydelige temperaturforhøyelsen. Tilstanden progredierer raskt med hypotensjon, sløret sensorium og anuri.

Bakteriologisk etiologi hos våre pasienter ble sannsynliggjort ved mikrobiologisk undersøkelse av aspirat fra det lokalt affiserte området. Grampositive kokker i kjeder ble påvist i løpet av 30–60 min. Det kunne påvises streptokokker på kanylespissen, selv uten synlig aspirat. Dyrking av punksjonsmateriale og blodkultur bekreftet GAS. Dersom det er lite materiale lokalt, kan man forsøke aspirasjon etter injeksjon av 1 ml saltvann (8).

Behandling

Hvis streptokokker påvises i grampreparat eller ved dyrking, gis benzylpenicillin i septikemidoser, til voksne 5–10 mill IE × 3–4 ganger daglig. Ved penicillinallergi er kefalosporiner (første eller annen generasjon), eventuelt clindamycin, førstevalg (9).

Ved ukjent etiologi gis benzylpenicillin + aminoglykosid + metronidazol inntil dyrkingssvar foreligger. Ved mistanke om stafylokokker velges et penicillinastabilt penicillin. Ved penicillinallergi gis et kefalosporin eller clindamycin.

Pasienten overvåkes og det gis en aggressiv væskebehandling ved svikt i sirkulasjon og nyrefunksjon, og eventuelt ventilasjon ved hjelp av respirator.

Adekvat antibiotikabehandling forhindrer ikke sykdomsutviklingen, da antibiotika ikke kommer til i det affi-

serte området. Hurtig kirurgisk intervensjon er essensielt, og det eneste som kan reversere tilstanden, da GAS vokser i det nekrotiske vev på tross av antibiotikabehandling.

Langsgående utstrakte bilaterale incisjoner med fasciotomi er nødvendig for revisjon og fjerning av devitalisert vev. Det lar seg ikke gjøre å fastslå omfanget av nekrosene uten å gjøre kirurgisk eksisjon og eksplorasjon. Dette må fortsette stumt så lenge fascie løsner og devitalisert vev finnes. En vanlig feil er å ta kosmetiske hensyn. Det må ikke skje ved denne tilstanden. Liv og lemmer må reddes først, så må kosmetikken bli et plastisk-kirurgisk problem siden. Det er nødvendig å revidere sårene, eventuelt med nye eksisjoner, to ganger daglig de første dagene, inntil utbredelsen er klarlagt og pasienten er i bedring. Vår pasient 2 hadde nekrotiserende fasciitt utgått fra varicelleffloresens på halsen. I løpet av de første dagene måtte man ved gjentatte inngrep fjerne store deler av subcutis, fascie og muskulatur på hele forsiden av thorax, siden lateralt, og man endte et stykke ned i musculus latissimus dorsi. Kirurgisk etterbehandling består av åpen primær granulering og tidlig hudtransplantasjon som ved brannskader (4, 5, 10).

Konklusjon

Følgende opplegg anbefales for håndtering av nekrotiserende fasciitt: Infeksjonsområdet punkteres og aspireres. Aspirat, eller kanyle hvis ikke aspirat oppnås, sendes til mikroskopisk undersøkelse for foreløpig bakteriologisk diagnose, og til dyrking. Det tas 10 ml blod til blodkultur, sammen med blod til andre relevante undersøkelser.

- Ved mistanke om cellulitt, abscess eller nekrotiserende fasciitt anbefales tidlig kirurgisk eksplorasjon og eventuelt ekstensiv eksisjon.

- Benzylpenicillin i septikemidoser gis intravenøst. Ved penicillinallergi velges et kefalosporin (første eller annen generasjon), eventuelt clindamycin. Hvis ikke mikroskopisk undersøkelse bekrefter mistanken om GAS, gis benzylpenicillin, aminoglykosid og metronidazol til dyrkingssvar foreligger; ved penicillinallergi et kefalosporin eller clindamycin.

- Generell intensiv overvåking og behandling.

- Etterbehandling som ved brannskade, med primær granulering og tidlig hudtransplantasjon.

- Rehabilitering med fysioterapi.

Tabell 2 Noen kliniske funn og laboratoriedata hos pasientene

	Pasient nr.					
	1	2	3	4	5	6
Før innleggelse						
Frostanfall	+	+	+	+	-	+
Varighet i døgn	5	1	4	4	1	3
Ved ankomst						
Lokal hevelse med rubor	+	+	+	+	+	+
SR	høy	30	høy	høy	høy	høy
C-reaktivt peptid (over 200 mg/l)	+	+	+	ikke tatt	+	+
Antall hvite blodlegemer (over 11 × 10 ⁹ /l)	+	+	+	+	+	+
Kreatinin (over 120 µmol/l)	+	+	-	+	-	+
ASAT (over 40 E/l)	+	+	-	+	-	+
Bilirubin (over 20 µmol/l)	+	+	-	+	+	+
TT (under 20 %)	-	-	-	-	-	-
Forløp						
Sirkulasjonssvikt	-	+	+	+	-	-
Nyresvikt	-	+	+	+	-	+
Sjokklunge	-	-	-	+	-	-
Koagulasjonsavvik	-	+	+	+	-	-
Overlevelse	+	+	+	-	+	+

Litteratur →

Antibiotikaprofylax vid akut sectio caesarea

En prospektiv jämförelse mellan benzylpenicillin och ampicillin plus kloxacillin

Akuta kejsarsnitt, särskilt efter långvarig vattenavgång och så kallad «katastrofsnitt» är belastade med en mycket hög frekvens av postoperativa infektioner. I en prospektiv studie har vi jämfört effekten av två olika antibiotikaregimer. En engångsdos av kombinationen 2 g ampicillin plus 2 g kloxacillin reducerade de postoperativa infektionerna till 13 % och visade sig vara överlägsen 2 g benzylpenicillin.

I en tidigare studie som omfattade 395 kejsarsnitt, fann vi att infektionsfrekvensen var tre gånger högre vid akuta än vid elektiva snitt (1). Det är väl känt att risken för en postoperativ infektion ökar med tiden som passerat från vattenavgång till operation (2-4), och vi fann en kraftig ökning av antalet infektioner redan efter tio timmars vattenavgång (1).

Allt fler rekommenderar antibiotikaprofylax vid akuta kejsarsnitt (5, 6). De flesta undersökare har använt cephalosporiner som profylax med god effekt (7). I Sverige har Ekeryd-Andalen och medarbetare (8) gått en annan väg och rekommenderat benzylpenicillin med motiveringen att preparatet har god klinisk effekt samt är billigt och atoxiskt.

I vår studie (1) fann vi att de aeroba bakterier som oftast förekom vid endometrit och sårinfektioner var streptokocker (särskilt grupp B) och stafylokokker (aureus och epidermidis). Utifrån dessa fynd ville vi testa en kombination av ampicillin och kloxacillin och jämföra den med benzylpenicillin enbart.

Material och metoder

Studien omfattar alla de 205 patienter som under tiden 1 december 1986 till 1 juni 1988 genomgick akut kejsarsnitt minst tio timmar efter vattenavgång och/eller «katastrofsnittades», d.v.s. opererades utan normala preoperativa förberedelser inklusive buktvätt.

Patienter födda jämnt årtal fick 2 g benzylpenicillin och patienter födda ojämnt årtal fick 2 g ampicillin (Dokta-cillin) plus 2 g kloxacillin (Ekvacillin). Om patienten var överkänslig för penicillin gavs cefotaxim (Claforan) 1 g. Samtliga preparat gavs intravenöst som

Agneta Fredriksson
Peter Thomassen
Kvinnokliniken
Karolinska sjukhuset
104 01 Stockholm

Fredriksson A, Thomassen P.
Antibiotic prophylaxis in emergency cesarean sections

Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 348-50

Emergency cesarean section, especially when performed more than ten hours after rupture of the membranes, involves a high risk of postoperative infection. Different antibiotic regimens have been shown to reduce these infections substantially. In this prospective study a combination of ampicillin (2 g) plus kloxacillin (2 g) given as a single-dose infusion directly after division of the cord reduced the post-operative infection rate to 13 % in a group of high-risk emergency cesarean section cases. Benzylpenicillin only (2 g) was less efficient. No side-effects were observed, and this prophylaxis may have certain advantages over cephalosporins, especially with respect to enterococcus-induced endometritis.

engångskorttidsinfusion omedelbart efter avnavling.

På grund av den höga incidensen urinvägsinfektioner i vår första studie ändrade vi rutinen från att använda kateter à demeure till att tappa blåsan med engångskateter. Normal operationsteknik var Pfannenstielsnitt och tvärsnitt på isthmus. Ibland fick nedre medellinjessnitt användas, och i några fall fick hysterotomin vidgas medelst T-snitt eller uppklippning lateralt uppåt.

Studien var godkänd av Karolinska sjukhusets etiska kommitté.

Definitioner

Endometrit – feber mer än 38° tillsammans med endera illaluktande avslag eller dåligt kontraherad, ömmande uterus

Sårinfektion – rodnad, värmeökad sårområde och purulent exsudat

Sepsis – allmänpåverkan med hög feber och frossa samt positiv blododling

Urinvägsinfektion – positiv urinodling och feber mer än 38°.

Resultat

Samtliga patienter som uppfyllde våra kriterier är medtagna i studien. Några patienter hade feber eller andra infektionstecken redan innan snittet och fick behandling med ampicillin. Några

fick felaktig profylax, som regel 2-3 doser ampicillin eventuellt i kombination med metronidazol, och hos 35 patienter missade operatören all profylax. Av tabell 1 framgår fördelningen av patienterna i sex grupper. Grupperna är jämförbara med hänsyn till cervix' öppningsgrad och timmar som förflutit från vattenavgång. Man ser att det rör sig om ett svårt belastat material med hela 65 «katastrofsnitt».

De bakteriologiska fynden skilde sig inte från de vi fann i vår första studie (1). Av aeroba bakterier var streptokocker (framförallt grupp B) och stafylokokker (aureus och epidermidis) de vanligaste fynden.

Fördelning av ålder och paritet var också som i vår första studie (1), och skilde sig inte mellan grupperna.

Av de helt obehandlade patienterna (grupp 6) fick 60 % någon form av postoperativ infektion (tab 2). Även om man räknar bort postoperativa cystiter fick nästan var tredje patient en infektion. Den grupp som drabbades näst hårdast var patienterna som fick profylax med en enkeldos benzylpenicillin om 2 g (grupp 2); 35 % fick infektioner, 15 % om man räknar bort cystiterna.

Grupp 1 (ampicillin + kloxacillin) och grupp 3 (cefotaxim) klarade sig bäst med vardera 13 % infektioner, nästan samtliga cystiter. Sålunda fanns inga sårinfektioner i dessa grupper om totalt 70 patienter mot fem sårinfektioner i penicillingruppen med 55 patienter.

Diskussion

Med vårt förra arbete som bakgrund valde vi denna gång att studera endast akuta snitt där mer än tio timmar hade förflutit sedan vattenavgång och/eller s.k. «katastrofsnitt» utan buktvätt. Detta är en mycket speciell kategori av kirurgiska patienter. I vårt förra arbete hade de en infektionsfrekvens på hela 50 % (1). Azziz och medarbetare har nyligen i en histopatologisk studie visat att av patienter som snittades efter sex timmars vattenavgång hade cirka 30 % chorionamnionit och de flesta av dessa även myometrit (9).

Huvudsyftet med detta arbete var att studera skillnaden mellan benzylpenicillin och en kombination av ampicillin och kloxacillin. Våra resultat talar tydligt till kombinationsprofylaxens

Se redaktionell kommentar side 323

Tabell 1 Antal fall och några karaktäristika för de olika behandlingsgrupperna

	n	Varav «katastrofsnitt» n	Genomsnittlig öppningsgrad i cm	Genomsnittlig tid från vattenavgång til sectio timmar ¹
<i>Grupp 1</i>				
Doktacillin + Ekvacillin	62	22	5,2	12,6
<i>Grupp 2</i>				
Benzylpenicillin	55	20	4,8	13,1
<i>Grupp 3</i>				
Claforan	8	1	6,4	13,8
<i>Grupp 4</i>				
Annan («felaktig») profylax	19	8	5,0	8,8
<i>Grupp 5</i>				
Behandlad med Doktacillin	26	2	5,0	14,9
<i>Grupp 6</i>				
«Helt missade»	35	12	4,4	12,6
Summa	205	65	5,1	12,6

¹ 19 fall med långvarig vattenavgång (> 48h) är borträknade

favör (tab 2). Det är dock viktigt att vara medveten om skillnaden i dosering mellan vår studie och studien av Ekerydh-Andalen och medarbetare – i vår studie använde vi endosregim i stället för tre doser à 2 g benzylpenicillin över 24 timmar. Vi föredrar endosregim dels av praktiska skäl och också därför att man anser att så få doseringstillfällen som möjligt minskar riskerna för selektion av resistent organismer (10).

Sammanlagt 4 g antibiotika är en hög engångsdos, men när det ges efter avnavling, påverkar det inte pediatrikernas möjligheter att odla barnet.

Preparaten är atoxiska och har varit använda i många år, och vi såg inte heller några biverkningar i denna studie. Fyra av de fem patienter som hade sårinfektioner i grupp 2 hade växt av *Staphylococcus aureus*, i grupp 1 fanns det inga sårinfektioner. Även om siffrorna är små talar detta till förmån för kloxacillinet. Ser man på urinvägsinfektioner fanns det nästan dubbelt så många av dessa i grupp 2 som i grupp 1, vilket vi tolkar som en effekt av ampicillinet. Vårt val stöds av ett nyligen publicerat arbete från USA där författarna avråder från att använda cefalosporiner som sectioprofylax på

grund av faran för utveckling av enterockassocierad endometrit (11).

Vi blev förvånade över den höga frekvensen urinvägsinfektioner, då vi innan denna studie hade ändrat rutinerna så att alla sectioförlösta tappades med engångskateter i stället för att få kateter à demeure. Vi avser att utreda detta vidare.

Sammanfattningsvis är det helt klart att den grupp av akuta snitt som vi studerade, behöver antibiotikaprofylax. Vi anser att den valda kombinationen av ampicillin och kloxacillin för närvarande är den mest lämpade.

Litteratur →

Tabell 2 Antal och typ av infektioner i de olika behandlingsgrupperna

	Endo- metrit n	Sår- infektion n	Sepsis n	UVI n	Okänd station n	Totalt	Prosent infektioner	Antal infektioner minus urinvägs- infektioner, prosent
<i>Grupp 1</i>								
Doktacillin + Ekvacillin	1			6	1	8/62	13 ¹	3
<i>Grupp 2</i>								
Benzylpenicillin	1	5		11	2	19/55	35 ¹	15
<i>Grupp 3</i>								
Claforan				1		1/8	13	0
<i>Grupp 4</i>								
Annan («felaktig») profylax		1		3		4/19	21	5
<i>Grupp 5</i>								
Behandlad med Doktacillin			1	1	3	5/26	19	15
<i>Grupp 6</i>								
«Helt missade»	2	6		11	2	21/35	60	29
Totalt	4	12	1	33	8			

¹p < 0,02 (Chi-square)

Forsikringen dekker videre sikredet erstatningsansvar etter legeloven av 30.6.1980 nr. 42 § 5, jfr. Sosialdepartementets rundskriv til landets leger nr. I – 1030/82 av 15.3.1982.

Forsikringssummen er i henhold til ovenstående to millioner norske kroner.

Direkte spørsmål fra Jill Klee: Hvordan vil den nye ansvarsforsikring dekke et eventuelt amerikansk søksmål i retning av flere millioner US dollar dersom det skulle skje en skade?

Ut fra ovenstående konstaterer vi at dersom skaden først er inntruffet innenfor det geografiske dekningsområdet, dekker forsikringen selvfølgelig også skade påført amerikanske statsborgere.

Etter internasjonal-privatrettslige regler skal sak anlegges i det land som skaden har mest tilknytning til. Da vi forutsetter at legen er hjemmehørende og har formue i Norge, synes det klart at søksmål vil måtte bli å anlegge i Norge, og at norsk erstatningsrett vil bli lagt til grunn. Et søksmål i f.eks. USA vil måtte bli avvist og under enhver omstendighet vil en amerikansk dom ikke uten videre være eksigibel her i Norge. Det vil si det kan ikke skje noen tvangsinnndrivelse i legens formuesgode.

Uten å trenge i dybden i de internasjonale-privatrettslige reglene som gjelder landene imellom, og til dels er konsvensjonsbestemt og innfløkte, vil vi avslutte med å si at krav på flere millioner US dollar ikke er så interessant i relasjon til ansvarsforsikringen all den stund denne kun dekker maksimalt to millioner norske kroner per skadetilfelle.

Oslo Skadeforsikringsselskapet
Vesta A/S
Odvar Uran
advokat

Streptokokkinfeksjoner

I Tidsskriftet nr. 19/1990 finnes flere artikler om streptokokkinfeksjoner, hvor det behandles med antibiotika, fortrinnsvis penicillin (1, 2). I snever forstand skulle dette bety at alle syke mennesker som oppsøker norske leger, hvor klinikk, eventuelt blodprøver eller hurtigtester for påvisning av streptokokkanten, sterkt tyder på streptokokkinfeksjoner, bør behandles med antibiotika.

Tallmessig dominerer her tonsillittene og faryngittene. Vi vet at mange pasienter med faryngitt og tonsillitt primært avventer spontan helbredelse hvis symptomene ikke er uttalte, og

de ikke trenger legekontakt for sykmelding. For å være konsekvente måtte vi da gå ut med en storstilet kampanje hvor alle som har vondt i halsen, eventuelt bare de av dem som har feber og ikke hoster, oppfordres til snarest å gå til lege for å få antibiotika.

Hva oppnår vi da, og til hvilken pris? Det er tankevekkende å lese de fire sykehistoriene (1); pasient 1 var vurdert av lege til å ha virusinfeksjon, og skulle således etter ovennevnte anbefaling primært ikke ha hatt antibiotika. Hun fikk senere en forverring, ble hospitalisert, og døde. Pasient 2 døde før hun kom til lege. Pasient 3 hadde tydeligvis ikke hatt tegn som gav mistanke om streptokokkinfeksjon før innleggelse. Pasient 4 hadde hatt en halsinfeksjon, som – hvis den hadde vært oppfattet som streptokokkbetenget – kunne ha vært penicillinbehandlet, slik at hans giktfeber kunne ha vært forhindret. Av disse fire pasientene var det altså bare én som kunne ha hatt direkte nytte av det anbefalte behandlingsopplegg.

Mange pasienter med streptokokkinfeksjoner i hals og tonsiller har moderate symptomer, som ofte går tilbake uten antibiotikabehandling. Erytromycin- og penicillinbehandling kan gi plagsomme gastrointestinale forstyrrelser, vaginale soppinfeksjoner m.m. Penicillin gir av og til livstruende allergiske reaksjoner. Er det dokumentert, eller i det minste sannsynliggjort at det anbefalte behandlingsopplegg totalt sett og over tid gir klart lavere sykkelighet og dødelighet i befolkningen?

Hvalstad Harald J. Hamre

Litteratur

1. Brandtzæg P, Gaustad P, Vanberg PJ, Medbø S, Ledaal P, Reigstad H. Kliniske sykdomsbilder forårsaket av gruppe A-streptokokker. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2629–33.
2. Hjortdahl P, Halstensen A, Høiby EA, Andrew M, Brandtzæg P, Gaustad P. Differensialdiagnostiske utfordringer ved beta-hemolytiske streptokokkinfeksjoner. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2634–7.

P. Brandtzæg svarer:

Harald J. Hamre reiser et viktig spørsmål vedrørende behandling av øvre luftveisinfectionsjoner med penicillin. Spørsmålet har samfunnsmessige og økologiske konsekvenser. Den arbeidsgruppen som har sett på diagnostikk og behandling av streptokokkinfeksjoner, legger stor vekt på at man prøver å optimalisere diagnostikken med dyrkning og antigenpåvisning i prøver tatt fra halsen. Majoriteten av

lettere faryngitter og tonsillitter ikke være forårsaket av gruppe A-streptokokker. Vi mener ikke at den gruppen skal behandles (ukritisk) med penicillin. På den annen side kan ikke se bort fra at vi nylig har hatt betydelig epidemi forårsaket av gruppe A-streptokokker som har ført til mange alvorlige sykdomstilfeller. Dødeligheten i gruppen med septikemi forårsaket av slike bakterier har vært i samme størrelsesorden som den vi ser ved meningokokksepsis. Hos en del av disse pasientene har utgangspunktet for infeksjonen vært de øvre luftveier. Det samme er rapportert fra utlandet (1, 2).

Den andre grunnen til at vi har påpekt nytten av penicillin i behandling av halsinfeksjoner forårsaket av gruppe A-streptokokker, er faren for febris rheumatica. Man vil neppe stå sterkt som lege i en rettsak hvis man påviser en halsinfeksjon forårsaket av gruppe A-streptokokker, men unnlater å behandle og pasienten utvikler giktfeber med permanent hjerteaffeksjon. Sjansen for at dette skulle skje har vært svært liten i Norge de siste årene, men erfaringer fra USA viser at febris rheumatica plutselig kan dukke opp igjen. Dette har da også britiske barneleger nylig påpekt (3). Det har vært publisert vitenskapelige studier som indikerer en sammenheng mellom den reduserte incidensen av giktfeber og bruk av penicillin til behandling av gruppe A-streptokokker i de øvre luftveier (4). Hvis vi helt slutter å behandle halsinfeksjoner forårsaket av gruppe A-streptokokker med penicillin, er det iallfall en mulighet for at incidensen igjen øker. Dette «eksperimentet» er imidlertid aldri blitt utført så vidt meg bekjent. Riktignok skyldes fallet i incidensen av giktfeber også en rekke andre faktorer som f.eks. bedre sosioøkonomiske kår og derved færre mennesker per bolig. Det må også medgis at en del tilfeller av febris rheumatica oppstår etter asymptomatisk eller svært lette streptokokkinfeksjoner i de øvre luftveier.

Vårt formål med disse artiklene har vært å gjøre norske leger oppmerksomme på de endrede epidemiologiske forhold vedrørende streptokokkinfeksjoner i Norge og internasjonalt. Den enkelte lege må så avgjøre ut fra en totalvurdering hva som er en riktig behandlingsstrategi overfor sine pasienter. I et av de fire nevnte kaser i vår artikkel, mener vi at legen dessverre foretok en feilvurdering, noe som lett kan gjøres, men som ble fatal for pasienten (5).

Oslo

Petter Brandtzæg
Barneavdelingen
Ullevål sykehus

Litteratur

1. McClennan AC. Invasive streptococci. *Lancet* 1990; 1: 109.
2. Begovac J, Gmajnicki B, Kuzmanovic N. Invasive streptococci. *Lancet* 1990; 1: 109-10.
3. Bissend JG. Transatlantic warning bells sound on rheumatic fever. *Br Med J* 1988; 296: 1215.
4. Masseli BF, Chute CG, Walker AM, Kurland GS. Penicillin and the marked decrease in morbidity and mortality from rheumatic fever in the United States. *N Engl J Med* 1988; 318: 280-6.
5. Brandtzæg P, Gaustad P, Vanberg PJ, Medbø S, Ledaal P, Reigstad H. Kliniske sykdomsbilder forårsaket av gruppe A-streptokokker. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 2629-33.

Behandlingsoverveielser hos barn ved livets avslutning

Ola Didrik Saugstad & Randi Nygaard skriver i *Tidsskriftet* nr. 16/1990 (1) om behandlingsoverveielser hos barn ved livets avslutning.

De forteller at i Sverige har de statistikk over hvordan det går med det for tidlig fødte barn. Av barn med fødselsvekt under 1 500 g får 4-7% alvorlige, og 9% lette sekveler. Norge har ikke statistikk, men man antar at tallene er noenlunde de samme. Men helt uten statistikk er vi ikke her på berget.

I et treårsmateriale fra Rikshospitalet i tiden juli 1986-juni 1989 går det frem at av barn med fødselsvekt 500-749 g, overlever 50%. Med fødselsvekt 750-999 g overlever 67%, og ved 1 000-1 499 g overlever 90%. De fleste barn som overlever blir helt friske, men noen får alvorlige sekveler i form av sansedefekter eller cerebral parese. Slik som det er skrevet, så synes det ikke å være noen forskjell på resultatet enten fødselsvekten er ekstremt lav eller om den er middels. Det taler mot all sunn fornuft. Ser vi så på artikkelens neste spalte, omtaler forfatterne bronkopolmonal dysplasi som er en meget alvorlig komplikasjon. Barn med denne sykdommen kan bli i respirator i måneder og år, og mange overlever med avansert intensiv behandling og heroisk innsats fra personalet. Jeg har også oppfattet det som en meget alvorlig komplikasjon, og hvor alvorlig den er, får man inntrykk av ved å lese tre artikler i *Tidsskriftet* nr. 19/1990 av Teresa Farstad & Dag Bratlid (2-4).

De har dessuten en del statistikk: av 119 barn med gestasjonsalder 32 uker eller mindre, innlagt i Rikshospitalet 1989, får ca. 20% bronkopolmonal dysplasi. Hos barn som trengte respirator mer enn syv dager var insidensen 40%. Sykdommen er kronisk, ytrer

seg som kombinert restriktiv og obstruktiv lungelidelse. De har behov for respirator/oksygenbehandling i måneder, sogar i år. Det er en senmortalitet på 25% på grunn av at de får komplikasjoner fra nær sagt alle organsystemer. Risikoen øker parallelt med fallende gestagenalder. Ja, det var i sannhet litt av en komplikasjon. I Saugstad & Nygaards artikkel blir den borte i «...de fleste blir friske, noen får sansedefekter, noen cerebral parese».

Men bildet er selvfølgelig ikke fullstendig med dette. Vi har de moderate og de lette sekveler og med årene kommer senfølgene - visstnok økende.

Det var skuffende svakt at man ikke kan legge frem bedre statistisk materiale for hvordan det går med det for tidlig fødte barn. En slik statistikk må føres for små vektgrupper på f.eks. 250 g og den må føres frem til vedkommende er minst 15-16 år.

Jeg har den største respekt for hva våre barneleger har gjort for det for tidlig fødte barn, men nå synes jeg at resultatene i gruppen ekstremt lav fødselsvekt 500-749 g burde tilsi at man stoppet opp litt og spurte: er det noe mål bare å få barn til å leve videre? Er det ikke grunn til et tillegsspørsmål: blir det gagns mennesker?

Problemet det for tidlig fødte barn blir presentert altfor optimistisk i dagspressen også. I *Aftenposten* 29.5.1990 stod det i en ingress: 14 nyfødte barn unngikk å havne på dødsstatistikken på Aker sykehus i 1989. Bedre bemaning og lånt utstyr i utlandet har redusert dødeligheten i 1. leveuke med 70%. Avisens journalist hadde snakket med overlege Grøgaard.

Når man leser dette må man jo tro at det her er 14 friske barn til landet lagt. Jeg er klar over at ikke alle disse barna har nedsatt fødselsvekt, men trolig vil mange ha ekstremt lav fødselsvekt. Neste dag skriver en annen av avisens journalister at hun er rystet over at det skal så lite til for å redde nyfødte barn. Hun er glad for at de overlever denne første uken så man kan få gitt dem navn, de kommer oss nærmere da. Jeg håper overlegen kan gi henne navnene på barna, hvis ikke håper jeg at han følger hver enkelt av dem til de er 14 år og at journalisten får se resultatet.

Jeg tror at hennes rystelse og sjokk da blir enda verre.

Strømmen

Lars Ruud

Litteratur

1. Saugstad OD. Behandlingsoverveielser hos barn ved livets avslutning. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 2084-7.
2. Farstad T, Bratlid D. Lungefysiologiske

undersøkelser av spedbarn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 2517-20.

3. Bratlid D, Farstad T. Bronkopolmonal dysplasi - en generell oversikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 2521-3.

4. Farstad T, Bratlid D. Bronkopolmonal dysplasi - et ett års materiale. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 2524-7.

O.D. Saugstad & R. Nygaard svarer:

Lars Ruud har en del kritiske kommentarer til vår artikkel om Behandlingsoverveielser hos barn ved livets avslutning (1). Han mener at vi gir et mer positivt bilde av situasjonen enn tilfellet er når det gjelder resultatene av moderne nyfødtmedisin, samtidig som han etterlyser mer og bedre statistikk.

I vår artikkel har vi lagt frem det som etter vår mening er relevante tall for overlevelse og sekveler av for tidlig fødte barn. Når det ikke finnes fullstendig statistikk fra Norge, skyldes det at oppfølgingsarbeid av for tidlig fødte barn ikke er blitt prioritert av våre helsemyndigheter. Til tross for at norske barneleger har påpekt behovet for slik oppfølging i en årrekke, har det ikke vært mulig å få etablert en slik virksomhet. I USA har man ikke lov til å drive en nyfødtavdeling på universitetsnivå uten slik oppfølging.

Ruud etterlyser statistikk for de minste barna og vil ha tall for hver 250 g vektgruppe. Dette kunne være ønskelig, men er urealistisk. Det er få pasienter i de laveste vektgruppene, og barna må følges i en årrekke før man kan si noe om konklusjonene. Det er faktisk ingen i verden som kan gi sikre tall for sekveler av barn med fødselsvekt mellom 500 og 750 g. Det er imidlertid ikke opplagt at antall sekveler øker med fallende fødselsvekt selv om mortaliteten er høyere. Når det gjelder Ruuds kommentarer om bronkopolmonal dysplasi, vil vi gjerne understreke at det er stor variasjon i alvorlighetsgraden av denne tilstanden og de fleste som får denne diagnosen er relativt lett rammet. Nettopp fordi lungene vokser i mange år etter fødselen, vil de fleste av disse barna bli friske - til tross for betydelige problemer de første leveår.

De etiske aspekter ved moderne nyfødtmedisin opptar mange i vår tid, ikke minst nyfødtlegene selv, og de fleste av de spørsmål Ruud tar opp i sin kommentar er blitt behandlet i *Tidsskriftet* tidligere (2). Vi vil understreke at moderne nyfødtmedisin har reddet en rekke barn fra død og sekveler, til et helt normalt liv, slik mange undersøkelser har vist. Det diskuteres imidlertid internasjonalt om moderne nyfødt-

Penicillin i klinisk bruk – 50 år

I august 1940 ble penicillin for første gang brukt til å bekjempe eksperimentell infeksjon hos rotter. Ved juletider samme år bestemte man seg for å gi midlet til alvorlige syke pasienter. Den første pasient ble behandlet med penicillin 12. februar 1941 – for nesten nøyaktig 50 år siden. Penicillin er fortsatt det mest brukte og minst toksiske antibiotikum. Derfor kan det være på sin plass å se litt nærmere på historien bak oppdagelsen og utviklingen av penicillin som legemiddel, den første pasienten og den første bruken på nordmenn.

De behandlingsformer som er blitt anvendt mot infeksjonssykdommer er nærmest utallige. Noen milepæler skal nevnes for å vise at oppdagelsen av penicillin (og andre antibiotika) var ledd i en utvikling med gamle røtter.

Det første virkelige virksomme middel var kinin, som kom i bruk mot malaria omkring år 1700. Kininets kjemiske struktur ble kartlagt allerede i 1820.

I de følgende 70 år gjennomgikk mikrobiologien en rivende utvikling og en rekke sykdomsfremkallende bakterier ble identifisert. Dette var naturlig

Steinar Madsen
Medisinsk avdeling B
Rikshospitalet
0027 Oslo 1

Karsten Midtvedt
Medisinsk avdeling
1316 Bærum sykehus

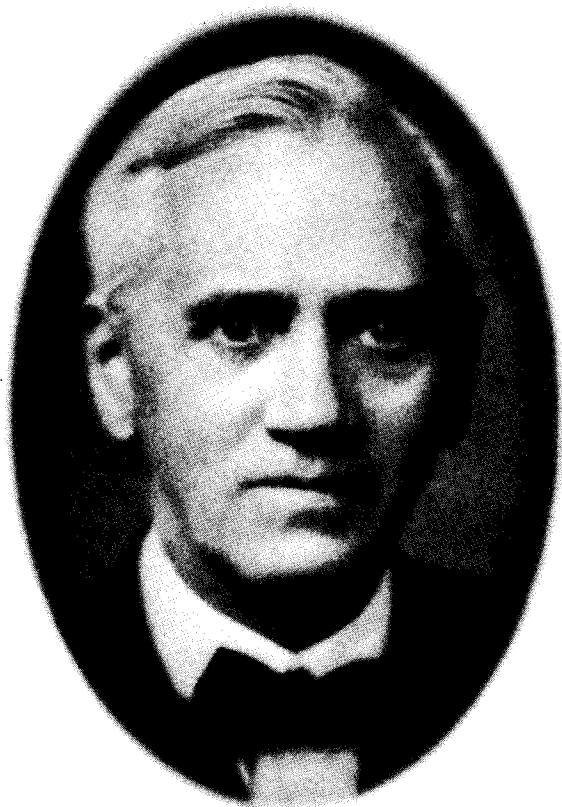
Madsen S, Midtvedt K.

Penicillin in clinical use for 50 years

Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 3884–7

Penicillin was first used to combat experimental infections in rats in August 1940. Towards the end of December the same year it was decided to treat seriously ill patients with penicillin. The first patient was given the new drug on the 12 February 1941, nearly 50 years ago. The patient improved considerably, but due to shortage of penicillin later succumbed to staphylococcal sepsis. Penicillins are still the most widely used and least toxic antibiotics. This article briefly reviews the history of penicillin from its discovery in 1928 to 1944, when the drug was first used on a larger scale in Norwegians.

nok en forutsetning for videre arbeid med antibakterielt virkende stoffer. Samtidig gjorde den kjemiske industri store fremskritt, og en rekke nye forbindelser ble syntetisert.



Figur 1 Alexander Fleming

Tyskeren Paul Ehrlich (1854–1915) fant gjennom en systematisk utprøving av forskjellige substanser frem til midler mot bl.a. syfilis (salvarsan). Han fikk Nobelprisen i 1908.

En annen behandlingsform som ble utforsket på denne tiden var feberterapi. Julius Wagner-Jauregg (1857–1940) fremkalte feber på syfilispasienter ved å infisere dem med blod fra malariasyke. Denne behandlingen virket godt på syfilis i 3. stadium. Wagner-Jauregg fikk Nobelprisen i 1927.

Det neste store fremskritt var oppdagelsen av sulfonamidenes antibakterielle virkning. Tyskeren Gerhard Domagk (1895–1964) publiserte i 1935, etter flere års studier, en artikkel (1) om azosulfamid (Prontosil). Den første rapport om klinisk anvendelse av azosulfamid var offentliggjort allerede i 1933, om enn i anekdotisk form (2). Senere undersøkelser viste at azosulfamid hadde meget god effekt bl.a. mot streptokokkinfeksjoner. Forskning i Frankrike viste at azosulfamid in vivo raskt spaltes til sulfanilamid og en uvirksom substans. Azosulfamid gikk ut av bruk og ble erstattet av sulfanilamid, som i løpet av kort tid ble tatt i bruk over hele den vestlige verden. En intens forskningsinnsats førte til at sulfanilamids plass i terapien ble kartlagt. Hundrevis av analoger ble syntetisert, hvorav de viktigste var sulfapyridin, sulfatiazol og sulfadiazin. Alle disse substansene hadde et bredere mikrobielt spekter. Fra 1935 til 1942 oppstod det et økende problem med sulfonamidresistente bakterier. Senere har sulfonamider fått en renessanse i fast kombinasjon med trimetoprim. Domagk fikk Nobelprisen i 1938 for sitt banebrytende arbeid.

Oppdagelsen av penicillin i 1928

Alexander Fleming (1881–1955) (fig 1), som arbeidet ved St. Marys Hospital i London, ble i 1928 bedt av Medical Research Council om å skrive et kapittel i en bok om stafylokokker. Under forberedelsene til dette bidraget studerte Fleming stafylokokkolonier. Han var spesielt opptatt av å registrere forandringer i veksten.

Forurensning av petriskålene var også den gang et problem. Vanligvis ble slike skåler kastet. Fleming lot imidlertid noen av dem stå, og den grønne muggen som hadde forurenset skålen, vokste sakte men sikkert. En kveld mens Fleming studerte denne skålen

oppdaget han noe som fanget hans interesse. Han noterte følgende i forsøksprotokollen: «Det ser ut som stafylokokkoloniene er gått i oppløsning rundt noen soppkolonier» (fig 2). Dette fenomenet krevde nærmere undersøkelse. Han laget renkulturer av muggsoppen som han anbrakte på overflaten av en stafylokokkultur. Det samme gjentok seg: Stafylokokkene gikk i oppløsning.

Fleming kom frem til at muggen var en penselsopp (familien *Penicillium*) og kalte derfor den ukjente, bakteriedrepende substansen for penicillin. Soppen ble feilaktig artsbestemt som *Penicillium rubrum*.

Fleming publiserte sine funn (3), men noen sensasjon ble det ikke. Det hele forble et hjelpemiddel i laboratoriet for Fleming og hans medarbeidere som brukte soppen i sitt arbeid med å lage renkulturer.

Clutterbuck og medarbeidere gjorde et forsøk på å isolere penicillin i 1932 (4), men gav opp fordi den ukjente substansen var ustabil og raskt ble inaktivert i rensert form. I forbindelse med dette arbeidet ble den kjente amerikanske mykologen Charles Thom bedt om å studere Flemings soppkulturer på nytt. Han kom frem til at soppen var *Penicillium notatum*, som første gang var registrert av svensken R. Westling på en råtnende isopplante fra Norge.

Fleming husket omtalen av isop i Bibelen (Salme 51, vers 9: «Rens meg fra synd med isop så jeg blir ren») og var angivelig overbevist om at dette var den første henvisning til soppens bruk som antibiotikum.

Reid publiserte i 1935 en artikkel om noen av penicillinets egenskaper, men gjorde ikke noe forsøk på isolere stoffet (5).

Så sent som i 1936 søkte Fleming om midler til videre utprøving med tanke på bruk på mennesker, men fikk avslag. Utover dette skjedde det liten forskning omkring penicillin før i 1938.

Sulfaresistens og jakt på nye antibiotika

Etter hvert ble problemene med sulfaresistens så store at flere forskergrupper begynte å interessere seg for nye antimikrobielle midler.

Franskamerikaneren René Dubos (1901–82) publiserte en rapport om den bakteriedrepende substansen thyrotricin i 1939 (6). Dubos samarbeidet bl.a. med Selman Waksman (1888–1973) som fra slutten av 1930-årene ledet et prosjekt som førte til oppdagelsen av streptomycin i 1944 (7). Waks-



Figur 2 Petriskål med soppkoloni (øverst) og bakteriekolonier som er i ferd med å gå i oppløsning. Originalskålene oppbevares fremdeles ved St. Marys Hospital

man fikk Nobelprisen i 1952 for denne oppdagelsen.

I 1937–38 begynte en gruppe forskere ved Oxford å interessere seg for Flemings oppdagelse.

Oxford-gruppen

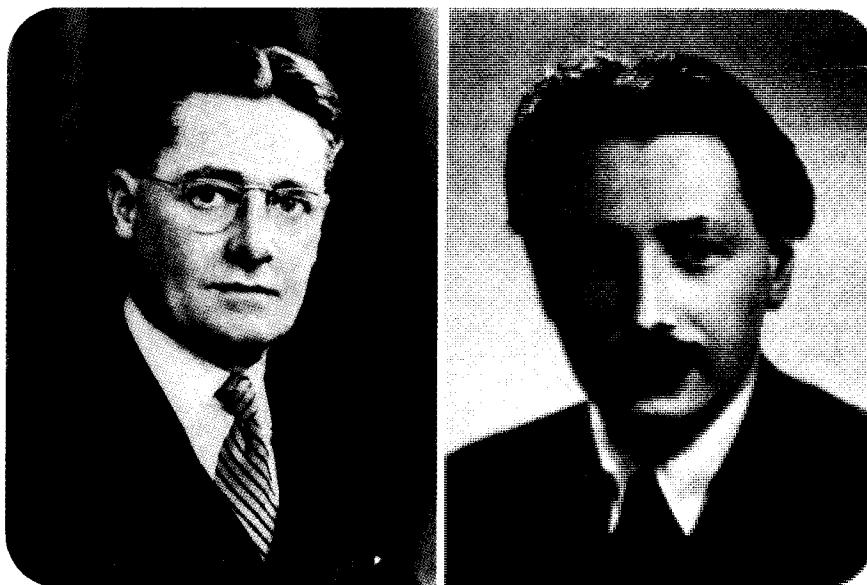
Kjemikeren Ernst Chain (1906–79) måtte i 1933 rømme fra Berlin grunnet Hitlers maktovertakelse. Noen år senere kom han til Oxford, hvor han innledet et samarbeid med den australskfødte legen Howard Florey (1898–1968) ved en nyopprettet avdeling for eksperimentell patologi (fig 3). Chain arbeidet bl.a. med karakterisering av lysosym, som først ble oppdaget av Fleming i 1922. I denne forbindelse ble han interessert i bakteriolytiske substanser og mikrobiell antagonisme. Han gikk gjennom tilgjengelig litteratur (ca. 200 referanser). Chain og Florey besluttet å gjennomføre en sys-

tematisk studie av antibakterielle stoffer. I 1937 var avdelingens økonomi blitt så dårlig at man ville forsøke å skaffe støtte utenom universitetet og Medical Research Council (8). Chain og Florey tok kontakt med Rockefeller-stiftelsen i USA og presenterte sitt forskningsopplegg som de mente ville holde dem beskjeftiget i lengre tid. De ble tildelt en årlig sum på 5 000 dollar i fem år.

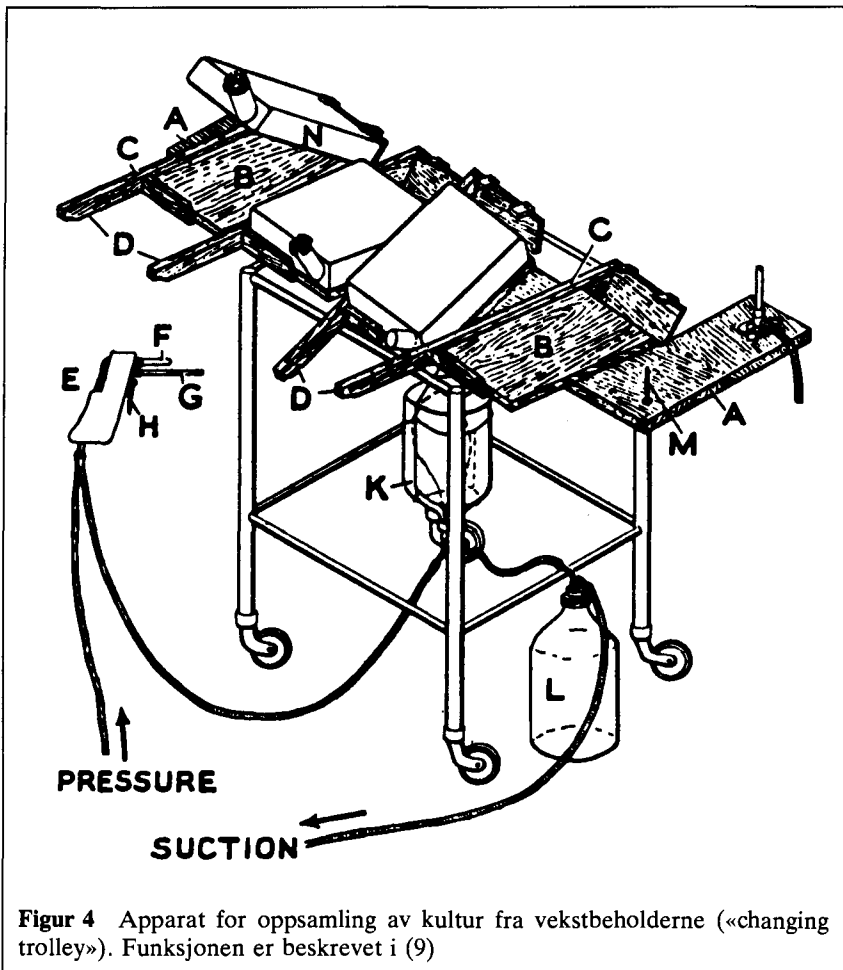
Chain hadde spesielt festet seg ved Flemings oppdagelse fra 1928. Han var oppmerksom på at Clutterbucks gruppe hadde måttet gi opp, men Chain så på penicillinets ustabilitet som en stor utfordring. Gruppen bestemte seg etter grundig diskusjon for å satse på penicillin.

Fallgruvene var mange på veien fra muggsoppene på petriskålene til en aktiv substans som kunne brukes til bekjempelse av infeksjoner hos mennesker. Spørsmål som måtte besvares, gjaldt penicillinets toksisitet, dosering, administrasjonsmåter, fordeling i kroppsvæsker, nedbrytning, utskillelse, samt antibakterielt mønster.

Først måtte de finne en måte å oppkonsentrere og rense penicillin, samt en stabil lagringsform. Mange forskjellige typer vekstbeholdere og vekstmedier ble testet. Nøyaktige angivelser finnes i originalartikkelen (9). Ett apparat for «høsting» av vekstbeholderne ble også beskrevet (fig 4). Chain fant raskt ut at penicillin var en svak syre som var stabil i organiske løsningsmidler, som eter og kloroform. Ved en blanding av hell og dyktighet lyktes det gruppen relativt raskt å komme frem til en brukbar metode for «renfremstilling».



Figur 3 Howard Florey (til venstre) og Ernst Chain (til høyre)



Figur 4 Apparat for oppsamling av kultur fra vekstbeholderne («changing trolley»). Funksjonen er beskrevet i (9)

For å teste styrken på oppløsningene ble det utviklet en målemetode som gikk ut på at et glassrør fylt med en penicillinoppløsning ble plassert på en petriskål med en spesiell stafylokokk-stamme. Rundt glassrøret fikk man en oppklaringsone (fig 5). En Oxford unit (OU) ble den mengde av penicillin som oppløst i 1 ml vann gav en 24 mm hemningsone på 24 timer. En OU tilsvarer dagens internasjonale enhet (IE).

Kulturmediet inneholdt 1–2 OU per ml. Etter oppkonsentrering og rensing fikk man en aktivitet på 40 til 50 OU per ml. Gruppen presenterte følgende regnestykke: 100 l medium inneholder anslagsvis 150 000 OU og gir ca. 1 g frysetørret penicillin som igjen inneholder 45 000 OU. Florey og Chain trodde da de hadde rent penicillin. I virkeligheten var ca. 99 % andre substanser! Heldigvis for den videre utprøvingen var ingen av disse stoffene toksiske.

Den 20. mai 1940 hadde gruppen nok penicillin til de første omfattende dyreforsøk. Tre grupper med mus ble infisert med henholdsvis *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* og

Clostridium septicum. Halvparten av musene fikk penicillin subkutant. Florey og Chain satt oppe hele natten for å følge eksperimentet. Resultatet var forbløffende. Alle de behandlede dyrene overlevde, mens alle de ubehandlede døde (10). Etter dette ble det gjort en rekke dyreforsøk på rotter, kaniner og katter for å vurdere dosering og administrasjonsmåter. Man fant bl.a. at ca. 60–70 % av penicilinet ble utskilt i urinen.

Den første pasienten

Etter de suksessfulle dyreforsøkene besluttet man seg til å bruke penicillin på mennesker. De første pasientene var alvorlig syke med stafylokokk- eller streptokokkinfeksjoner (9), hvor behandling med sulfonamid hadde vært uten effekt.

Pasient 1. 43 år gammel politimann, innlagt 12. oktober 1940 med væskende sår i ansikt, hodebunn og begge øyne. Primær infeksjon med *S aureus*, sekundært infisert med *S pyogenes*. Behandlet med sulfapyridin uten bedring. Den 12. februar 1941, etter fire måneders sykehusopphold og stadig forverret allmentilstand besluttet man å gi pasienten penicillin. Pasienten fikk 200 mg (dvs. 10 000 OU) intravenøst, så 100 mg

(5 000 OU) hver tredje time. Behandlingen førte til «striking improvement after a total of 800 mg in 24 hours». Pasientens kliniske tilstand og laboratorieverdier ble bedre og bedre frem til 17. februar. Han hadde da fått 4,4 g (ca. 220 000 OU) penicillin. Da var lageret av penicillin tomt, og pasienten døde 15. mars av stafylokokksepsis. Urinen til denne pasienten ble samlet, penicilinet ble ekstrahert og brukt på neste pasient.

Videre utprøving på pasienter førte til helbredelse av flere av dem. Ingen toksiske reaksjoner oppstod. Legene hadde fått et vidundermiddel til disposisjon.

Industriell produksjon

På grunn av krigen fantes det verken finansielle eller materielle ressurser til å starte produksjon i stor skala i Storbritannia. Florey reiste i juli 1941 til USA for å søke støtte til masseproduksjon. Et reagensrør med den verdifulle soppkulturen var innsydd i frakkefôret. I USA møtte han bl.a. Thom som sendte ham til en forskningsstasjon i en by i Illinois. Her hadde man overskudd av en væske som ble brukt til å bløte maiskorn i. Væsken viste seg å være et godt og billig næringssubstrat for penicillinsoppen. Man jaktet også på soppstammer som kunne gi større utbytte enn Floreys stamme. En av de kvinnelige teknikerne ble hver morgen sendt ned til grønnsaksmarkedet for å kjøpe råtne grønnsaker. Hun fikk naturlig nok oppnavnet «Mouldy Mary». På en råtten melon fant man en stamme av *Penicillium chrysogenum* som gav et stort utbytte av penicillin og som relativt lett lot seg dyrke.

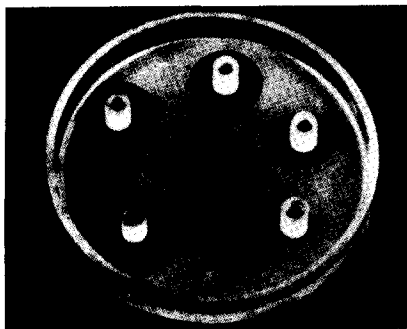
I begynnelsen av 1942 var de nødvendige metodene utviklet og produksjonen kom i gang (fig 6). Penicillinprosjektet fikk topprioritet, sammen med atombombeprosjektet, når det gjaldt føderal støtte. Flere legemiddelfirmaer bidro også til forskningsinnsatsen.

Ganske raskt ble det sendt store mengder penicillin tilbake til England hvor det ble brukt i behandling av sårede soldater med meget bra resultat. Allerede høsten 1943 laget man nesten nok penicillin til å dekke behovet i de væpnede styrkene.

Den første bruken på nordmenn

Den første norske lege som brukte penicillin i noe større utstrekning var Johs. Kvittingen (1906–), som var marinelege i Skottland under krigen.

Gonoré var et stort problem for de krigførende nasjonene. De første årene ble sykdommen behandlet med godt resultat med sulfonamidpreparater. Fra 1942 begynte antall resistente



Figur 5 Metode for måling av styrke på penicillinoppløsninger. Korte biter av glassrør, fylt med penicillinoppløsning, ble plassert på en petriskål med en stafylokokkultur. Størrelsen på den sonen der bakteriene ble drept, varierte med styrken på oppløsningen

tilfeller å øke betydelig. Vinteren 1943 begynte man med en kombinasjonsbehandling som bestod av store doser sulfonamid og varmeterapi. Pasientene ble plassert i en likkisteliknende kasse (Ketterings hypertermikabinett) og ble varmet opp til ca. 39° i 8–10 timer. Vårn fikk brannskader, og langt fra alle ble kurert for sin gonore. Kvittingen reiste til USA i juli 1943 for å bli orientert om eventuelle fremskritt i behandlingen samt for å kjøpe et originalt Kettering-kabinett. Amerikanerne ble overrasket over hans ærend og viste til den nye behandlingsmetoden – penicillin. 80 000 – 100 000 OU var nok til å kurere sulfonamidresistente og kompliserte tilfeller av gonore. På denne turen kom Kvittingen i kontakt med en norsk sjømann som allerede hadde fått vellykket behandling for sin sulfonamidresistente gonore.

Høsten 1943, tilbake i Skottland, søkte Kvittingen om å få penicillin, men til stor skuffelse fikk han avslag. Han gav seg imidlertid ikke, og sendte inn ny søknad. Han fikk da brev tilbake med spørsmål om hva han visste om penicillin. Overraskelsen var angivelig stor da Kvittingen la ut om sine erfaringer fra USA. Fra mai 1944 fikk han 500 000 OU per måned til behandling

av sulfonamidresistent gonore. I alt behandlet Kvittingen 122 nordmenn med penicillin i Skottland (11).

Våren 1945 ankom Kvittingen til Tromsø med 200 flasker penicillin som hver inneholdt 100 000 OU. Overlege Erling Skouge (1898–1970) uttalte til avisen Tromsø (27. juni 1945) at man nå prøvet penicillin for å se om det var så fantastisk som det ble beskrevet i internasjonale publikasjoner. Verdien av penicillinet anslø Skouge til 20–25 000 kroner! Sommeren 1945 var indremedisinsk avdeling ved Tromsø sykehus den avdelingen i landet hvor man hadde størst erfaring med penicillin. Midlet holdt – som vi alle vet.

Avslutning

Chain, Florey og Fleming fikk Nobelprisen i 1945. Få – om noen – medisinske forskere har vel fortjent prisen bedre. Penicillin er fremdeles vårt minst toksiske og mest brukte antibiotikum. I sitt Nobelforedrag beskriver Fleming hvordan han tror penicillin i fremtiden vil bli brukt – og misbrukt. Han avslutter med følgende ord: «The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant. Moral – if you use penicillin, use enough» (12).

Litteratur

1. Domagk G. Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. Dtsch Med Wochenschr 1935; 61: 250–3.
2. Foerster R. Sepsis im Anschluss an ausgedehnte Periporitis. Heilung durch Streptozon. Zentralbl Haut u Geschl Krankh 1933; 45: 549–50.
3. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. Br J Exp Pathol 1929; 10: 226–36.
4. Clutterbuck PW, Lovell R, Raistrick H. The formation from glucose by members of the Penicillium chrysogenum series of a pigment, an alkali-soluble protein and penicillin – the antibacterial substance of Fleming. Biochem J 1932; 26: 1907–18.



Figur 6 Plakat som ble hengt opp i forbindelse med byggingen av en penicillinfabrikk. Arbeiderne ble oppfordret til å yte sitt beste

5. Reid RD. Some properties of a bacterial-inhibitory substance produced by a mould. J Bacteriol 1935; 29: 215–22.
6. Dubos RJ. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus. I. Preparation of the agent. Its activity in vitro. J Exp Med 1939; 70: 1–10.
7. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. Soc Exp Biol Med Proc 1944; 55: 66–9.
8. Chain E. Thirty years of penicillin therapy. Proc R Soc Lond [Biol] 1971; 179: 293–319.
9. Abraham EP, Chain E, Fletcher CM, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG et al. Further observations on penicillin. Lancet 1941; 241: 177–89.
10. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. Lancet 1940; 239: 226–8.
11. Kvittingen J. Sulfonamidresistent gonore behandlet med penicillin. Tidsskr Nor Lægeforen 1946; 66: 194–5.
12. Hallström MPAL., Pleijel HBM, Liljestrand G, red. Les Prix Nobel en 1945. Stockholm: Imprimerie Royale. P.A. Norstedt & Söner, 1947. ○

Synspunkt

Nye antibiotika og fiskeoppdrett

Ifølge opplysninger fra Norsk Medisinaldepot var det i 1988 en nedgang i det totale forbruket av antibiotika i vår oppdrettsnæring – 48 tonn i 1987 og 32 tonn i 1988. Tilsynelatende skulle nå alt gå så meget bedre – og enkelte har da også slått seg til ro med det. Men tallene fortjener en nærmere analyse. Interessen bør fokuseres på et nytt middel som er tatt i bruk, nemlig oksolinsyre. Fra ingen anvendelse i 1986 steg forbruket til 9 390 kg i 1988.

Kvinoloner

Oksolinsyre tilhører den store gruppen av antimikrobielle midler som ved et fellesnavn kalles for kvinoloner. Først i rekken var nalidixin; det fikk aldri noen stor utbredelse. På verdensmarkedet er det mange nye preparater å velge mellom, og flere nye midler er «like rundt hjørnet». I Sverige er det fire kvinoloner til bruk i humanmedisinen, og antallet vil øke i nær fremtid. Allerede nå blir hver 4. urinveisinfeksjon i Sverige behandlet med et kvinolon, og det forventes at i løpet av ca. tre år vil halvparten av all antibiotika gitt oralt være kvinoloner – om deres antimikrobielle potensiale blir bevart. Men selv med dagens store forbruk i Sverige, er den totale mengden langt under den mengde kvinolon som vi anvender i vårt fiskeoppdrett – andre året etter at det er tatt i bruk. Nye kvinoloner er allerede på vei inn i norsk fiskeoppdrett, og det vil sikkert ikke minske forbruket. I Norge er det også flere nye midler som er blitt søkt registrert til human bruk.

Økologisk og resistensmessig er det egentlig nesten det samme om kvinolonene blir brukt i humanmedisinen eller i fiskeoppdrett, det er den totale mengden kvinoloner som et miljø utsettes for, som i lengden vil bety mest. Den tilsynelatende interessekonflikten mellom humanmedisin og fiskeopp-

Tore Midtvedt

Institutionen för medicinsk mikrobiell ekologi
Karolinska Institutet
Box 60 400
104 01 Stockholm

drett bør imidlertid ikke tillegges for stor vekt. Interessen bør rettes mot spørsmål som: Hvordan virker egentlig kvinolonene, hvor mye tåler miljøet av disse stoffene, og hvor blir det av dem? I det følgende vil jeg gi visse grunnleggende opplysninger om kvinoloner, og jeg håper at det vil kunne mane enkelte til ettertanke.

Virkningsmekanismer

Kvinolonene virker ved at de intracellulært binder seg til visse enzymer – såkalte gyraser eller topoisomeraser. Effekten er mest uttalt i bakterier, men kvinolonene kan hemme gyrase i alle celler – om de bare når frem. Gyrase er et enzym som hjelper til i tvinningen av DNA. Stoffet hvis hovedmål er DNA-omsetningen bør man prinsipielt ha en viss reservert holdning til og skaffe seg mest mulig opplysninger om. Jeg mener med dette ikke å antyde at kvinolonene kan gi misdannelser eller kreft; jeg vil bare påpeke at «even now we have no real concept of the molecular mechanism of action of these agents in the inhibition of this enzyme» (1).

Resistensmekanisme

Men selv om vi vet lite om selve virkningsmekanismene, vet vi at bakteriene kan utvikle resistens. Minst tre forskjellige mekanismer er beskrevet. Dels kan bakteriene lære seg å lage gyrase som virker selv om det er kvinolon til stede, dels kan de endre sin cellemembran så kvinolon har vanske-

lig for å nå intracellulært, og dels kan de øke mengden av ett (eller flere) enzym(er) som aktivt pumper kvinolon ut av bakteriecellen igjen. Disse ulike mekanismene forekommer i ulik grad hos ulike bakteriearter, men summen av det hele er at resistensproblemer har øket raskt på mange av de stedene hvor man har brukt mye kvinoloner. Økologisk er det nok «utpumpingsresistensen» som er den mest betydningsfulle. Den fører dels til at stadig nye mikrober utsettes for midlene, dels også til at de kan bli tatt opp og konsentrert i andre organismer enn bakteriene. Medisinsk sett betyr øket resistens via endret cellemembran muligens mest. Denne formen synes å kunne være koblet sammen med resistens overfor andre antimikrobielle midler. Bakteriene «skalker lukene» sine mot kvinoloner, og de midlene som kan gå gjennom de samme lukene (poriner) som kvinolonene, slipper heller ikke inn. Hittil er det resistensutvikling via endret målområde, dvs. at bakteriegyrasen virker selv om det er kvinolon til stede, som er blitt studert mest. Det synes å være relativt sikkert at denne formen ikke spres via såkalte plasmider, men vi vet ikke om de to andre formene kan være (eller bli) plasmidmedierte. For mikroben som møter kvinolonet i sitt nærmiljø, er det selvfølgelig uinteressant om kvinolonet først ble gitt til en laks eller til en lærdøl; mikroben vil forsøke å bli resistent så fort som mulig.

Manglende nedbrytning

Men langt viktigere enn å konstatere at mange bakterier kan bli resistente mot kvinolonene er det faktum at ingen bakterie hittil har lært seg å bryte dem ned. Det er muligens et prinsipielt viktig skille mellom kvinolonene og de andre antibiotika vi hittil har brukt. Penicilliner, cefalosporiner, tetracykli-

ner, aminoglykosider – alle er de stoffer som opprinnelig er blitt laget av mikrober ute i naturen, og der finnes det selvfølgelig andre mikrober som kan bryte dem ned. Kvinolonene er kjemisk fremstilt, og hittil har man ikke kunnet påvise noen mikrobiell «kvinolonidase».

Biologisk kretslop

Det er egentlig en ganske eiendommelig situasjon at fiskeoppdrettsnæringen har fått lov til å ta i bruk en så potent gruppe stoffer som kvinoloner uten at vi vet mer om deres skjebne i naturen. Vi vet ikke om de nedbrytes eller om de konsentreres i visse deler av næringskjeden. De har visse kjemiske egenskaper (chelatudannelse, fettløselighet) som indikerer at dette kan tenkes å skje. Det er sikkert kontroll med at mengde oksolinsyre i fiskekjøttet ligger under den grensen som eventuelle myndigheter måtte ha

satt, og det er sikkert også en meget god kontroll med at forbruket blir behørig registrert. Alt dette er rosverdig og bra, men det gir oss ingen grunn til å gå utenom hovedproblemet. Det er heller ingen grunn til å anklage den enkelte oppdretter for hans bruk av disse stoffene. Han kan såmen ikke forventes å kjenne noe til de problemene han måtte skape, og han skal jo egentlig bare kjempe best mulig med de midlene som han har lov til å bruke. Og når man ikke vet hva man gjør, skal man jo som kjent forlates.

Uløst hovedproblem

Hovedproblemet er egentlig at slike stoffer blir tillatt brukt når kunnskapsmangelen er så stor og så åpenbar. Og her får vi, som burde vite bedre, være beredt på å dele ansvaret. Tillater vi – eller lar vi være å protestere mot – innføring av nye og meget bioaktive stoffer uten at man har undersøkt om

de nedbrytes eller om de konsentreres noe sted i naturen, så har vi et delansvar, og det uansett om det er «vårt bord» eller ikke. I økologisk sammenheng er vi alle like, og verken stoff eller mikrobe skiller som nevnt mellom laks og lærdøl. Det kan såmen godt være at kvinolonene biologisk ikke representerer noen stor fare. Selv håper jeg at midlene vil kunne være – og forbli – nyttige og «ufarlige», både til vettig bruk innen humanmedisin og i fiskeoppdrettsnæringen. Men selv det beste ønske må vike mot den harde realiteten at i øyeblikket vet ingen hva vi egentlig er i ferd med å gjøre. Økologisk er 10 000 kg kvinolon et skremmende høyt tall.

Litteratur

1. Crumplin GC. Aspects of chemistry in the development of the 4-quinolone antibacterial agents. *Rev Infect Dis* 1988; (suppl 10): S2–S9.

Bokanmeldelse

Press og stress i jobben – hva kan gjøres for den enkelte og hvordan hjelper vi organisasjonen?

Arroba T, James K. **Press på jobben.** 214 s, tab. Oslo: Tano, 1989. Pris NOK 248

Boken er i første rekke rettet mot ledere i arbeidslivet, men også til arbeidstakere uten lederansvar. Den er ment brukt individuelt eller som ledd i kursvirksomhet eller gruppearbeid på en arbeidsplass.

Boken er delt i to hoveddeler:

Første del tar for seg moderne stressteorier for enkeltindividet på en grunnleggende og enkel måte over de første 50 sidene. En rekke øvelser som skal bidra til å kartlegge leserens egen situasjon er skissert. Boken gir praktiske råd og øvelser for hvordan enkeltmennesket kan mestre press. Enkle avspenningsøvelser og råd om helse beskrives også. Press defineres som summen av alle krav man utsettes for, mens stress defineres som en reaksjon på et uheldig pressnivå.

Andre del tar på en enkel måte for seg tilsvarende problemer for organisasjonen (avdelingen, gruppen) ut fra lederens synspunkt: Hvordan kan man påvise stress hos medarbeiderne, hvordan kan lederen hjelpe sine medarbeidere enkeltvis, og hvordan kan man sette organisasjonen i stand til å fungere bedre. Også i denne delen er det rikelig med praktiske øvelser.

Boken er logisk og oversiktlig bygget opp, med en innledning som forklarer bruken. Boken har ingen illustrasjoner, men hvert kapittel har oversiktlig tabeller og avsluttes med et sett øvelser som skal brukes for å belyse det man har behandlet. Øvelsene er lagt opp slik at de skal hjelpe leseren med praktiske problemer knyttet til egen eller avdelingens situasjon.

Boken er derfor meget praktisk rettet. Språket er enkelt å forstå, uten mange fremmedord. Dette, sammen med oversiktlig layout og tilfredsstillende papirkvalitet, gjør boken relativt enkel å lese.

Forfatterne har forsøkt å skape en bok som foruten å gi grunnleggende

informasjon om stressteorier for enkeltpersoner og organisasjoner, samtidig skal gi praktiske råd for hva man kan gjøre for å redusere eventuelle stressproblemer. Etter anmelderens vurdering har forfatterne lyktes med dette. Helsepersonell som kjenner litt til stressteori, har lite å hente fra den første del av boken. Personer uten spesiell kunnskap om emnet vil derimot kunne ha stor nytte av denne del.

Bokens andre del har først og fremst ledere som sin målgruppe, og gir på en nyttig og praktisk måte hjelp i grunnleggende ferdigheter for hvordan en leder skal få sin organisasjon til å fungere bedre. Ledere innen alle deler av arbeidslivet vil kunne dra nytte av denne del av boken. Den gir kunnskaper om organisasjoners behov og er samtidig en praktisk bok for å komme i gang med tiltak.

I den aktuelle situasjon med snakk om lederkrise i helsevesenet, vil boken kunne være et nyttig redskap for ledere også her. Boken anbefales.

Petter Faye-Lund