

Antibiotikaproylakse mot bakteriell endokarditt

Endokarditt er en alvorlig tilstand med høy letalitet. Det gis en oversikt over etiologi samt tilstander og prosedyrer som gir øket risiko for endokarditt, sammen med anbefaling om valg og dosering av effektive antibiotika.

De fleste endokardittfeller forårsakes av grampositive kokker i slektene streptococcus, enterococcus og staphylococcus. Antall tilfeller forårsaket av stafylokokker har vært økende i de siste tiår. Risikoen for utvikling av endokarditt er særlig stor hos pasienter med innsatte klaffepoteser og pasienter som tidligere har hatt endokarditt. Inngrep i munnhule, svelg og øvre luftveier medfører en spesiell fare for endokarditt, da det er her man finner de mikrober som hyppigst forårsaker endokarditt.

Amoxicillin peroralt som en enkelt dose anbefales som standardproylakse. Som parenteralt regime brukes ampicillin kombinert med et aminoglykosid. Ved penicillinallergi anbefales clindamycin peroralt som en enkelt dose ved fare for bakteriemi utgått fra luftveiene, mens trimetoprim er valgt som alternativ ved prosedyrer i urogenital- og gastrointestinaltractus. Som parenteralt regime ved penicillinallergi anbefales vancomycin, eventuelt kombinert med et aminoglykosid.

Endokarditt oppstår i hovedsak i forbindelse med septikemi, ved hjertekirurgi og i forbindelse med visse prosedyrer og inngrep hos personer med kjent hjertelidelse. Årlig forekomst av endokarditt i Norge er ikke kjent. I Danmark regner man med ca. 300 tilfeller per år (1). Tilstanden krever langvarig sykehusbehandling med antibiotika og eventuelt kirurgisk intervensjon, og letaliteten er høy. Det er allment akseptert at antibiotikaproylakse ved risikoprosedyrer hos enkelte hjertepasienter er nyttig og nødvendig.

Gjennomføring av antibiotikaproylakse mot endokarditt har ofte vært mangelfull. Dette kan dels skyldes at tidligere anbefalte regimer har vært kompliserte, både når det gjelder indikasjonsstilling og valg av midler (2). I et håp om å få større gjennomslag for anbefalingene, er det nå i flere land foretatt

Oddbjørn Brubakk
Sentralsykehuset for Østfold
Avdeling Sarpsborg
1700 Sarpsborg

Johan N. Bruun
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Medisinsk klinikk
Ullevål sykehus
0407 Oslo

Berit Hovig
Bakteriologisk institutt
Rikshospitalet
0027 Oslo

Marit Andrew
Jens Eskerud
Institutt for farmakoterapi
Universitetet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Lasse A. Skoglund
Seksjon for odontologisk
farmakologi
og farmakoterapi
Universitetet i Oslo
0316 Oslo

Brubakk O, Bruun JN, Hovig B, Andrew M, Eskerud J, Skoglund LA.

Endocarditis prophylaxis

Tidsskr Nor Lægeforen 1992; 112: 466-71

Bacterial endocarditis is a serious condition with high lethality. The authors review the etiology of the disease and conditions and procedures associated with increased risk, and give recommendations on choice and dosage of effective antibiotics.

Most cases of endocarditis are caused by gram-positive cocci of the genera *Streptococcus*, *Enterococcus* or *Staphylococcus*. The number of cases caused by staphylococci has increased in recent decades. Risk of acquiring endocarditis is higher, for example, in patients with prosthetic cardiac valves and in patients with a previous history of endocarditis. Interventions associated with increased risk include various procedures in the mouth, throat and upper airways, since this is where the bacteria most often causing endocarditis are to be found.

A single oral dose of amoxicillin is recommended for standard prophylaxis, and ampicillin in combination with an aminoglycoside for parenteral use. In cases of penicillin allergy, a single oral dose of clindamycin is recommended in patients at risk of bacteriemia from the respiratory tract, with trimetoprim as an alternative for genitourinary and gastrointestinal procedures. Vancomycin or vancomycin plus aminoglycoside is recommended as a parenteral regimen in cases of penicillin allergy.

forenklinger av både indikasjoner og regimer (3-7). På denne bakgrunn har en arbeidsgruppe nedsatt av Institutt for farmakoterapi, foretatt en revisjon av de norske retningslinjene (2). Målsettingen har vært både en oppdatering i forhold til ny kunnskap og en forenkling. Antibiotikaproylakse før kirurgiske inngrep er ikke inkludert i disse retningslinjene, og heller ikke vanlige forholdsregler ved f.eks. bruk av sentrale venekatetre og flytekatetre til lungearteriene, selv om disse har vist seg å øke risikoen for lesjoner på trikuspidalklaffer med utvikling av endokarditt (8).

I forbindelse med arbeidet ble det sendt ut et spørreskjema til de fleste norske sykehus. Svarene viste at mange ulike midler og regimer var i bruk. De fleste regimer var basert på flere doser gjennom ett døgn, mens noen strakk seg over tre til fire døgn. Undersøkelsen viste også at mange sykehus ikke hadde rutiner for skriftlig informasjon til pasienter. Utkastet til nye retningslinjer har vært lagt frem til diskusjon på faglige møter og sendt til uttalelse til en rekke spesialforeninger (infeksjonsmedisin, pediatri, kardiologi, medisinsk mikrobiologi, torakal og vaskulær kirurgi, gastroenterologi, gynekologi) og rådgivere.

Kunnskap om hvilke bakterier som vanligvis gir endokarditt, risikotilstander, risikoen for bakteriemi ved ulike prosedyrer og valg av effektive antibiotika danner grunnlaget for strategien for endokardittproylakse.

Aktuelle bakterier

De bakterier som finnes ved infeksjons endokarditt, vil variere avhengig av den pasientpopulasjon som undersøkes. Det mangler studier over etiologi avgrenset til endokardittpasienter som burde hatt proylakse. Etiologien må derfor vurderes ut fra endokardittmaterialer som også omfatter pasienter uten kjente risikofaktorer.

Ca. 80% av alle tilfeller forårsakes av grampositive kokker i slektene streptococcus, enterococcus og staphylococcus. Andre bakteriearter, bl.a. grampositive og gramnegative stavbakterier, er mer sjeldne. Anaerobe bakterier forekommer svært sjelden, mens endokarditter forårsaket av sopp sees av og til. Det er ikke vist at virus forårsaker infeksjons endokarditt.

Tabell I viser en sammenstilling av amerikanske (9), norske (10, 11) og engelske (12) data over årsakene til bakteriell endokarditt.

Det norske materialet fra Tromsø (10) peker seg ut på grunn av den store forekomsten av stafylokokker og tilsvarende færre streptokokker. I materialer fra Skandinavia for øvrig (13, 14) ligger streptokokkfrekvensen mest på linje med tallene fra Bergen (11).

Det er viktig å være oppmerksom på at artsfordelingen av streptokokker er annerledes ved endokarditt enn ved septikemi og purulente infeksjoner (15). Ved endokarditter dominerer de alfa-hemolytiske arter (viridansgruppen) og beta-hemolytiske streptokokker sees sjelden. Det er alminnelig antatt at streptokokkene hovedsakelig stammer fra pasientenes egen munnhule- og luftveisflora (12), og at de har en egen evne til å adherere seg til skadet endotel (15). Streptokokker forårsaker omtrent alle tilfeller av endokarditt etter tannbehandling, til tross for at de ikke utgjør mer enn 1/3 av de agens som gir bakteriemi etter slik behandling (12).

Endokarditter forårsaket av enterokokker sees særlig hos kvinner og eldre menn i forbindelse med inngrep i urogenitaltractus, mens endokarditter forårsaket av *Streptococcus bovis* opptrer hos pasienter som har vært utsatt for inngrep på colon (9).

Andelen tilfeller forårsaket av stafylokokker har vært jevnt økende i de siste tiår (9). Endokarditter etter implantasjon av fremmedlegemer (intrakardiale og intravaskulære proteser) eller ved bruk av intravaskulære kanyler, er oftest forårsaket av stafylokokker, spesielt *Staphylococcus epidermidis*. Bakterien antas å skrive seg fra pasientens egen hudflora og pasienten har som oftest underliggende hjertesykdom (12). I slike tilfeller er det ekstra viktig med god kommunikasjon mellom laboratorium og klinikk, slik at isolatet ikke feilaktig karakteriseres som en forurensningsbakterie.

Gramnegative stavbakterier er relativt sjelden årsak til endokarditt. Ved endokarditter hos pasienter med hjerteklaffepoteser øker imidlertid andelen (16).

Resistensforhold

På bakgrunn av dyreeksperimentelle undersøkelser har det vært vanlig å anta at serumkonsentrasjonene ved effektiv profylakse bør ligge over den minste bakteriedrepende konsentrasjon (MBC) av midlet. Nyere undersøkelser har imidlertid vist at også subinhibitoriske konsentrasjoner kan være av betydning, sannsynligvis ved å påvirke bakterienes evne til å adherere seg til vev (3).

Streptokokker og enterokokker

De forskjellige arter har en varierende følsomhet overfor penicillin. Rutinemessig artsdiagnose og resistensbestemmelse av bakterier isolert fra endokarditttilfeller bør derfor tilstrebes.

I tillegg sees penicillintolerante bakteriestammer (særlig hos alfa-hemolytiske streptokokker og enterokokker) hvor MBC er mer enn 32 ganger høyere enn bakteriens minste

Tabell 1 Etiologiske agens ved infeksjons endokarditt, angitt i prosentandel

| Referanse | USA (9) ¹ | Tromsø (10) ² | Bergen (11) ³ | England (12) ⁴ |
|------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Streptokokker | 55-65 | 20 | 44 | 53 |
| Viridansgruppen | 30-40 | 20 | 33 | 41 |
| Andre streptokokker | 15-25 | 0 | 11 | 12 |
| Enterokokker | 5-18 | 4 | 4 | 5 |
| Stafylokokker | 20-35 | 50 | 25 | 33 |
| Koagulasepositive | 10-27 | 37 | 21 | 27 |
| Koagulasenegative | 1-3 | 13 | 4 | 6 |
| Gramnegative staver | 1,5-13 | 6 | 6 | 4 |
| Sopp | 2-4 | 0 | 1 | 1 |
| Forskjellige bakterier | < 5 | 0 | 1 | 4 |
| Blandingsinfeksjoner | 1-2 | 0 | 0 | 0 |
| Dyrkingsnegative | < 5-24 | 20 | 18 | 0 |

¹ Samletabell fra flere materialer

² 46 pasienter i årene 1972-81

³ 72 pasienter i årene 1973-84

⁴ 219 pasienter i årene 1968-88

hemmende konsentrasjon (MIC). Den kliniske betydning av toleransefenomenet er imidlertid ikke klarlagt.

De fleste alfa-hemolytiske streptokokker, samt *Streptococcus mutans* og *S bovis*, er meget følsomme overfor penicillin G og V, ampicillin og amoxicillin. Enterokokkene (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* og *Enterococcus durans*) er mer resistente overfor penicilliner enn streptokokkene. Mange isolater har MIC-verdi som ligger over grensen mellom følsomme og resistente stammer (for penicillin 4 mg/l, og for ampicillin og amoxicillin 8 mg/l). De fleste stammer av alfa-hemolytiske streptokokker og enterokokker drepes raskere og mer effektivt med en kombinasjon av penicillin og aminoglykosid enn av penicillin alene (3). Dette er uavhengig av deres MBC overfor penicillin, og gjelder også penicillintolerante stammer. Enterokokkstammer med plasmidmediert aminoglykosidresistens og av og til også betalaktamaseproduksjon har vist øket forekomst i flere land, men synes foreløpig å være sjeldne i Norge. I slike tilfeller er vancomycin et aktuelt middel. Det er nesten alltid effektivt overfor streptokokker og enterokokker, selv om vancomycinresistente *E faecium* forekommer.

Clindamycin er også aktivt mot de fleste streptokokkarter, men ikke mot *E faecalis* og *E faecium*. Trimetoprim er aktivt både mot de aller fleste streptokokkarter og enterokokkene.

Stafylokokker

Langt de fleste stammene av *Staphylococcus aureus* isolert fra pasienter med endokarditt, er betalaktamaseprodusenter og dermed resistente overfor både penicillin G og V og overfor ampicillin/amoxicillin. De er følsomme for penicillinasestabile penicilliner. De fleste stammer drepes mer effektivt dersom det gis et aminoglykosid samtidig. Også

stafylokokkene kan ofte være penicillintolerante, men heller ikke her er den kliniske betydning klarlagt.

Koagulasenegative stafylokokker er vanligvis mer resistente enn stammer av *S aureus*, blant annet sees stammer som er resistente overfor penicillinasestabile penicilliner.

De aller fleste stafylokokkstammer, også de som er penicillinaseproduserende eller meticillinresistente, er følsomme for vancomycin og trimetoprim. Meticillinresistente stammer av *S aureus* er nesten alltid clindamycinresistente, mens de penicillinaseproduserende stammer er følsomme.

Hvem bør få antibiotikaproylakse?

Hvorvidt antibiotikaproylakse skal gis, avhenger av pasientens risikotilstand og det planlagte inngrep. Også pasientens generelle helsestilstand, eventuelle infeksjoner eller nedsatt infeksjonsforsvar har betydning for valg av profylakse.

Legen som diagnostiserer en tilstand som representerer risiko for endokarditt, må sørge for at pasienten får tilstrekkelig informasjon, slik at profylakse kan institueres når det er indisert. Slik informasjon og også informasjon internt i sykehus bør gis skriftlig (tab 2, 3).

Risikotilstander

Ved enkelte sykdommer og misdannelser i hjertet er det øket risiko for utvikling av endokarditt. Risikotilstandene er sammenfattet i tabell 4.

Grunnet for å si at enkelte tilstander representerer en risiko, er at de forekommer relativt sett hyppig hos pasienter som får endokarditt. Hos de fleste pasienter med endokarditt har imidlertid hjertesykdom ikke vært kjent på forhånd (17). Ettersom risikoen ved de ulike hjertelidelser varierer, har vi valgt å

innde i en høyriskogruppe, en gruppe med moderat risiko og en gruppe hvor det ikke er øket risiko for endokarditt.

Særlig utsatt for å få endokarditt er pasienter med innsatte klaffepoteser, også biosyntetiske, og pasienter som tidligere har gjennomgått endokarditt. Det er dessuten viktig å merke seg at pasienter med innsatte rørprote-

ser i kar er utsatt for å få endarteritter og at profylakse er indisert også hos disse ved risikoingrep.

Risikoen for endokarditt vurderes som moderat hos pasienter med medfødt eller ervervet aorta- og mitralklaffefeil og pasienter med medfødte misdannelser i hjertet. Dette gjelder også for hypertrofisk, obstruktiv kar-

diomyopati (subaortastenose) (18) og mitralklaffeprolaps. Mitralklaffeprolaps har vært gjenstand for stor interesse ettersom tilstanden forekommer så hyppig. Stort sett har det vært enighet om at det er mitralklaffeprolaps med insuffisiens som representerer en risiko. Dette synes delvis bekreftet i en undersøkelse som viste at en gruppe pasienter med på forhånd hørbar systolisk bilyd, hadde ca. 15 ganger større risiko for å få endokarditt enn de som ikke hadde bilyd (19).

Pasienter med store ventrikel-septum-defekter og store klaffeinsuffisienser ser ut til å ha mindre risiko for utvikling av endokarditt enn de med små tilsvarende lesjoner. Forklaringen kan være at det blir mindre hastighet på blodstrømmen ved store lesjoner, noe som kan minske faren for endotelskade. Strømningsforholdene er også trolig forklaringen på at atrie-septum-defekter representerer liten endokardittfare. Det fremheves imidlertid at det er klar indikasjon for profylakse ved korrigeret atrie-septum-defekt med innsatt syntetisk materiale (18).

Det er liten fare for endokarditt ved koronarsykdom, implanterte pacemakere og opererte hjertefeil uten restfeil. Det er heller ikke indikasjon for endokardittprofylakse ved fysiologisk bilyd som ofte høres hos bl.a. barn og gravide. Selv om det forekommer en del tilfeller av endokarditt i trikuspidalklaffer (17), regnes heller ikke høyresidige klaffefeil å representere noen stor risiko for utvikling av endokarditt.

Risikoprosedyrer

Det er trolig bare 15–25 % av endokardittfellene som oppstår etter diagnostiske eller terapeutiske inngrep (3, 6). Visse prosedyrer gir hyppig bakteriemi og representerer en potensiell fare for endokarditt. Slike prosedyrer er sammenfattet i tabell 5.

Inngrep i munnhule og svelg. Det anbefales profylakse ved operative inngrep og biopsier i munnhule, svelg og øvre luftveier, fordi det er her man finner de mikrober som hyppigst forårsaker endokarditt. Ved odontologiske inngrep på slimhinne med høy bakteriekonsentrasjon, er forbigående bakteriemi vanlig. Også manipulering av rotkanaler i forbindelse med endodontisk behandling av pulpanekrose kan forårsake transiente bakteriemier (20). Ved inngrep som medfører traumatisering av slimhinne og blødning, slik som tanntrekking, fjerning av tannstein under tannkjøttet og oralkirurgi, er antibiotikaproylakse indisert.

Inngrep i urogenitalområdet. De mikrober som oftest opptrer ved urinveisinfeksjoner, kan være årsak til endokarditt. Bakteriemi kan opptre hos opptil 60 % ved kateterisering og inngrep i urinveiene når urinen er infisert. Ved risikotilstander anbefales derfor antibiotikaproylakse til pasienter med infisert urin ved operative inngrep i urinveiene og kateterisering, og også ved skifte av permanent kateter. Er mikroben kjent, må profylaksen rettes mot denne.

Tabell 2 Eksempel på informasjon for primærhelsetjenesten: Pasientkort

| Til pasienter/pårørende, tannleger og primærleger | | (forside) |
|---|------|-----------|
| Pasient: | | |
| Sykehus/lege: | | |
| | Tlf. | |
| Primærlege: | Tlf. | |
| Diagnose/ særskilte opplysninger: | | |
| | | |
| Dato: | | |

Hva er bakteriell endokarditt?

Bakteriell endokarditt er en sykdom som skyldes infeksjon i hjerteklaffene og i den indre hjertehinnen. Sykdommen kan en sjelden gang oppstå ved en slik hjertefeil som du har.

Hvordan kan risikoen reduseres?

Dårlig munn- og tannhygiene gir grobunn for bakterier som kan fremkalle infeksjon. Derfor er det viktig med god daglig tannhygiene og regelmessig kontroll hos tannlege.

Ved mistanke om infeksjoner som f.eks. lungebetennelse, halsbetennelse, urinveisinfeksjon og ved infiserte sår bør lege kontaktes, fordi behandling med antibiotika ofte er aktuelt.

Ta alltid kortet med ved lege- og tannlegebesøk! (bakside)

Forebyggende antibiotikabehandling

Ved enkelte undersøkelser og inngrep bør antibiotika gis på forhånd for å hindre infeksjon i hjertet. Den som skal utføre inngrepet må derfor gjøres oppmerksom på den økede risikoen for endokarditt.

Eksempler:

- Tanntrekking, fjerning av tannstein under tannkjøttet
- Kirurgiske inngrep, biopsier (vevsprøvetaking) og andre prosedyrer som kan medføre blødning i munnhule, svelg og øvre luftveier
- Inngrep/kateterisering i infiserte urinveier
- Gynekologiske inngrep hvis det samtidig er infeksjon i området.

Før tannbehandling som nevnt ovenfor, anbefales i tillegg 1–2 minutters skylning med Hexidin eller Hibitane munnskyllevæske ½ time før inngrepet.

Antibiotika ved mindre inngrep:

Amoxicillin (Amoxillin, Imacillin) som tablett eller mikstur 1 time før inngrepet.

Voksne: 3 g (eller 2 g før og 1–2 g etter inngrepet)

Barn: 50 mg per kg kroppsvekt

Ved penicillinallergi: *Clindamycin* (Dalacin) som tablett eller mikstur 1 time før inngrepet.

Voksne: 0,6 g

Barn: 10–15 mg per kg kroppsvekt

For mer opplysninger og informasjon om antibiotikaproylakse ved større inngrep og operasjoner, se Tidsskr Nor Lægeforen 1992; 112: 466–71

Flere kort fås ved henvendelse til

Endokarditt er sjelden komplikasjon til obstetriske og gynekologiske inngrep (21). Behovet for endokardittprofylakse må likevel vurderes i hvert enkelt tilfelle. Ved normale fødsler og mindre gynekologiske inngrep er det generelt liten fare for bakteriemi med mikrober som vanligvis forårsaker endokarditt. Profylakse er vanligvis ikke indisert, selv når kvinnen har f.eks. klaffeprotese. Kvinner med risiko for endokarditt bør helst unngå å bruke spiral.

Profylakse er absolutt indisert hos pasienter med høy risiko for endokarditt, når det planlegges inngrep med stor bakteriemi fare, inkludert dilatasjon av cervix og abrasio. I samsvar med anbefalingene i andre land (5, 7), vil vi også anbefale antibiotikaprofylakse når det skal utføres vaginal hysterektomi.

Endoskopi, biopsi m.m. Vanlige undersøkelser som bronkoskopi, gastroskopi, ERCP og sigmoideo- og koloskopi gir liten fare for bakteriemi (22, 23). I en norsk undersøkelse av endoskopirelatert bakteriemi ble det kun påvist bakteriemi hos én av 100 gastroskoperte og én av 25 koloskoperte pasienter. Ingen bakteriemi oppstod hos 25 pasienter som ble undersøkt med ERCP (24). Hos 70 av pasientene som ble gastroskopert, og hos 20 av dem som ble koloskopert, ble det tatt biopsier. I en nylig publisert undersøkelse av bakteriemi ved endoskopi av øvre gastrointestinaltractus, ble det imidlertid vist at ved terapeutisk endoskopi forekom bakteriemi hos 29 % mot 12,5 % ved diagnostisk endoskopi med biopsitaking (25). Det anbefales derfor profylakse hos alle pasienter med risiko for endokarditt, når det planlegges terapeutiske inngrep som papillotomi, drenasje av galleveier ved ERCP og ved prosedyrer som fjerning av polypper ved gastro- eller koloskopi.

Slike inngrep ved endoskopi kan imidlertid ikke alltid planlegges på forhånd. Hos pasienter med høy risiko for endokarditt vil vi derfor anbefale profylakse før all endoskopi. Hos pasienter med moderat risiko kan en praktisk løsning være å gi antibiotika intravenøst under prosedyren dersom det blir aktuelt med et terapeutisk inngrep. Ved oesophagusdilatasjon og sklerosering av oesophagusvaricer er det høy frekvens av bakteriemi (22), og ved slike prosedyrer er antibiotikaprofylakse alltid indisert.

Leverbiopsi og kontrastundersøkelse gir liten fare for bakteriemi og endokarditt.

Generelle forebyggende tiltak

Tenner

Forbigående bakteriemi kan opptre ved vanlig tannbørsting og tygging, når pasienten har dårlig tannhygiene med akkumulerte plaques og gingivitt. Det bør derfor legges stor vekt på god tannhelse og regelmessig konserverende tannbehandling. Faren for bakteriemi og risikoen for infeksøs endokarditt vil dermed kunne reduseres (26). Ved inngrep som tanntrekking, fjerning av tannstein under tannkjøttet og oralkirurgi, bør pasienten, i tillegg til antibiotikaprofylakse, skylle

Tabell 3 Eksempel på skriftlig informasjon i sykehus

Retningslinjer for endokardittprofylakse i sykehus

Disse kortfattede retningslinjene bygger på artikkelen Antibiotikaprofylakse mot bakteriell endokarditt, Tidsskr Nor Lægeforen 1992; 112: 466-71

Det er først og fremst streptokokker, stafylokokker, enterokokker og, i mindre grad, gram-negative stavbakterier som er årsak til endokarditt, og dermed grunnlag for valg av antibiotikaregimene. Også pasientens generelle helsetilstand, eventuelle infeksjoner eller nedsatt infeksjonsforsvar må tas med i vurderingen av pasientenes risiko for å få endokarditt.

Standard (peroral) antibiotikaprofylakse gir tilfredsstillende sikkerhet for de fleste pasienter, også for dem med høy risiko for å få endokarditt, og anbefales ved alle inngrep som utføres uten narkose, når faren for bakteriemi ikke er spesielt høy. Parenteral profylakse bør alltid gis til pasienter med høy endokardittrisiko som gjennomgår prosedyrer med stor bakteriemi fare. Ved inngrep hvor profylakse er indisert og pasienten bør være fastende, anbefales parenteralt regime både ved høy og moderat risiko for endokarditt.

(Tabell 4-7, hentet fra artikkelen)

Pasient/pårørende og primærlege/tannlege bør ha skriftlig informasjon om forholdsregler ved forskjellige inngrep. Det er utarbeidet en brosjyre som et hjelpemiddel ved slik informasjon. Den kan fås ved henvendelse til

Forslag til forbedringer sendes til

Tabell 4 Risiko for endokarditt ved en del tilstander

Høy risiko

- Tidligere gjennomgått endokarditt
- Innsatte klaffepoteser (også røpoteser, risiko for endarteritt)

Moderat risiko

- Ervrevet og medfødt hjertefeil, herunder
 - Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati
 - Mittralklaffeprolaps med systolisk bilyd (insuffisiens)

Noen tilstander hvor profylakse ikke er indisert

- Koronarsykdom, implanterte pacemakere, opererte hjertefeil uten restfeil, fysiologisk bilyd

munnen i 1-2 minutter med 0,2 % klorhexidylglukonatopløsning ½ time før inngrepet. Dette vil kunne redusere risikoen for bakteriemi (6). Før eventuell hjerteoperasjon bør tannstatus være optimal.

Alle barn med medfødt hjertefeil bør henvises til tannlege ved 1 ½-2 års alder slik at forebyggende tiltak kan settes i gang før tannsykdom oppstår. Fluorprofylakse og god munnhygiene som eliminerer tannplaque-dannelse, er viktige tiltak hos denne pasientgruppen. Regelmessige tannkontroller (fire ganger årlig) og forebyggende behandling vil stort sett eliminere behovet for tanninngrep hvor antibiotikaprofylakse er nødvendig.

Infeksjoner

Hos pasienter med høy risiko for endokarditt bør infeksjoner i luftveier, urinveier og genitalia samt infiserte sår behandles liberalt med antibiotika.

Tabell 5 Prosedyrer som medfører risiko for endokarditt

- Tannekstraksjon og tannbehandling som medfører blødning
- Operative inngrep og biopsier i munnhule og svelg
- Endoskopier generelt hos høyrisikopasienter
- Endoskopi med polypektomi
- Oesophagusdilatasjon
- Sklerosering av oesophagusvaricer
- ERCP med papillotomi eller drenasje av galleveier
- Galleveiskirurgi
- Colorektalkirurgi
- Urologiske inngrep/ kateterisering ved infisert urin
- Gynekologiske inngrep hos høyrisikopasienter
- Vaginal hysterektomi

Antibiotikaprofylakse mot endokarditt

Valg av antibiotika og dosering ved profylakse mot endokarditt baserer seg på følsomheten hos aktuelle mikrober, midlenes farmakokinetikk og virkemåte, eksperimentelle undersøkelser og klinisk erfaring.

Selv om prospektive, kontrollerte undersøkelser ikke foreligger, tyder blant annet case control-studier på mer enn 90% effekt av profylakse (27). I de tilfeller hvor profylaksen har sviktet, har pasientene oftest fått peroral profylakse med for lave doser (28, 29). I eksperimentelle undersøkelser er det vist bedret effekt når effektive blodkonsentrasjoner opprettholdes i 8–10 timer (30). Dosering som gir effektive konsentrasjoner i lang nok tid, bør tilstrebes. Selv om nyere undersøkelser taler for at også subinhibitoriske konsentrasjoner kan være effektive (3, 28), vil man inntil videre fortsatt tilstrebe regimer som gir baktericide konsentrasjoner (3).

Profylaksen må først og fremst rettes mot streptokokker og stafylokokker. Ved urogenitale og gastrointestinale prosedyrer tilstrebes også dekning mot enterokokker og gram-

negative stavbakterier. In vitro-aktivitet og eksperimentelle undersøkelser på dyr og mennesker viser at et penicillin kombinert med et aminoglykosid eller vancomycin brukt alene, er de mest effektive alternativer overfor de aktuelle mikrober.

Peroral dosering av fenoksymetylpenicillin og erytromycin gir ofte varierende serumkonsentrasjoner på grunn av upålitelig absorpsjon. Absorpsjonen av amoxicillin er raskere og mer pålitelig, og i eksperimentelle undersøkelser er det oppnådd god effekt mot bakteriemi (30, 31). Ved parenterale regimer brukes ampicillin.

Som alternativ ved penicillinallergi kan clindamycin brukes ved fare for bakteriemi utgått fra luftveiene, mens trimetoprim også vil gi dekning mot enterokokker og derfor velges som alternativ ved prosedyrer i urogenital- og gastrointestinaltractus (5). Begge disse midlene har god og pålitelig absorpsjon og god toleranse.

På overnevnte bakgrunn har vi kommet frem til de anbefalinger som er sammenfattet i tabell 6 Standard (peroral) antibiotikaprofylakse og tabell 7 Parenteral profylakse.

Standard (peroral) profylakse gir tilfredsstillende sikkerhet for de fleste pasienter, også for dem med høy risiko for å få endokarditt, og anbefales ved alle inngrep som utføres uten narkose, når faren for bakteriemi ikke er spesielt høy.

Parenteralt regime anbefales hos pasienter som har høy risiko for endokarditt, og hvor det samtidig er fare for høygradig bakteriemi. Ved inngrep hvor profylakse er indisert og pasienten bør være fastende, anbefales parenteralt regime både ved høy og moderat risiko for endokarditt. For pasienter med høy risiko som skal ha f.eks. større tanninngrep utenfor sykehus, er det foreslått et forenklet parenteralt regime (tab 7). Lar dette seg ikke gjennomføre, brukes peroral profylakse.

Ved infeksjon med kjent mikrobe må antibiotikaprofylaksen om nødvendig justeres, slik at den har effekt mot den aktuelle mikrobe.

Pasienter som tåler penicillin

Standardregime er amoxicillin peroralt, som enten kan gis som en stor enkeltdose eller som to doser med 4–6 timers intervall (tab 6). Fordelen med det siste alternativet er bedre toleranse og noe lengre effekt enn med en stor enkeltdose. En enkeltdose har imidlertid betydelige fordeler når det gjelder å sikre seg at profylaksen blir gjennomført i henhold til anbefalingene, og denne dosen vil også normalt gi effektive konsentrasjoner i lang nok tid. Som parenteralt regime anbefales ampicillin i kombinasjon med et aminoglykosid.

Pasienter som ikke tåler penicillin

Standardregime er clindamycin peroralt (tab 7). Clindamycin har imidlertid dårlig effekt mot enterokokker, og til pasienter som skal gjennomgå gastrointestinale og urogenitale prosedyrer med fare for bakteriemi, anbefales trimetoprim, som i Sverige (5). Som parenteralt regime anbefales her vancomycin, eventuelt kombinert med et aminoglykosid.

Graviditet og amming

Alle de aktuelle midlene er trygge å bruke i 1–2 doser.

Sammenfatning

Kunnskap om hvilke bakterier som vanligvis gir endokarditt, risikotilstander, risikoen for bakteriemi ved ulike prosedyrer og valg av effektive antibiotika danner grunnlaget for strategien for endokardittprofylakse. Det er først og fremst streptokokker, stafylokokker og enterokokker og, i mindre grad, gramnegative stavbakterier som er årsak til endokarditt og dermed gir grunnlag for valg av antibiotikaregimene. Også pasientens generelle helsetilstand, eventuelle infeksjoner eller nedsatt infeksjonsforsvar må tas med i vurderingen av pasientenes risiko for å få endokarditt.

Standardregimet (peroral profylakse) vil gi tilfredsstillende sikkerhet for de fleste pasienter, også for dem med høy risiko for å få

Tabell 6 Standard (peroral) antibiotikaprofylakse

| | |
|--|--|
| Amoxicillin ¹ | 3 g peroralt 1 time før prosedyren Barn: 50 mg/kg |
| Ved penicillinallergi | |
| Clindamycin | 600 mg peroralt 1 time før prosedyren Barn: 10–15 mg/kg |
| Alternativ ved urogenitale og gastrointestinale prosedyrer | |
| Trimetoprim | 300 mg peroralt 1 time før prosedyren Barn: 5 mg/kg |

¹ Alternativt 2 g før prosedyren og 1–2 g etter 4–6 timer
Barn: 30 mg/kg før og 30 mg/kg etter 4–6 timer

Tabell 7 Parenteral antibiotikaprofylakse

| | |
|--|--|
| Ampicillin og aminoglykosid ¹ | Ampicillin 2 g og aminoglykosid 160 mg intravenøst (eller intramuskulært) ½–1 time før prosedyren. Ampicillin 2 g etter 4 timer Barn: ampicillin 50 mg/kg × 2 og aminoglykosid 2 mg/kg |
| Ved penicillinallergi | |
| Vancomycin | 1 g intravenøst i langsomt drypp over 1 time umiddelbart før prosedyren Barn: 20 mg/kg |
| Ved urogenitale og gastrointestinale prosedyrer gis i tillegg: | |
| aminoglykosid ¹ | 160 mg intravenøst før prosedyren Barn: 2 mg/kg |
| Alternativ for pasienter med høy risiko for endokarditt, som skal ha f.eks. større tanninngrep utenfor sykehus | |
| Amoxicillin og aminoglykosid ¹ | Amoxicillin 3 g peroralt og aminoglykosid 160 mg intramuskulært 1 time før prosedyren Barn: ampicillin 50 mg/kg og aminoglykosid 2 mg/kg |
| Ved penicillinallergi | Peroralt standardregime kan eventuelt brukes |

¹ Gentamicin, netilmicin eller tobramycin

endokarditt, og anbefales ved alle inngrep som utføres uten narkose, når faren for bakteriemi ikke er spesielt høy.

Parenteral profylakse bør alltid gis til pasienter med høy endokardittrisiko som gjennomgår prosedyrer med stor bakteriemifare. Ved inngrep hvor profylakse er indisert og pasienten bør være fastende, anbefales parenteralt regime både ved høy og moderat risiko for endokarditt.

Litteratur

1. Wennevold A, Olesen KH. Infektøs endokarditt, endocarditis infectiosa. I: Hess Thyssen J, Christensen LK, Lorentzen I, red. Medisinsk kompendium. 13. utg. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Bush, 1986: 827-33.
2. Bruun JN. Antibiotikaproylakse ved bakteriell endokarditt. Tidsskr Nor Lægeforen 1983; 103: 2125-8.
3. Durack DT. Prophylaxis of infective endocarditis. I: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, red. Principles and practice of infectious diseases. 3. utg. New York: Churchill Livingstone, 1990: 716-21.
4. Kaye D. Prophylaxis of infective endocarditis: an update. Ann Intern Med 1986; 104: 419-23.
5. Cars O, Nord CE, Nordbring F. Antibiotikaproylax mot endokarditt. Läkartidningen 1988; 85: 1046-7.
6. British society for antimicrobial chemotherapy. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis. Lancet 1990; 335: 88-9.
7. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, Durack DT, Freed M, Gerber MA et al. Prevention of bacterial endocarditis. JAMA 1990; 264: 2919-22.
8. Frøland G, Bjark P, Otterstad JE. Trikuspidal-endokarditt med lungeembolier. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2530-2.
9. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and in-

travascular infections. I: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, red. Principles and practice of infectious diseases. 3. utg. New York: Churchill Livingstone, 1990: 670-706.

10. Gossius G, Gunnes P, Rasmussen K. Ten years of infective endocarditis: a clinicopathologic study. Acta Med Scand 1985; 217: 171-9.
11. Lien EA, Solberg CO, Kalager T. Infective endocarditis 1973-1984 at the Bergen University Hospital: clinical features, treatment and prognosis. Scand J Infect Dis 1988; 20: 239-46.
12. Phillips I, Eykyn SJ. Bacteraemia, septicaemia and endocarditis. I: Parker MT, Collier LH, red. Topley & Wilson's principles of bacteriology, virology and immunity, Bd: 3. 8. utg. London: Edward Arnold, 1990: 263-86.
13. Svanbom M, Strandell T. Bacterial endocarditis: a prospective study of etiology, underlying factors and foci of infection. Scand J Infect Dis 1978; 10: 193-202.
14. Strate M, Nielsen JS. Infektøs endokarditt. Ugeskr Læger 1987; 149: 3031-3.
15. Parker MT, Ball LC. Streptococci and aerococci associated with systemic infection in man. J Med Microbiol 1975; 9: 275-302.
16. Threlkeld MG, Cobbs CG. Infections of prosthetic valves and intravascular devices. I: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, red. Principles and practice of infectious diseases. 3. utg. New York: Churchill Livingstone, 1990: 706-15.
17. Bain RJI, Geddes AM, Littler WA, McKinlay AW. The clinical and echocardiographic diagnosis of infective endocarditis. J Antimicrob Chemother 1987; 20 (suppl A): 17-24.
18. Oakley CM. Controversies in the prophylaxis of infective endocarditis: a cardiological view. J Antimicrob Chemother 1987; 20 (suppl A): 99-104.
19. Danchin N, Briançon S, Mathieu P, Dureux JB, Voirit P, Bairati I et al. Mitral valve prolapse as a risk factor for infective endocarditis. Lancet 1989; 1: 743-7.

20. Bäck E, Svanbom M. Bacterial endocarditis of oral origin. Swed Dent J 1980; 4: 69-77.
21. Seaworth BJ, Durack DT. Infective endocarditis in obstetric gynecological practice. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 180-8.
22. Shorvon PJ, Eyjin SJ, Cotton PB. Gastrointestinal instrumentation, bacteremia and endocarditis. Gut 1983; 24: 1078-93.
23. Safrany L. Antibiotic prophylaxis in endoscopy: new round in an old discussion. Endoscopy 1991; 23: 91-4.
24. Stray N, Midtvedt T, Valnes K, Rosseland A, Pytte R, Høivik B. Endoscopy-related bacteremia. Scand J Gastroenterol 1978; 13: 345-7.
25. Sontheimer J, Salm R, Friedrich G, Wahlert J von, Pelz K. Bacteremia following operative endoscopy of the upper gastrointestinal tract. Endoscopy 1991; 23: 67-72.
26. Svinhufvud LB, Heimdal A, Nord CE. Effect of topical administration of vancomycin versus chlorhexidine on alpha-hemolytic streptococci in oral cavity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988; 66: 304-9.
27. Imperiale TF, Horwitz RI. Does prophylaxis prevent postdental infective endocarditis? Am J Med 1990; 88: 131-6.
28. Farber BF. Prophylaxis of endocarditis. Am J Med 1987; 82: 529-31.
29. Durack DT, Kaplan EL, Bisno AL. Apparent failures of endocarditis prophylaxis. JAMA 1983; 250: 2318-22.
30. Pujadas R, Escrivá E, Jane I, Argimon J, Fernandez F, Fava P et al. Tolerance and efficacy of parenterally administered penicillin-streptomycin and orally administered amoxicillin or penicillin V for prophylaxis of experimentally induced streptococcal endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 321-5.
31. Shanson DC. Prophylaxis and treatment of infective endocarditis. Current recommendations. Drugs 1983; 25: 433-9.

Bokanmeldelser i dette nummer av Tidsskriftet

453 Hanssen I.
Sykepleie og kulturelt mangfold

482 Edwards CRW, Bouchier IAD, red.
Davidson's principles & practice of medicine

494 Sneppen O, red.
Ortopædisk kirurgi

514 Moxham J, red.
Assisted ventilation

525 Langmark F, Hagen S. red.
Kreft

525 Haldorsen T, Høie J, Tausjø JE, red.
Kreft

525 Thoresen SØ, Dahl O, red.
Kreft

525 Magnus K, Kvinnsland S, red.
Kreft

545 Hauri P, Linde S.
No more sleepless nights

547 Maisey MN, Britton KE, Gilday DL, red.
Clinical nuclear medicine

Resistensproblemer i i- og u-land

Mikrobene slår tilbake kunne ha stått som overskrift på artikkelen til Svein Gunnar Gundersen i dette nummer av Tidsskriftet (1). Han fokuserer på et lenge kjent, men av de fleste lite påaktet faktum; nemlig økende antibiotikaresistens hos mange av våre sykdomsfremkallende mikrober. Gundersen gir relevante og alvorlige eksempler på en slik utvikling i u-land. Hvordan kunne det gå så langt?

Men problemene er så menn ikke begrenset til u-land. De er like aktuelle i alle land. Det er blitt vist om og om igjen at mikrobiell antibiotikaresistens har en ulykksalig tendens til spredning. En penicillinresistent gonokokk dukker like gjerne opp i Bergen som i Bangkok. Det viktigste skillet mellom de to byene er en bedre infrastruktur i Bergen: Det vil være større sjanse for at mikrobens resistens blir oppdaget, og at infeksjonen blir adekvat behandlet med annet enn penicillin. Antall sekundærtinfeller blir derfor sannsynligvis langt lavere i Bergen enn i Bangkok.

I skyggen av miljøkonferansen i Rio de Janeiro kan det være grunn til å understreke at antibiotika er naturens egne våpen, oppfunnet av mikrober til å beskytte seg selv mot andre mikrober. Antibiotika er således naturens økologiske balansestenger. Nettopp det at antibiotika alltid har vært til, gjør at antibiotikaresistens for mikroben er en verdifull, og meget utbredt, egenskap. Etter hvert har vi også lært loven om naturens iboende konsekvens på dette punktet: Enhver bruk av et antibiotikum i enhver situasjon (humanmedisin, veterinærmedisin, landbruk, fiskeoppdrett osv.) vil kunne få konsekvenser for resistensforholdene i en hvilken som helst annen situasjon (2). Utviklingen av nosokomiale infek-

sjoner er i hovedsak en historie om øket seleksjonspress, skapt av antimikrobielle midler og praktisert innenfor et begrenset område, som en avdeling eller et sykehus.

Det vi må lære, er å se på antibiotikabruken i en langt større sammenheng. Gundersen nevner atskillige eksempler på en rask spredning av resistente mikrober. Ofte er resistensen først blitt påvist i et u-land og med etterfølgende spredning både til u- og i-land. Men bildet er på ingen måte ensidig. Gundersens eksempel med resistensforholdene i Japan understreker dette, like ens bruken av antibiotika i husdyrfôr i USA. Men vi er neppe bedre her hjemme. Våre veterinærers årelange liberale bruk av antibiotika i oppdrettsnæringen er et eksempel på at man ikke har sett antibiotikabruken i en større sammenheng.

I fremtiden vil det forhåpentlig bli slik at før et nytt antimikrobielt middel blir tillatt registrert, vil man forlange at midlet også blir undersøkt med henblikk på mulige økologiske konsekvenser. Basale krav vil måtte være at midlet blir raskt nedbrutt utenfor det stedet hvor det er ment å ha effekt, at verken midlet eller noen av dets metabolitter kan konsentreres noe sted i næringskjeden, at det minst mulig gir opphav til plasmidoverførbar resistens eller til kryssresistens med andre viktige grupper av antimikrobielle midler. Om midlet skal brukes i ikke-medisinsk sammenheng, bør det ha liten eller ingen medisinsk interesse. Det er å håpe at slike krav bli gjort gjeldende så snart som mulig.

Men vi må ikke sitte med hendene i fanget og vente på at myndighetene gjør noe de burde ha gjort for lenge siden. Gundersen nevner en rekke viktige ting som kan, bør, og må gjøres i u-landene.

For oss i et i-land vil det være viktig at vi tilfører dem kunnskaper og midler til å gjennomføre nødvendige tiltak. Men like viktig er det at vi selv lever som vi lærer. Reglene som vi setter opp, bør være enkle, og følges av alle, også oss selv.

Den farmasøytiske industrien vil være en meget viktig og nødvendig forbundsfelle i kampen for en riktigere bruk av antibiotika, både i i- og u-land. Dessverre er det langt mellom liv og lære i mange store firmaer. De bør forkynne det samme prinsipielle budskapet i Bangkok som i Bergen. Det faktum at det er denne industriens forskning som har fått frem de fleste antimikrobielle midler, burde være en spore til å oppfordre til riktig bruk. Forskningsinnsatsen bør ikke være en unnskyldning for å tjene noen kroner på noen som ikke vet bedre.

Det er mulig at enkelte vil tenke: Advarsler om resistensutvikling har vi hørt i alle år, det er sikkert en falsk melding om «ulv» denne gangen også. Gundersens påpeking om at økningen i resistens over tid følger en sigmoid kurve understreker imidlertid alvoret i situasjonen. Stadig flere mikrober i stadig flere land synes å være kommet til den bratte delen av kurven – mikrobene slår tilbake!

Tore Midtvedt

Institutionen för medicinsk mikrobiell ekologi
Karolinska institutet
Box 60 400
S-104 01 Stockholm

Litteratur

1. Gundersen SG. Resistensproblemer i u-land – bruk og misbruk av antiinfektiva. Tidsskr Nor Lægeforen 1992; 112: 2741–6.
2. Midtvedt T, Lingaas T. Putative public health risks of antibiotic resistance development in aquatic bacteria. I: Michel C, Alderman DJ, red. Chemotherapy in aquaculture: from theory to reality. Paris: Office International des Epizooties, 1992: 302–14. ○

Resistensproblemer i u-land – bruk og misbruk av antiinfektiva

Utbredt bruk og misbruk av antiinfektiva har resultert i utvikling av resistens ved behandling av infeksjonssykdommer. Spesielt i u-land er salg av slike midler lite kontrollert, og den farmasøytiske industrien dumper ubrukbare produkter. Intens markedsføring, manglende diagnostiske muligheter og mottakelige holdninger i lokal kultur har resultert i dramatisk overforbruk av nye «vidundermidler» som f.eks. antibiotika. Ideelle strategier for behandling av infeksjonssykdommer veiledet av mikrobiologisk diagnostikk og resistensmønster følges ikke i de fleste u-land, og resultatet er overforbruk av antiinfektiva og resistensutvikling. Dette har alvorlige konsekvenser for de infeksjonssykdommene som forårsaker majoriteten av barnemortaliteten, nemlig malaria, diarésykdommene og luftveisinfeksjonene. Denne onde sirkel av medikamentbruk og resistensutvikling kan bare bedres ved å angripe flere faktorer samtidig. Det finnes et behov for generell informasjon, sterk lovgivning, lister med essensielle legemidler, nasjonal medikamentpolitikk, bedre kjennskap til lokale resistensforhold, bedre diagnostiske muligheter, bedre kjennskap til lokal tro på medikamenter og bedre kommunikasjon med lokale helsearbeidere og befolkning.

De fleste land opplever økende resistens mot forskjellige antibiotika og antiparasittære midler. Resistensutviklingen er imidlertid svært varierende avhengig av hvor i verden man befinner seg (1, 2). Det er ofte forskjell

Svein Gunnar Gundersen
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Medisinsk klinikk
Ullevål sykehus
0407 Oslo

Gundersen SG.

Problems of drug resistance linked to treatment of prevalent infectious diseases in developing countries: actual examples

Tidsskr Nor Lægeforen 1992; 112: 2741–6

Widespread use and misuse of antiinfektiva have resulted in a problem of drug resistance linked to treatment of infectious diseases. In developing countries especially, the sale of such drugs is poorly controlled and the pharmaceutical industry is dumping obsolete products. Intensive marketing, lack of diagnostic facilities and receptive local cultural attitudes to new «wonder drugs» such as antibiotics, have resulted in dramatic unnecessary use of such. Therefore the ideal strategies for treatment of infectious diseases guided by microbiological diagnosis and resistance pattern are violated in most developing countries, leading to excessive use of antiinfektiva and development of resistance. This has serious consequences for the infections that cause most cases of infant mortality, namely malaria, diarrhoeas and infections of the respiratory tract. Improvements in this vicious circle of drug use and resistance can only be made by attacking several factors simultaneously. There is a need for general information, stricter legislation, essential drug lists, national drug policies, better knowledge of local resistance patterns, better diagnostic facilities, better knowledge about local beliefs about drugs and better communication to local health workers and the community.

Se redaksjonell kommentar side 2740

Omarbeidet prøveforelesning for den medisinske doktorgrad, Universitetet i Oslo 3.4.1992

mellom den såkalte «sykehusflora» og bakterier hos pasienter som kommer fra hjemmet (3). Det er også store forskjeller mellom verdensdeler, land og regioner (1, 4, 5). Reisevirksomhet bringer dessuten resistente gonokokker fra Manila, multiresistente salmonella- og shigellabakterier fra Mexico og resistant malaria fra Øst-Afrika (1). Problemet har resultert i økende helsemessige og økonomiske konsekvenser (6), og strategier for å motvirke utviklingen er diskutert (7). I mange u-land har man opplevd en dramatisk økning av resistens ved behandling av prevalente infeksjonssykdommer, og har kunnet sette dette i sammenheng med misbruk av antiinfektiva (8).

Idealstrategi for behandling av infeksjoner

Det finnes en økologisk balanse mellom smittestoffenes overlevelsessevne og naturlig forekommende motstoffer som produseres i naturen. Mange antibiotika er naturens egne våpen som fantes allerede i «førantibiotisk» tid (9), og resistens er mikroorganismenes og parasittenes naturlige forsvar for å overleve. Denne naturlige balansen forandres med bruk av nye antiinfektiva (10). Når man behandler en infeksjon påført av en patogen organisme, må man derfor hele tiden balansere mellom nytteeffekten for pasienten og mulige skadeeffekter i form av seleksjonspress og resistensutvikling i hans normalflora og det øvrige miljø.

Den ideelle behandling av infeksjonssykdommer vil derfor være målrettet terapi styrt av bakteriologisk eller parasittologisk diagnose og resistensbestemmelse. Da vil man kunne velge medikamenter med smalest mulig spektrum rettet mot aktuelle smittestoff og færrest mulige virkninger på øvrig uskylldig flora. Hvis man derimot bruker et bredspektret middel, er det som å skyte på blink

med hagle, eller i verste fall å skyte spurv med kanoner. Det er imidlertid viktig å bruke adekvat medikament i adekvate doser over tilstrekkelig tid til å ta knekken på det patogene agens som har invadert menneskekroppen. Vi vet at om tyfoidfeber behandles særlig kortere enn 14 dager med kloramfenikol, eller en virulent A-streptokokk mindre enn ti dager med penicillin, kan man forvente enkelte tilbakefall. Ved noen tilstander har det vist seg nødvendig å kombinere flere midler fordi bakterienes delingshastighet er så langsom eller tilstanden så sen å behandle at det ofte utvikles resistens i løpet av kuren om bare ett medikament brukes. Dette gjelder bl.a. tuberkulose, lepra og kardiale stafylokokkinfeksjoner. Man anvender da midler med spesiell effekt mot disse bakteriene.

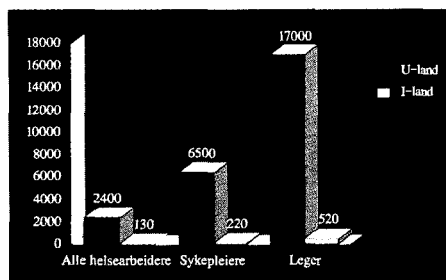
Selv med god mikrobiologisk service vil man ofte måtte starte behandling før svar foreligger. På vital indikasjon vil man ved septiske tilstander måtte gi en bred antibiotikadekning før bakteriologi er kjent. Det kliniske skjønn og kjennskap til lokal bakterieflora vil da styre behandlingen, som etter et par dager kan justeres etter svar på resistensskjema for prøve tatt før behandlingsstart. I ambulant praksis og ved mindre alvorlige tilstander vil det være helt adekvat å behandle vel etablerte kliniske syndromer med de medikamenter som erfaringsmessig virker. Dette krever imidlertid kjennskap til lokale resistensforhold og bør ikke være noen unnskyldning for å behandle med bredspektrede midler bare for sikkerhets skyld. Spurv bør ikke skytes, verken med kanon eller sprettert, og det er hensiktsmessig å bruke synets ledelse.

U-landene oversvømmes av antiinfektiva

Den beskrevne ideelle strategi er himmelvidt langt fra den virkelighet man finner i de fleste u-land (11). Man må medgi at man ikke behøver å bevege seg langt unna infeksjonsmedisinernes og mikrobiologenes enemerker før det syndes betydelig mot dette. Verdens antibiotikaforbruk har i mange år vært foruroligende høyt. I 1987 ble det lagt frem en rapport fra seks arbeidsgrupper med over 100 medlemmer fra over 30 land om verdensomspennende antibiotikabruk og resistensutvikling (12–16). Det brukes totalt i hele verden 14 800 tonn penicilliner, 5 000 tonn tetracykliner og 1 200 tonn cefalosporiner per år (12).

Selv om det totale forbruk av medikamenter per innbygger er lavt i de fleste u-land, finner det sted et betydelig feilbruk og «dumping» av irrasjonelle produkter (8, 17). Mange u-land omsetter like store mengder antimikrobielle midler i året per innbygger som i-land, og spesielt synes bredspektrede midler å være populære. Et land som Mozambique øket sin import av tetracykliner fra 587 kg i 1980 til 5 470 kg i 1982 (12).

Selv etter et tiår med fokus på primærhelse og Helse for alle innen år 2000 (Alma Ataerklæringen), har de fleste u-land fortsatt en



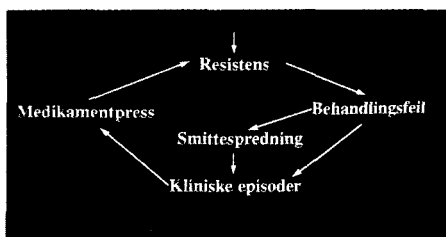
Figur 1 Forskjell i antall mennesker per helsearbeider i i-land og u-land (15)

mangelfull helsetjeneste. Det finnes fortsatt en grunnleggende forskjell mellom i-land og u-land mht. dekningen av ulike kategorier helsearbeidere (fig 1). Representasjonen fra legemiddelfirmaene står imidlertid ikke like mye tilbake. Mens det finnes en legemiddelrepresentant per 20 leger i England, har land som Tanzania, Guatemala og Brazil en for hver tredje eller fjerde lege (15). Det finnes mange eksempler på pågående markedsføring av foreldede antimikrobielle midler i u-landene (18). Et klassisk eksempel er Sumaclicina Balsamica mikstur beregnet på barn med blandingsinfeksjoner i luftveiene, som inneholder en kombinasjon av tetracyklin, kloramfenikol og tre sulfavarianter.

Hvorfor liker de medikamenter?

I tillegg til at medikamenter distribueres via offentlige og private helseinstitusjoner og programmer, går en stor del av salget gjennom godkjente apotek. En undersøkelse over distribusjonen av malariamidler viste imidlertid at 30–40% ble distribuert av uoffisielle handelsmenn og illegale langere (19). Folk vil ha medisiner, og antiinfektiva ansees for å gi god og rask effekt for det meste.

Det finnes betydelige sosiokulturelle aspekter av medikamentbruk i u-land som utenforstående bare vet fragmenter om (15, 20). Mange afrikanere antar at de hvites medisin inneholder mye kraft. Et hausordtak sier dessuten at «å forebygge er bedre enn medisin», og man bruker gjerne antibiotika til dette. Blant de nilotiske folkeslag i Vest-Etiopia ble forfatteren fortalt at injeksjoner var best, kanskje fordi kun én ofte var nok (f.eks. langtidsvirkende penicillin mot tilbakefallsfeber og yaws). Dernest var fargede kapsler bra. De ble kalt korritsha kolliberri



Figur 2 Resistensens onde sirkel (23)

eller bullet-medicine. Hvite tabletter var sva-kest, fordi de måtte tas over mange dager.

Der hvor det er langt mellom helsearbeidere og dårlig kontroll med salg av medikamenter, vil tilgjengeligheten ofte styre forbruket. I en undersøkelse fra landsbygda i Bangladesh fant Hussain (21) at 95% av medikamenter som var i bruk, ble kjøpt på det lokale apotek, og bare 8% av disse var forskrevet av lege. Halvparten av antibiotika ble innkjøpt i mengder mindre enn en dagsdose. Av sykehusinnlagte pasienter fikk 67% antibiotika, hvorav halvparten ble ansett unødvendig. En undersøkelse fra Zimbabwe viser liknende resultater (22). Helsebudsjettene i de fleste u-land er stramme, men likevel går ca. 40% til medikamenter, og 24–50% av disse er antibiotika (15). Man kan spørre seg om ikke dette er sløsing med dyrebare ressurser.

En uttalt polyfarmasi er også ofte tilfelle. Mange helsearbeidere har for vane å gi 3–5 midler samtidig, og vet at om kunden ikke tilfredsstilles, går han til markedet for å få ytterligere tilskudd. En slik medikamentglede medfører at man på de fleste markedsplasser i de mest avsides strøk finner antimikrobielle midler side om side med såpe, salt og Coca-Cola.

Resistensutvikling

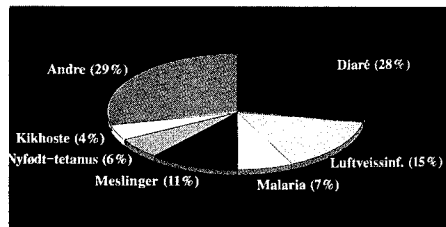
Resistensutviklingen i u-landene er like ujevn som andre steder i verden og avhengig av lokale behandlingstradisjoner og tilgjengelighet av medikamenter (13). Det hersker et betydelig underforbruk av medikamenter i forhold til det ideelle ved behandling av alvorlige infeksjoner, fordi folk avslutter behandlingen så snart de føler seg litt bedre eller ikke har råd til å fullføre. I noen tradisjoner velger man heller å kjøpe noen få, men dyre tabletter i tro på at de virker bedre enn en full kur av et billigere medikament. Ettersom nye, bredspektrede midler er dyrere enn f.eks. penicillin, vil slike valg virke ugunstig for miljøet. Spesielt de nye kinolonene (ciprofloxacin etc.) er dyre og bredspektrede, og man vet lite om nedbrytningen i naturen (11). Disse og andre bredspektrede midler som tetracykliner etc. overforbrukes ved diarétilstander. I tillegg til overforbruk av antiinfektiva vil ugunstige smitteforhold ved trangboddhet og manglende hygiene medvirke til rask smittespredning, også av eventuelt resistente agens. Avbrudd av tablettkur mot patogene agens og derav residiv er også et problem. Pga. dette er det en utbredt bruk av daglige antibiotikainjeksjoner for å ha kontroll på at medikamentene tas.

Bjørkmans modell for malarieresistens (23) kan med fordel generaliseres til å gjelde all resistensutvikling (fig 2). Om et resistent infeksjonsagens kommer inn i en befolkning, vil man gradvis oppleve økende behandlingssvikt med tidligere brukte medikamenter og doser. Dette resulterer i flere kliniske episoder, både pga. residiver og øket smittespredning, som ofte resulterer i øket medika-

mentangrep. Medikamentspresset resulterer i sin tur i mer resistens. Man er inne i en ond sirkel som ser ut til å kunne gjelde både plasmidmediert multiresistente enteropatoogene bakterier, penicillinaser og multiresistent malaria. I en matematisk modell har Anderson & May (24) vist at økningen i resistensfrekvensen for et resistent gen over tid følger en sigmoid metningskurve under medikamentpåvirkning. I begynnelsen går forandringen sakte, mens kurven etter hvert blir brattere inntil den flater ut når alle agens er blitt resistente. Seleksjonspresset av aktuelle medikamenter vil til enhver tid bestemme hvor man er på denne kurven, og det viktige er at balansen plutselig forrykkes svært raskt når man er kommet i den bratte delen av denne.

Infeksjonssykdommens historie er full av eksempler på hvordan resistens har fulgt i kjølvannet på utbredt bruk av antiinfektiva (25, 26). Dette har store konsekvenser for empirisk valg av terapi og klinisk resultat (27, 28). De genetiske mekanismer som ligger bak, er langt på vei klarlagt, uten at man er kommet frem til noen grunnleggende løsning på problemet (2, 29–31). I naturen skjer regelmessig mutasjoner, og noen av de nye livsformene vil ha større overlevelsessevne enn andre. Under medikamentpåvirkning vil resistente organismer vinne terreng fremfor følsomme. Man vet imidlertid ikke nok om hvilke bruksmåter som gir flest negative miljøvirkninger. Ved malaria har man f.eks. vist at medikamenter med lang halveringstid lettere induserer resistens, sannsynligvis fordi parasitten utsettes for lave konsentrasjoner over lang tid (23). Man kan likedan tenke seg en betydelig påvirkning av kroppens bakteri- og parasittflora ved inntak av tilfeldige smådoser av forskjellige medikamenter. I tillegg til slikt seleksjonspress er det i bakteriologien dessuten vist forskjellige mekanismer for resistens og at disse kan smitte fra organisme til organisme (31). Dette skjer med transformasjon, konjugasjon eller transduksjon, hvor resistensførende genmateriale overføres fra organisme til organisme som DNA alene eller som «plasmider» eller «bakteriofager». Plasmidoverført resistens eller multiresistens er vel kjent mellom de intestinale stavbakteriene, mens f.eks. resistens hos stafylokokker overføres via bakteriofager.

Den geografiske fordelingen er kartlagt med utallige publikasjoner om ulike bakteriers- og parasitters resistensforhold mot de forskjellige antiinfektiva. Arbeidsgruppe 2 i den nevnte verdensomspennende undersøkelsen (13) konkluderte med at man fant en verdensvid forekomst av gener for resistens mot gamle midler, men også mot nye, og spredning til nye mikroorganismer. Man fant også at resistensutviklingen var mest uttalt i u-landene, noe som kan spores i normalfloraen. Lester (5) viste at signifikant flere *Escherichia coli* fra tarmfloraen hos normale barn var antibiotikaresistente hos barn i Venezue-



Figur 3 Årsaker til dødsfall blant barn i hele verden

la og Kina enn i Boston. Ingen av disse hadde tatt antibiotika de siste fire måneder, noe som skulle garantere for at de var representative for det bakterielle miljø de levde i. Mens bare 3–8% av *E coli* er resistent mot trimetoprim-sulfonamid i USA, er 40–50% resistente i Santiago, Chile, og Bangkok, Thailand, hvor majoriteten dessuten er multiresistente mot tetracykliner, ampicillin, kloramfenikol og streptomycin i tillegg (32).

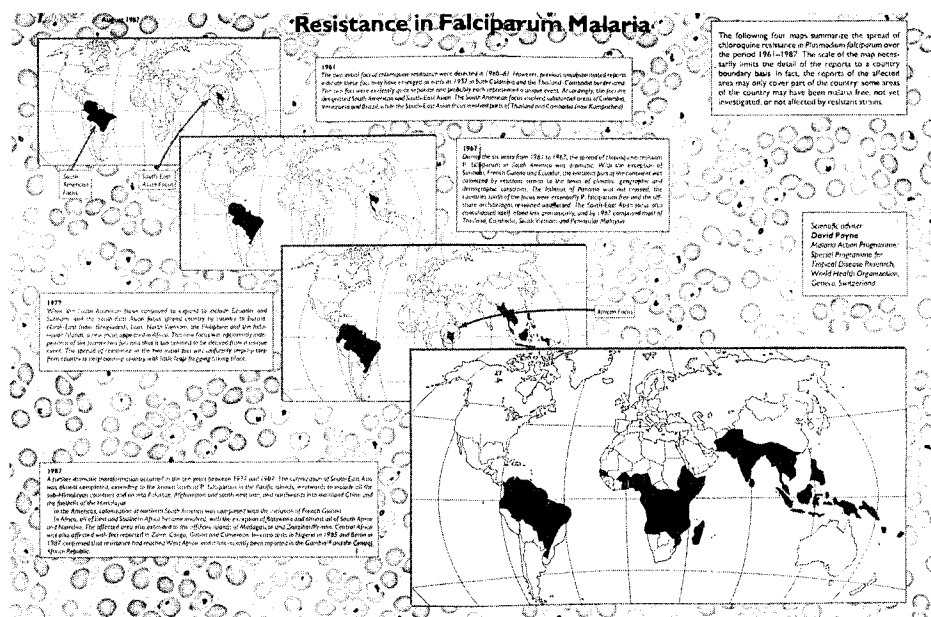
Konsekvenser for viktige infeksjonssykdommer

UNICEF (State of the World's Children Report, New York, 1990) har i en fersk global oversikt gitt diarésykdommer, luftveisinfeksjoner og malaria skylden for til sammen halvparten av alle dødsfall blant barn (fig 3). Selv om det også arbeides med vaksiner og forebyggende tiltak mot de smittestoffene som forårsaker disse tilstandene, er den daglige kliniske hverdag at store mengder antiinfektiva brukes til behandling og til dels også til profylakse. Resultatet har vært en dramatisk økning av resistens mot de mest anvendte midler. Det er derfor naturlig å velge eksempler på resistensproblemer blant disse sykdommene, selv om andre også er viktige for både barn og voksne.

Malaria

Malaria er den enkelttilstand som på verdensbasis har gitt mest bekymring med hensyn til resistensutvikling. Hvert år dør ca. én million mennesker av malaria, 110 millioner er syke og to milliarder utsettes for smitte (33). Det er den «maligne» falciparummalariaen som er årsaken til flest dødsfall, og det er nettopp denne som har utviklet økende multiresistens. Klorokinresistens ble først oppdaget i 1960–61 både i Colombia og langs grensen mellom Thailand og Cambodia (34). Siden har resistensen omfattet også andre malariamidler og spredt seg til omkringliggende deler av Sør-Amerika og Asia, og fra 1977 også på tvers av det afrikanske kontinent med utgangspunkt på østkysten (23, 35–39). Resultatet er at klorokinresistens nå finnes i de fleste land med malaria (fig 4), om enn i varierende grad (34). Resistensen er blitt delt inn i tre grader (RI-III), hvorav det bare er ved RIII at det er fullstendig behandlingssvikt (37). Det er imidlertid hevet over tvil at utstrakt bruk og misbruk av malariamidler har fremelsket spredningen av resistente stammer når først disse var etablert ved mutasjoner eller import i et område (23, 40). Utstrakt profylaktisk bruk av slike midler, f.eks. tilsatt salt, er blitt satt i forbindelse med resistensutvikling (41).

Problemene gjelder ikke bare klorokin, men også andre kinolinderivater (mefloquin og kinin) og ubeslektede stoffer som folsyreantagonistene (pyrimetamin, proguanil) og sulfadoxin-pyrimetamin-kombinasjonen. Trass i at mefloquin var ansett som det nye vidundermidlet, kunne Bygbjerg (42) allerede i 1983 melde om økende resistens og residiver i løpet av behandlingen hos en danske som hadde vært i Tanzania. Mefloquinresistens er nå utbredt langs grensen mellom Thailand og Burma bare fire år etter at man



Figur 4 Utbredning av klorokinresistent falciparum malaria i 1987 (34)

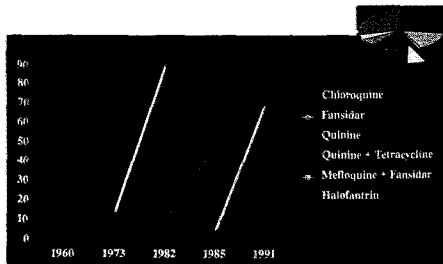
startet bruken av midlet for barn i flyktningeleire i området. Det er her man nylig har observert multiresistente falciparumstammer hvor ikke noen av de etablerte malariamidler virker. Utviklingen av resistens mot kjente malariamidler i disse områdene av Thailand (fig 5) er svært illustrativ som eksempel på hvor galt det kan gå (43).

Nyere forskning omkring resistensmekanismene har etablert flere hypoteser for klorokinets virkningsmekanismer (44), hvorav medikamentets effekt i parasittens lysosomer er mest akseptert (45–47). Man har funnet holdepunkter for en pH-avhengig opphopning av klorokin i lysosomene, med skade av parasitten som følge. Denne membran-effekten motvirkes av resistente malariastammer (45). En ny og meget interessant følge av denne forskningen er at kalsiumantagonister som verapamil ser ut til å kunne reversere membran-effektene som forårsaker klorokinresistens (48–52). Pga. faren for opphopning av klorokin i menneskeorganismen og de kardiale virkningene av verapamil har slik adjuvant terapi ikke fått noe praktisk anvendelse ennå, men prinsippet undersøkes videre, og andre stoffer, som bl.a. antihistaminer, synes å ha liknende virkninger (53). Det molekylærgenetiske grunnlag er nå på det nærmeste kjent både for klorokinresistens (54) og resistens mot folinsyreantagonistene (55). Man er imidlertid fortsatt noe uenige om genetikken omkring multiresistens hos *Plasmodium falciparum* (56–58).

Malariasituasjonen er bekymringsfull (59). Mens man håper på en vaksine i fremtiden, må man i realiteten sannsynligvis klare seg med eksisterende metoder for forebygging og behandling av malaria ennå i noen tiår. Selv om kinin også er et aminokinolin, har det foreløpig vært lite beheftet med resistens, sannsynligvis fordi det ikke lenger brukes profylaktisk. Behandling med kinin med eventuelt tillegg av tetracykliner vil derfor virke de fleste steder, mens man dessuten setter stor lit til den nye kinesiske drogen quinghao som inneholder artemisinin, med en kjemisk struktur som er svært ulik de malariamidler som nå er i bruk (23).

Diaréysykdommer

Resistensutvikling har vært utbredt ved de tarmbakterier som gir årsaken til diaré (2). Utbredt bruk av sulfonamider mot bakteriell dysenteri medførte at allerede i 1950 var 90 % av de japanske shigellabakteriene resistente (25). Man gikk så over til å bruke kloramfenikol, streptomycin eller tetracyklin ved dysenteri, og i 1959 beskrev man overføring av multiresistens mellom shigella og *E. coli*. Påvisning av resistensfaktorer og tilsvarende eksempler ble påvist fra ulike verdenshjørner for tarmpatogener som shigella, salmonella, *E. coli* og *Vibrio cholerae*. Spesielt har det skjedd en rask utvikling mot resistens i mange u-land, hvor hygieniske forhold og mangel på behandlingsmuligheter har lagt



Figur 5 Utvikling av resistent malaria i Thailand (43)

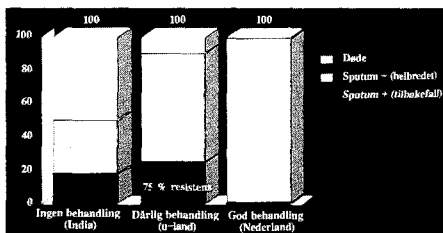
forholdene til rette. I Mexico og Mellom-Amerika hadde man en shigellaepidemi fra 1968 til 1972 hvor bakteriene i begynnelsen var følsomme. I løpet av epidemien utviklet det seg multiresistens uten at helsemyndighetene registrerte dette. Dette medførte utbredt feilbehandling, og resultatet var 12 500 døde bare i Guatemala på ett år. Man har senere hatt liknende større og mindre utbrudd i Sør-Amerika, Afrika og Asia.

Når det gjelder de andre enteropatoogene bakteriene, har økende multiresistens mest betydning for behandling av *Salmonella typhi*. Like etter shigellaepidemien hadde man i 1972 en epidemi med 10 000 tilfeller av multiresistent tyfoidfeber i Mexico City (4). Samtidig hadde man kloramfenikolresistent tyfoidfeber i India og senere flere andre land i Asia og Sør-Amerika.

De øvrige salmonellosene og kolerapandemien El Tor har hatt en tilsvarende resistensutvikling, men fordi væske- og elektrolyttbehandling er viktigere enn antibiotika for prognosen ved disse tilstandene, har konsekvensene vært mindre. Man er nå i den situasjon at også trimetoprim-sulfonamidresistens er utbredt blant tarmbakteriene (32, 60, 61), og enkelte steder har man nå tatt i bruk de nye kinolonderivatene mot diarétilstander (62).

Av parasittene er det vesentlig amøbene og *Giardia lamblia* som har vært forbundet med diaré, og resistens mot enkelte av de vanlig antiparasittære midlene har vært beskrevet for begge (63). Dette har imidlertid ikke medført store kliniske problemer, da det som regel har vært andre midler å velge i for behandling, når bare problemet er erkjent.

Det paradoksale er at majoriteten av diarétilstandene ikke behøver antibiotikabehandling, mens det likevel brukes 2–3 ganger så mye antibiotika som orale rehydreringsvæs-



Figur 6 Resultater av optimal (Nederland) – ufullstendig (u-land) – og ingen tuberkulosebehandling (India) (66)

ker i mange land. Dette vil man neppe klare å endre før man lærer opp primærhelsearbeidere til å differensiere mellom diaréformer. Det er bare ved slimete og blodig diare (dysenteri) og eventuell feber at antibiotika er indisert, og man må da ha kjennskap til lokalt resistensmønster for å kunne velge riktig medikament.

Luftveisinfeksjoner

Som i vår del av verden forårsakes mange luftveisinfeksjoner i u-land av virus, og det skjer en overbehandling med antibiotika. Nedsatt immunforsvar, ernæringssvikt og gjentatte infeksjonsangrep i u-land vil imidlertid medføre hyppige bakterielle komplikasjoner. Man forsøker derfor å lage enkle retningslinjer for behandling hvor det legges vekt på enkle symptomer. Pneumoni kjenne-tegnes av høyfrekvent respirasjon, spill av nesevinger, feber, sting i brystet etc. Da bør penicillin gis.

Heldigvis har man i de fleste u-land fortsatt god effekt av penicillin mot både pneumokokker og hæmophilus. I motsatt fall vil man ofte ha ampicillin eller kloramfenikol tilgjengelig. Man må imidlertid være klar over at penicillinresistente pneumokokker sprer seg jevnt og sikkert og at de allerede er etablert bl.a. i Øst-Afrika etter at de først ble oppdaget i Sør-Afrika (30). Tilsvarende spredning av ampicillin- og/eller kloramfenikolresistente hæmophilus har også gitt grunn til uro (27, 31).

Tuberkulose

Trippelbehandling for tuberkulose ble etablert allerede på 1950–60-tallet. Resistensen mot de forskjellige medikamentene brukt i kombinasjon ved tuberkulose varierer sterkt (64). Hvis førstehåndsmidlene svikter, er det nå erfaringen at man bør ta i bruk minst to nye midler for å unngå ytterligere resistensutvikling (65). Tradisjonell tuberkulosebehandling foregikk over minst ett år. En faktor som har vært av avgjørende betydning for resultatet av slik behandling, er pasientens samarbeidsvilje. Min erfaring fra Etiopia er at når behandlingen ved tuberkulose hadde vart ca. 4–5 måneder, begynte pasienten å føle seg bedre, begynte å gå opp i vekt og forsvant da ofte fra kontroll. Mye energi måtte da legges i motivering og oppfølgingsrutiner som gjorde det mulig å holde behandlingen gående et helt år. Hvis ikke var erfaringen at det gikk noen år før pasienten kom tilbake med tilbakefall, og da ofte med resistente bakterier. Dårlig oppfølging av tuberkulosepasienter er årsaken til at selv om livreddes, vil den epidemiologiske konsekvens av mangelfull behandling være smittetmessig verre for et område enn ingen behandling i det hele tatt (fig 6) (66). Dette gjør at man har gjort store anstrengelser for rutinene innen tuberkuloseomsorgen, og *Mycobacterium tuberculosis* fra ekspektorat er den bakterien som oftest påvises mikroskopisk på de mest perifere helseinstitusjoner.

Til nylig har man brukt billige medikamenter som streptomycin, isoniacid og thiacetazon i kombinasjon i ca. et år (67). Men det er dyrt å være fattig. Den globale situasjon og tuberkulosekontrollen i u-land har nylig vært evaluert (68). Problemet med manglende fullføring og de store personalutgiftene med å følge pasientene så lenge har nå medført at stadig flere land tar i bruk dyre, men mer effektive tuberkulosemidler som rifampicin, etambutol, pyrazinamid etc. i hvert fall som annenhåndsmidler ved resistens. Bruk av slike dyre kombinasjoner kan korte ned behandlingstiden til 6–8 måneder uten tilbakefall. De første to månedene gis 3–4 medikamenter daglig, hvoretter man kan fullføre med en forenklet kombinasjon som eventuelt kan gis 2–3 ganger per uke. Målet med slike opplegg er at alle doser skal gis under supervisjon. Ettersom behandlingstiden halveres med et slikt opplegg, vil man kunne holde motivasjonen oppe, og utgiftene til medikamentene spares inn i personalkostnader.

Kjønnsykdommer

Disse sykdommene har vært betydelig preget av resistensutvikling (27, 29). Pga. tilstandenes natur har behandlingen ofte vært tilfeldig og varierende. Gonokokkene responderte i begynnelsen på endose penicillininjeksjoner eller ampicillin med tillegg av probenecid, men ble etter hvert resistente, og man måtte skifte medikamenter. Gonorébehandling er nå så forskjellig fra verdensdel til verdensdel at man må kjenne det lokale resistensmønsteret for å kunne gi fornuftig behandling. Resistensforholdene for gonokokker har dessuten vært brukt som indikator på et lands politikk og praksis når det gjelder salg og bruk av antibiotika (14). De land som har dårligst kontroll over distribusjonen, ser ut til å ha mest resistente gonokokker.

I tillegg har kankroid forårsaket av *Hæmophilus ducreyi* fått en stadig viktigere plass blant kjønnsykdommene (29). Fra å være følsom for de fleste antibiotika er denne nå som oftest resistent for penicillinene, tetracykliner etc. Man må i økende grad lete blant nytilkomne medikamenter for å kunne behandle kankroid.

Tarmormene og andre parasitter

I tillegg til malariparasitten har problemer med resistens vært rapportert blant andre viktige parasitter som leishmania, trypanosoma, trichomonas etc. (63). Blant de intestinale helminter er det schistosoma og hakeorm som har mest betydning for den generelle folkehelse. Men i tillegg til ernæringssvikt og andre kroniske infeksjoner kan denne zoologiske hagen mange bærer med seg i sine tarmer bli en viktig tilleggsfaktor. Resistens ved behandling av tarmormer hos menneske har til nå ikke vært særlig uttalt. Det meldes imidlertid jevnlig om nye tilfeller, og spesielt er faren for resistensutvikling ved gjentatt massebehandling mot schistosomia-

sis bekymringsfull (69, 70). Dette er en av grunnene til den store interessen for bedret diagnostikk på landsbynivå under kontrollkampanjer. Til nå har man ofte valgt å gi massebehandling til hele landsbyer eller visse aldersgrupper med jevne mellomrom, en praksis det kan stilles store spørsmål ved.

Også på dette området viser det seg hvor lite man er i stand til å lære fra andre profesjoners erfaring. I veterinærmedisinen har man i en årrekke hatt betydelige resistensproblemer ved helmintbehandling av husdyr (71–73). Den spesielle fekal-orale smittesituasjon hvor disse gresser der hvor medikamentpåvirkede parasitter stadig tilføres via ekskrementer, har medført en rask oppbygging av resistens. Den jevne og langvarige medikamentpåvirkning man har etablert ved hjelp av implantasjon av sent oppløselige pakninger med anthelmintika i dyrenes mager gir også grunn til ettertanke (74). Av bl.a. etiske grunner vil de modellforsøk med kontroll av beitemarker og ulike behandlings- og vaksinasjonsstrategier som er utført på husdyr neppe kunne reproduseres på mennesker. Ikke desto mindre bør vi i humanmedisinen ta lærdom av interessante funn fra dette feltet.

Hva kan gjøres bedre?

Det meste kan sannsynligvis gjøres bedre, og en positiv prosess er i gang internasjonalt ved at Verdens helseorganisasjon støtter det ideelle prosjektet for essensielle legemiddellister (75). Ved hjelp av magasinet Drug utilization monitor drives det aktivt pragmatisk og opplysningsvirksomhet om legemiddelspørsmål som involverer de fleste land. Stadig flere u-land vedtar nasjonale legemiddellister og gjør det dermed vanskeligere for internasjonal legemiddelindustri å få inn ubrukelige produkter.

Infeksjonssykdommene representerer hovedvekten av patologi i de fleste u-land. Dette er faktorer som det vil ta mange tiår å bedre, om det da bare ikke blir verre, slik tendensen har vært spesielt i Afrika siden ca. 1982 (76). Der er imidlertid mulig å gjøre noe basert på kunnskap om årsaksforhold og lokale organisatoriske og kulturelle faktorer. Dette gjelder spesielt folkeopplysning om hvordan bryte korte og uhemmede fekal-orale, oral-orale, genital-genitale etc. smitteveier. Bygging av latriner, kampanjer mot tuberkulose, kjønnsykdommer og AIDS vil hjelpe.

Når det gjelder bruk av antiinfektiva, er det dessuten behov for opplysningsvirksomhet på nasjonalt og regionalt nivå både i helsetjenesten og overfor allmennheten (77). Denne informasjon kan bare bli realistisk om den bygger på lokale forutsetninger og forekomst av infeksjonssykdommer og resistens. For å vite dette er det av grunnleggende betydning at det gjøres kartleggingsarbeid lokalt.

Diagnostikk både på individnivå og samfunnsnivå er helt avgjørende (15). Det er imidlertid helt urealistisk å forestille seg ut-

bygging av mikrobiologiske ressurser periferert i primærhelsetjenesten. Men på regionsnivå bør dette være mulig i de fleste land, og en slik ressurs bør brukes til lokal kartlegging av patologiske agens og deres resistensmønster til veiledning for lokalt terapivalg. Funksjonen til de lokale helsesentre er å følge lokal epidemiologi, drive enkel diagnostisering med mikroskopi uten dyrkning og organisere lokal innhenting av materiale for videre kartlegging i regionssammenheng. Videre utvikling av forenklete diagnostiske metoder av stripp-typen og modellspørsmål for symptomatologi som kan brukes helt ned på landsbynivå, er av de ting som prioriteres i Verdens helseorganisasjons forskningsprogram om tropesykdommer.

I tillegg til kartlegging av resistensforhold bør forskning omkring bruk og misbruk av antibiotika i høy grad interessere seg for det som foregår ukontrollert på landsbynivå langt fra de medisinske sentre. Hvordan kan kommunikasjonen mellom behandlingsapparatet og pasienten bedres, spesielt når det finnes kulturelle barrierer (78)? Hva tenker folk om ulike sykdommer og deres behandling? Hva finnes av kulturelle tradisjoner som kan føre til eller motvirke resistensutvikling? Hvor går man for å få hjelp, og hvordan kan denne prosessen påvirkes i positiv retning? Kan lokale tradisjonelle medisinmenn og kulturelle tradisjoner påvirkes når det gjelder behandlingen av infeksjonssykdommer? Det er foreløpig svært begrenset hva som er gjort av antropologisk undersøkelse i dette feltet (79, 80), og tverrfaglige prosjekter bør etableres for å bedre både diagnostikk og behandling i primærhelsetjenesten. Der hvor man har landsbyhelsearbeidere, burde disse være mer aktive i daglig epidemiologisk kartlegging og medisinerings. I stedet for å gi ut små never med tabletter mot bestemte symptomer, kunne disse bl.a. følge opp enkeltpasienter med daglig medisinerings. Det er på dette nivå at nye fremskritt bør kunne komme.

Litteratur

Fullstendig litteraturliste fås ved henvendelse til forfatteren.

1. Kunin CM. Antibiotic resistance – a world health problem we cannot ignore. *Ann Intern Med* 1983; 99: 859–60.
2. Murray BE. Problems and mechanisms of antimicrobial resistance. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 423–39.
3. Farrar WE. Antibiotic resistance in developing countries. *J Infect Dis* 1985; 152: 1103–6.
4. Lester SC, Pilar Pla M del, Wang F, Schaal IP, Jiang H, O'Brien TF. The carriage of *Escherichia coli* resistant to antimicrobial agents by healthy children in Boston, in Caracas, Venezuela, and in Qin Pu, China. *N Engl J Med* 1990; 323: 285–9.
5. Drug use in the third world. *Lancet* 1980; 2: 1231–2.
6. Midtvedt T. Antibiotika og økologi i den tredje verden. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111: 1636–7.

Litteratur →