

13. Amer. J. Obstet. Gynec. 1967, 98, 832-846.
14. Obstet. and Gynec. 1966, 28, 224-232.
15. Geneesk. Gids. 1967, 75, 324-330.
16. Gynaecologia (Basel) 1968, 163, 40-47.
17. Midwives Chron. 1970, 83, 12-15.
18. Brit. med. J. 1970 (II), 757-759.
19. Amer. J. Obstet. Gynec. 1969, 105, 197-202.
20. Midwives Chron. 1969, 82, 400-404.
21. J. Pharm. Pharmacol. 1967 (suppl. 19), 50S-52S.
22. Brit. med. J. 1970 (I), 795-796.

Ampicillin alene ved bakteriell meningitt

I den senere tid har ampicillin enkelte steder erstattet den såkalte trippelbehandling ved visse typer bakterielle meningitter. Dette gjelder blant annet meningitt fremkalt av *H. influenzae* og meningitt av ukjent bakteriell etiologi. De terapeutiske resultatene som er publisert, synes dels å være gunstige, men det er publisert en del tilbakefall under en slik terapi. Dette gjelder særlig ved meningitt fremkalt av *H. influenzae*. Det kan derfor være på sin plass å se litt på ampicillinets antibakterielle og farmakologiske egenskaper.

Ampicillin regnes vanligvis å ha en noe mindre effekt enn penicillin G på Gram-positive bakterier som f. eks. pneumokokker. Pneumokokkene er imidlertid vanligvis så følsomme både overfor penicillin G og ampicillin at man lett oppnår terapeutiske konsentrasjoner av stoffene. Noe tilsvarende gjelder også for meningokokkene.

Forholdene blir noe annerledes hos *H. influenzae*. Her regnes vanligvis ampicillin å ha en 2-10 ganger høyere effekt pr. vektenhet enn penicillin G. Men minste hemmende konsentrasjon av ampicillin ligger likevel noe høyere enn overfor pneumokokker og meningokokker, gjerne opp mot 0,4 mcg/ml; i noen tilfelle enda høyere.

Ved meningitt fremkalt av andre mikrober som f. eks. *E. coli*, stafylokokker osv., vil alle forhold av resistens - fra meget ømfintlige til totalt resistente mikrober - kunne foreligge.

Overgangen av ampicillin fra blodbanen til cerebrospinalvæsken er vanligvis liten. Ved normale meninger gjør man regning med at 0,25-5 % av serumkonsentrasjonen vil gjenfinnes i spinalvæsken. Ved meningitt blir overgangen bedre, vanligvis omtrent fordoblet. Det vil si at man ved meningitt kan vente å finne 0,5-10 % av serumkonsentrasjonen i spinalvæsken. Det kan anføres at enkelte forfattere finner størst overgang til spinalvæsken når denne inneholder mest protein. Det er således mulig at iallfall en del av ampicillin i så fall vil være proteinbundet.

Det som således kjennetegner ampicillin, er at det går lite over i spinalvæsken, selv ved inflammerte meninger. Det neste spørsmål må derfor bli: er dosen alltid stor nok til å behandle bakterielle meningitter? For å kunne svare på dette bør man huske på hvilke verdier man kan oppnå i spinalvæsken ved variasjoner i doseringen. En vanlig dosering, iallfall til barn, har enkelte steder vært 150 mg/kg daglig. Under et slikt regime ble ampicillinmengden i spinalvæsken hos meningittpasienter funnet å variere fra 0,03-7 mcg/ml. I mange tilfelle vil selv de laveste konsentrasjonene være adekvate

til å behandle visse typer av bakterielle meningitter. Men ved *H. influenzae*, hvor minste hemmende konsentrasjon kunne ligge på 0,4 mcg/ml eller høyere, vil de konsentrasjonene man oppnår i spinalvæsken, ikke alltid være tilstrekkelige til å gi et tilfredsstillende klinisk resultat. I flere tilfelle har man sett en viss effekt initialt, men tilbakefall senere i forløpet. Dette lar seg forklare ut fra det som er nevnt, at overgangen av ampicillin minsker ved normale meninger. En øking av ampicillindosene fra 150 mg til 400 mg/kg daglig som er blitt antydnet, vil nok kunne føre til en viss reduksjon i antallet av tilbakefall, men man vil ikke helt kunne lukke «konsentrasjonsgapet». Hos den pasienten som har 0,03 mcg/ml i sin spinalvæske ved doseringen 150 mg/kg, vil konsentrasjonen bare forventes å nå ca. 0,08 mcg/kg ved 400 mg/kg. Det vil således fremdeles være et stykke igjen til en sikker påvirkning av *H. influenzae*.

Det bør nevnes at en dosering på 400 mg/kg/døgn er meget høyt, og at erfaringene med denne doseringen er sparsomme. Hos en gutt på 40 kg svarer dette til 16 g eller ca. 30 millioner IE i døgnet. Selv om det ennå ikke er beskrevet, vil neurotoksiske bivirkninger under en slik terapi ikke være uventet.

Bruken av ampicillin som eneste middel ved andre mikrobielle meningitter, som f. eks. fremkalt av *E. coli* og stafylokokker, kan på det nåværende tidspunkt ikke anbefales. Det samme gjelder bruken av ampicillin som eneste middel ved meningitt av ukjent etiologi, både initialt og dersom etiologien forblir ukjent under forløpet.

En av fordelene med ampicillin alene er at det er lettere å administrere enn konvensjonell trippelterapi. Når dette vurderes på en avdeling, bør man ha i mente at ampicillinets farmakologiske/antibakterielle egenskaper tilsier at man ved flere typer meningitter kan forvente et visst antall tilfelle av terapivikt dersom ampicillin anvendes alene. En god gammel regel under slike forhold lyder «never change a winning team». *Tore Midtvedt*

Fentolamin (Regitin) og hjertet

Fentolamin klassifiseres i farmakologien gjerne som en α -receptorblokker, og dets eneste vanlige kliniske anvendelse har vært knyttet til denne egenskap, i screening test med henblikk på phæochromocytom («Regitin-test»). Det har imidlertid lenge vært kjent at stoffet, i likhet med sin slektning tolazolin (Dilatol), både virker direkte relakserende på glatt muskulatur og positivt inotrop og kronotrop på hjertet (1). Disse øvrige effekter har for fentolaminets vedkommende vært lite utnyttet klinisk.

Virkningsmekanismen for den hjertestimulerende evne er nylig studert på rotter (2). Injeksjon av fentolamin medførte hos disse en betydelig øking av noradrenalin-syntesen i hjerte, hjerne og binyrer. Hos hunder er det funnet at tømning av katekolamindepotene med reserpin helt opphever fentolaminets stimulerende virkning på hjertet (3). Denne stimulering består således sannsynligvis kun i en indirekte β -adrenerg stimulering, som tillegg til den α -adrenerge blokade av periferte kar.

Etter dette ville man ikke vente at fentolamin yter

noe vesentlig terapeutisk ut over andre mer veletablerte katekolaminer med en sikrere direkte receptorpåvirkning. Det later imidlertid til å være en forskjell. Mens f. eks. isoprenalin har en betydelig arytmi fremkallende evne, virker moderate doser fentolamin angivelig snarere antiarytmisk. Årsaken til denne forskjell er ukjent, men den kan vise seg å ha terapeutisk betydning.

Gould og medarbeidere har nylig i en serie publikasjoner tatt opp fentolaminets virkninger på hjertet hos dyr og menneske (4-6). En moderat dose gitt intravenøst (0,3 mg/min) fremkalte hos pasienter med ventrikelsvikt en betydelig øking av minuttvolumet, økt kontraktilitet av myokard, en lett øking av blodtrykket, fall i både det store og lille kretsløps karmotstand og fall i venstre ventrikels endediastoliske trykk og volum. En større dose kan derimot gi et moderat blodtrykksfall. Hos 6 pasienter med akutt lungeødem var fentolamin alene i laveste dose tilstrekkelig til å kupere tilstanden hos alle. Både perifere og sentrale effekter av stoffet kan ha bidratt til dette.

Gruppen har også undersøkt nærmere fentolaminets antiarytmiske evne (5). Hos 9 av 10 digitalisintoksikerte hunder med ventrikulære arytmier ble sinusrytme reetablert, og den atrioventrikulære overledningstid ble normalisert i de tilfelle den var forlenget. Hos 43 pasienter fantes god effekt på ventrikulære digitalisinduserte arytmier, og hos tre pasienter kunne atrioventrikulære blokk heves (4). Alvorlige bivirkninger ble ikke observert, og forverrelse av arytmien oppsto ikke hos barn.

Bare videre utprøving kan vise om disse egenskaper vil bli av varig terapeutisk verdi. Det er ikke godt gjort at fentolaminets effekt på hjertet gir fordeler ut over det man kan oppnå med allerede kjente farmaka. Det må også minnes om at fentolaminets viktigste bivirkninger nettopp er tachykardi, arytmi og forverrelse av angina pectoris. Men disse bivirkninger kan være en følge av overdosering. Gastrointestinale bivirkninger er heller ikke sjeldne. Det er imidlertid interessant at man her har et antiarytmikum som sannsynligvis bedrer den atrioventrikulære overledning. Kombinasjonen av α -blokade, β -receptorstimulering (indirekte), og manglende arytmitendens kan kanskje vise seg å være gunstig ved forskjellige former for sjokk.

Knut Rasmussen

Litteratur

1. Goodman & Gilman: The pharmacological basis of therapeutics. MacMillan, New York 1965, 557.
2. Fed. Proc. 1968, 27, 240.
3. Amer. J. Cardiol. 1970, 25, 83.
4. Geriatrics 1969, 113-116.
5. Amer. Heart J. 1969, 77, 636-640.
6. Ibid. 1969, 78, 276-278.

Tannskader fremkalt av tetracykliner hos barn

Til tross for at problematikken flere ganger tidligere er presentert i «Tidsskriftet» (1), viser det seg stadig at tetracyklinenes bivirkninger, og da særlig faren for induksjon av tannskader hos barn, er lite påaktet. Det har således vært drevet en ganske intens reklamekampanje for bruk av en sirup innholdende et av tetracyklinene beregnet til barn, med en temmelig suggestiv illustrasjon.

Vi finner det derfor hensiktsmessig, blant annet som en motvekt mot denne reklamen, atter en gang å gjennomgå denne komplikasjonen i «Terapispalten».

K. N.

Første melding om fenomenet kom i 1956 (2). Tetracyklinavleiringene viser seg som en skitten, grågul eller mørk brun misfarging av dentin og emalje. I en del tilfelle vil avleiringene i første rekke være påviselige ved at de fluorescerer i ultrafiolett lys. I rotter har man kunnet påvise avleiringer av tetracyklin som årringer i dentinet tilsvarende tiden for tetracyklintilførsel. Misdannelser av tennene viser seg som plaques med hypoplastisk eller manglende emalje ledsaget av økt cariestendens (3).

Mekanismen for avleiringene synes å være at det dannes komplekser mellom tetracyklin og kalsium. Da tetracykliner passerer placenta, er det særlig fare for tannskader hos fosteret om de gis til gravide i siste trimester (2, 4), men kalsifikasjonsprosessen tar til allerede i 14. fosteruke. Det er imidlertid påvist mer alvorlig foster-skade hos forsøksdyr med malformasjon og vekstretardasjon av ben hos kyllinger (5). Det er ikke påvist skadelig virkning på benutviklingen hos menneske, men erfaringene fra andre hold gjør likevel at tetracykliner neppe bør få anvendelse hos gravide, selv før forbeningen hos fosteret tar til.

De permanente tenner blir affisert dersom tetracykliner gis før 8-års-(2) eller 9-års alder (4). Når tetracykliner gis til barn, kan misfarging påvises hos 1/3 (2, 3) og emaljemisdannelsen hos ca. 1/4 (3). I en kanadisk undersøkelse av tilfeldig valgte skolebarn fantes tetracyklinskader hos 2% (3). Tannskadene oppstår selv etter små mengder (mindre enn 2 g totaldose), men det er en doserespons avhengighet, med større forekomst etter høyere totaldoser.

Det skal påpekes at alle tetracykliner må anses å kunne fremkalle tannskader, selv om ikke alle typer er like farlige. Den sannsynlige rekkefølge for økende frekvens av tannskader av en del derivater undersøkt på rotter er som følger: Lavest frekvens er angitt for doksycyklin, deretter kommer metacyklin, oksytetracyklin, klortetracyklin, tetracyklin, demetylklortetracyklin (4). I norsk litteratur er oksytetracyklin tidligere fremhevet som mindre farlig, men det er beskrevet tannskader også med dette derivat her i landet.

Hvilke andre midler kan man så nytte i stedet for tetracykliner hos barn under 8-9 år? Svært ofte kan man vel si at generelt burde penicillin-G eller -V vært forskrevet fremfor tetracyklin, f. eks. ved infeksjoner i respirasjonsveiene. Ved infeksjoner med Gram-negative bakterier er det med vitale indikasjoner i regelen mulig å nytte andre midler, som sulfonamider (cave neonatalt), ampicillin eller et cefalosporin.

Tom Bergan

Litteratur

1. T. norske Lægeforen. 1968, 88, 776.
2. Canad. med. Ass. J. 1970, 103, 351.
3. Med. J. Aust. 1970 (I), 109.
4. Ibid. 1970 (I), 114.
5. Nature (Lond.) 1959, 184, 728.

Under dette motto behandler «Tidsskriftet» emner som er av særlig betydning i den praktiske medisin, fortrinnsvis for de almenpraktiserende leger. Kollegene bør bidra til serien blant annet ved å sende inn meddelelser fra sin egen praksis og foreslå aktuelle emner.

BIVIRKNINGER AV ANTIBIOTIKA

Av TORE MIDTVEDT

T. norske Lægeforen. 1971, 91, 1760-62.

Medisinsk mikrobiologi har vært preget av kampen mot mikrobene. Fra det forrige århundrets mikrobejere og til dagens produsenter og brukere av antibiotika, kjemoterapeutika og desinfeksjonsmidler går det en ubrutt linje, hvis hovedidé er at mikroorganismene stort sett er skadelige og iallfall unyttige organismer som må bekjempes. Vårt forbruk av antimikrobielle midler stiger stadig, det introduseres stadig nye midler, og det brede spektrum — det vil si at midlet virker på mange forskjellige mikrober — blir fremdeles av mange sett på som noe nyttig og fordelaktig.

Det sier seg selv at denne antimikrobielle kampanjen nødvendigvis må ha visse uheldige følger, og det er disse som vi nå skal konsentrere oss om.

Bivirkningene ved bruk av antimikrobielle midler deles gjerne inn i 3 grupper:

1. Toksiske bivirkninger
2. Allergiske bivirkninger
3. Mikrobielle bivirkninger

Ad 1. Sterkt forenklet kan vi si at hele vår bruk av antimikrobielle midler bygger på det prinsipp at de er selektivt toksiske på mikrobene sammenlignet med effekten på våre celler. Denne forskjellen i toksisitet kan være kvalitativ eller kvantitativ. Sulfonamidene påvirker f. eks. inkorporeringen av paraaminobenzoesyre i folinsyremolekylet. Det er bare de mikrobene som må syntetisere sin egen folinsyre, som sulfonamidene kan virke på. Våre celler nyttiggjør seg preformert folinsyre. Det er således en kvalitativ forskjell mellom våre celler og sulfonamidfølsomme mikrober. Trimethoprim virker på dihydrofolatreduktasen, dvs. omdannelsen av dihydrofolat til tetrahydrofolat, som er den biologisk virksomme substansen både hos menneske og mikrobe. Den humane dihydrofolatreduktasen synes å være betraktelig mindre følsom overfor den hemmende effekten av trimetoprim enn tilsvarende enzym hos mikrobene. Her er det således tale om en kvantitativ forskjell mellom menneske og mikrobe.

I tabell 1 er anført noen toksiske bivirkninger av en del antimikrobielle midler registrert i Norge. Rekkefølgen av midlene er tilfeldig valgt og gir således ikke uttrykk for noen rangering i hyppighet. Noen av de anførte bivirkningene forekommer meget sjelden, og for andre er årsakssammenhengen fremdeles omdiskutert.

Tabell 1 er på ingen måte fullstendig, men gir likevel et godt bilde av at toksiske effekter av våre antibakterielle midler ikke er noen sjeldne egenskaper hos disse. Når vi likevel registrerer slike effekter relativt sjelden, skyldes det ofte et samspill av lykkelige omstendigheter. Dels varer de fleste antimikrobielle behandlingssituasjoner relativt kort tid, slik at de toksiske effektene ikke får tid til å manifestere seg, og dels er det et tilstrekkelig stort sprang mellom effekt på mikrobe og toksisk effekt på menneske, slik at vi kan bruke tilstrekkelig små doser for å unngå toksiske effekter. Ved all bruk av antibiotika er det viktig å huske på at farene for toksiske bivirkninger stiger ved nedsatt funksjon i omdannelse- og utskillelsesorganer, det vil i de fleste tilfelle si sykdommer i lever og nyre. I noen få tilfelle kan farene for toksiske bivirkninger nedsettes ved samtidig anvendelse av flere nærbeslektede derivater, som f. eks. sulfonamider, men i de aller fleste tilfelle gjelder regelen at bruk av nærbeslektede stoffer gir en additiv øking av toksiske bivirkninger.

Så godt som alle bivirkningene nevnt i tabell 1 er av akutt eller subakutt karakter. Vi vet for tiden meget lite om kroniske bivirkninger av våre antibiotika. Vi vet at f. eks. tetracykliner kan lagres i organismen og kan gi livslang skade av f. eks. tannvev. Generelt er det å vente at midler som lagres i organismen, vil vise seg å ha en viss kronisk toksisitet. I så måte representerer f. eks. økt lipidløselighet sannsynligvis intet fremskritt.

Ad 2. Det er få eller ingen unntak fra regelen som sier at alle våre antimikrobielle midler kan gi allergiske reaksjoner. Mest utbredt, kjent og fryktet er penicillinallergien. For denne som de andre allergiene gjelder at frekvensen av allergikere i en befolkning vil være avhengig av hvor mange som tidligere er blitt eksponert for midlet. I USA, hvor penicillin i sin barn-dom ble brukt meget ukritisk, blant annet som tilsats til tyggegummi, tannpasta o.l., regner man i visse befolkningsgrupper med opp til 15 % penicillinallergikere. Det er for øvrig vanskelig å få noen sikre tall for hvor ofte en penicillinterapi vil føre til utvikling av allergi. Tall fra 0,5-5 % gir en viss pekepinn om størrelsesordenen.

Når det gjelder penicillinallergi, er det viktig å huske på at en pasient som har reagert på et penicillinderivat, vanligvis også vil reagere på andre penicillinderivater. Det samme gjør seg også gjeldende innen andre grupper av antibiotika. En pasient som har reagert på et tetracyklinderivat, vil vanligvis reagere på alle tetracykliner, en pasient som reagerer på et aminoglykosid, f. eks. streptomycin, vil ofte reagere på nærbeslektede

Tabell 1

Oversikt over noen toksiske bivirkninger ved bruk av antimikrobielle midler. Listen er ufullstendig, og rekkefølgen av midlene tilfeldig¹

Bivirkning	Middel ²
<i>Neurotoksisitet:</i>	
VIII. hjernenerve:	ST, kanamycin, gentamycin, NEO.
V. hjernenerve:	ST, KLO, POL, isoniazid, cykloserin.
Polyneuritt:	POL, SU, nitrofurantoin, isoniazid, cykloserin.
Psykiske forstyrrelser:	PAS, nalidixin, cykloserin, isoniazid.
Forstyrrelser i sentralnervesystemet:	CE, KLO, TE, POL, SU, ST, cykloserin, isoniazid, NEO, griseofulvin, amfotericin B, penicilliner.
Neuromuskulært blokk:	NEO, POL, ST, kanamycin.
Intraspinal toksisitet:	CE, KLO, TE, ST, penicilliner.
Nefrotoksitet:	CE, NEO, POL, ST, SU, TE, kanamycin, gentamycin, bacitracin, amfotericin B, vancomycin, griseofulvin, visse penicilliner (4).
<i>Hepatotoksitet:</i>	
Hepatocellulær ikterus:	ST, SU, TE, griseofulvin, novobiocin, amfotericin B, rifamycin, visse erytromycin-estre.
Hemolytisk ikterus:	SU, PAS, med flere.
Cholestatisk ikterus:	SU, PAS, novobiocin, nitrofurantoin, med flere.
<i>Lokal skade:</i>	
Tromboflebitt ved intravenøs bruk:	SU, TE, vancomycin, med flere.
Smerter ved intramuskulær bruk:	CE, POL, SU, TE, erytromycin.
<i>Gastrointestinale:</i>	
	Kvalme, brekninger, diaré osv. kan forekomme ved bruk av alle antimikrobielle midler, særlig ved peroral bruk. Gjerne flersidig mekanisme (toksisk/allergisk/mikrobiell).
<i>Antithyroidal effekt:</i>	PAS, SU.
<i>Fototoksiske/</i>	
<i>allergiske:</i>	SU, TE, nalidixin, griseofulvin.
<i>Hemopatier — både toksiske og allergiske momenter</i>	
1. Hypoplastisk anemi:	KLO, SU, isoniazid, amfotericin B.
2. Hemolytisk anemi:	KLO, PAS, SU, ST, penicilliner.
3. Methemoglobulinemi:	PAS, SU, nitrofurantoin, isoniazid.
4. Enzymopenisk hemolytisk anemi:	KLO, PAS, SU, nitrofurantoin.
5. Aplastisk anemi:	KLO, PAS, SU, ST, isoniazid.
6. Levkopeni-agranulocytose:	CE, KLO, PAS, SU, cykloserin, lincomycin, griseofulvin, novobiocin.
7. <i>Purpura:</i>	
a. trombopenisk:	KLO, PAS, SU, rifampicin.
b. vaskulær:	SU, TE, isoniazid.
c. koagulopatisk:	KLO, PAS, ST, TE.
8. Porfyrinuri:	SU, griseofulvin.

¹ Inndelingen til Walter og Heilmeyer (Antibiotika-Fibel, 1969) er lagt til grunn for oversikten

² Forkortelser: CE = cefalosporiner, KLO = kloramfenikol, NEO = neomycin, PAS = paraaminosalicylsyre, POL = polymyxiner, ST = streptomycin, SU = sulfonamider, TE = tetracykliner.

midler som dihydrostreptomycin og kanamycin. I visse tilfelle foreligger det også en viss grad av kryssallergi mellom grupper av antibiotika. En penicillinallergi vil i noen tilfelle reagere på cefalosporinderivater og vice versa.

Det sier seg selv at de mest uttalte allergiske reaksjonene kommer etter parenteral antibiotikaterapi, men det forhindrer ikke at det kan forekomme meget alvorlige reaksjoner, f. eks. anafylaktiske sjokk, ved peroral bruk. De allergiske reaksjonene viser, som vanlig, en meget variert symptomatologi. Mest fryktet er naturlig nok de anafylaktiske sjokkreaksjonene. Penicillin er overlegent den hyppigste medikamentelle årsaken til anafylaktiske sjokk. I et materiale som omfatter 809 tilfelle av slike sjokk, var således 796 forårsaket av penicillin.

Ad 3. De mikrobiologiske bivirkningene ved bruk av antibiotika vil spille en stadig større rolle. Vi har altfor lenge vært av den oppfatning at vi kunne legge pasientene trygt og godt under en «antibiotikaparaply». Skulle dette kunne ha latt seg gjennomføre, måtte vi ha hatt et antibiotikum som bare påvirket alle farlige mikrober og som lot de ufarlige være uforstyrret tilbake. Men dessverre, et slikt «magicomycin» er ennå ikke laget, og det vil heller ikke kunne lages. Dette skyldes at vi på vår hud og våre slimhinner har en normalflora, eller kan hende bedre uttrykt — en fysiologisk flora. Denne fysiologiske floraen omfatter også en lang rekke potensielt patogene mikrober, men den er under normale forhold i balanse med seg selv og med verten. Det foreligger med andre ord et biologisk likevektsystem, et økologisk system eller økosystem, som det også kalles.

Det som skjer når vi bruker antibiotika, er at vi kan få:

1. Seleksjon av resistente mikrober
2. Floraskifte i normalfloraen
3. Utryddelse av den fysiologiske aktive delen av normalfloraen

Det er vel kjent at mikroorganismene kan utvikle resistens. Dette kan foregå på flere forskjellige måter; antibiotikaresistens kan overføres osv. Uansett måte som resistens utvikles på, vil det alltid ved bruk av antibiotika foreligge risiko for at de mikrobene som eksponeres, blir resistente. I den forbindelse er det av underordnet betydning om det er en aktuell sykdomsfremkallende mikrobe som utvikler resistens, eller det er en mikrobe i normalfloraen. Fortsetter vi med å gi antibiotika, vil det være økende sjanser for at nettopp de resistente mikrobene overlever og blir den dominerende delen av normalfloraen. I et avgrenset miljø, f. eks. sykehus, pleiehjem osv., hvor vi til stadighet utsetter den tilstedeværende flora for den samme påvirkningen, vil dette seleksjonspresset som vi legger på mikrobe-populasjonen kunne bli så stort at de resistente mikrobene etter hvert blir helt dominerende. I det lange løp vil det ikke bare være pasienter under antibiotikaterapi som får slike mikrober, men også andre, f. eks. betjenningen kan bli bærere. Kort og godt — i det lange løp kan vi selv være med på å legge forholdene godt til rette for en øking av antallet av resistente mikrober.

gjørne fulgt av et økt antall med nosokomiale infeksjoner. At dette er noe langt mer enn en teoretisk mulighet, viser erfaringen med sørgelig tydelighet. Nosokomiale infeksjoner er ingen sjeldenheter.

Betydningen av et skifte, oftest en reduksjon, i normalfloraen kan best illustreres med noen dyreeksperimentelle data. Vi kan gi antibiotika til konvensjonelle rotter og følge effekten på tarmfloraen. Dersom vi gjør en rekke slike forsøk med forskjellige antibiotika, får vi som regel frem følgende: jo større doser vi gir og jo bredere spektrum det gitte middel har, desto større tendens vil det være til en «forenkling» av tarmfloraen. Etter hvert vil denne gjerne bli dominert av sopp, hovedsakelig *Candida albicans*. Denne mikroben finnes normalt i intestinalfloraen hos rotte uten å fremkalle sykdom. Når den blir den dominerende delen av denne floraen, forandrer den egenskaper, den invaderer tarmveggen, og rotten vil dø i sopp-sepsis. Tilsvarende erfaringer kan vi gjøre dersom vi monoinfektører en bakteriefri rotte med *Candida albicans*.

Den konvensjonelle rotte kan helbredes dersom antibiotika blir seponert i tide, og den monokontaminerte kan helbredes dersom den blir «konvensjonalisert», dvs. gitt en oppslemming med fæces fra konvensjonelle rotter. I begge tilfelle vil det etablere seg en normal tarmflora som vil undertrykke soppen.

En pasient som får et antibiotikum, vil kunne få et mikrobiologisk «tomrom» i sin normalflora. I dette tomrommet vil det kunne vokse opp resistente mikrober med infeksjon til følge. Slike infeksjoner sees særlig ved bruk av bredspektrede antibiotika og ved bruk av store doser. Flere tilstander er klinisk velkjente, som stafylokokkenteritt, *Candida*-sepsis o.l. Det er slike bivirkninger som gjør at man bør arbeide for å komme bort fra «den brede veien».

Betydningen av utryddelse av den fysiologisk aktive delen av vår normalflora vet vi i dag lite om. Dersom vi konsentrerer oss om tarmfloraen, vet vi at de intesti-

nale mikrobene er av betydning for tarmens motorikk, for inaktivering av tarmenzymene, de influerer på kolesterol, gallesyre-, bilirubin-, mineral-, vitamin- og aminosyremetabolismen. I de få tilfellene hvor vi har noen større kunnskaper, synes effekten på disse fysiologiske funksjonene å være knyttet til små grupper av bakterier. Vi vet i dag lite eller intet om hva som skjer med disse fysiologisk aktive mikrobene når vi gir antibiotika. Vi vet ikke om de blir utryddet, og når og hvorledes de eventuelt etablerer seg igjen, vi vet lite om betydningen av bortfallet for pasienten osv. Men det at vi vet at mikroorganismene kan influere på så mange fysiologiske funksjoner, maner til forsiktighet med bruken av midler som påvirker disse organismene.

For å summere: bruken av antibiotika innebærer alltid fare for mikrobielle bivirkninger. Vi kan ganske enkelt få for mange sinte bakterier eller for få snille og nyttige. Vår bruk av slike midler kan oppfattes som en forurensning i mikrobe-miljøet. Som enhver annen forurensning representerer den en trusel mot den økologiske balansen og mot vår trivsel og velvære. I det lange løp er det nok de mikrobiologiske bivirkningene som representerer det største «drawback» ved de antimikrobielle midlene.

Et naturlig spørsmål vil være: hva kan vi gjøre for å unngå bivirkningene? Svaret er ikke at vi skal slutte å bruke antibiotika; de representerer tross alt det største terapeutiske fremskritt i medisins historie. Svaret er ganske enkelt at vi i hvert enkelt tilfelle skal skjerpe vår indikasjonsstilling, vi skal overbevise oss om at det foreligger en infeksjonssykdom, og vi skal ta sykdommens prognose og pasientens tilstand med i vurderingen før vi forordner antibiotika. Med en kritisk innstilling til bruken av disse midlene vil vi lengst kunne bevare midlenes mange gode egenskaper og også bevare oss selv fra alvorlige bivirkninger.

Forfatterens adresse: Rikshospitalet, Oslo 1

Bokanmeldelse

Vinkelman, J. E. & Chrone, R. A.: *Perspectives in Ophthalmology*. Vol. II. 214 s., tab., ill. Excerpta Medica, Amsterdam 1970. Pris: \$ 50.—. Anmeldt av Jan Ytteborg.

Boken er en samling av de foredrag som ble holdt ved etterutdannelseskursus for oftalmologer arrangert av Det Nederlandske Oftalmologiske Selskap i Amsterdam 1969. Det er to hovedemner – først om genetikk og oftalmologi og dernest om strabismeproblemer.

De fleste av de i alt 23 foredrag er av høy standard. De innledes med en god oversikt over de arvelige corneale dystrofier som inndeles i kongenitte, ikke-kongenitte progressive og dystrofier ved systemiske sykdommer. De ikke-kongenitte progressive inndeles etter arvelighetsmønster, klinisk utseende og forløp og det histopatologiske og histokjemiske bilde.

I et annet arbeid gjennomgås okulære patologiske forandringer ved autosomale trisomisyndromer. Medfødte stoffskifteforstyrrelser er diskutert i arbeider om homocystinuri og hypo- og a-lipoproteinemi.

Deutman skriver om arvelige dystrofiske forandringer i sentrale del av retina og chorioidea. Han inndeler dem etter hvilket vevslag de antas primært å angripe og beskriver ikke mindre enn 12 typer. Fluorescein-angiografi er en verdifull metode til å skjelne disse lidelser fra hverandre.

Av andre arbeider kan nevnes et om infantil opticusatrofi og et om arvegangen ved Webers atrofi.

I strabismeavsnittet vies amblyopiproblemet størst oppmerksomhet. Van Balen og Hagedoorn diskuterer i 2 interessante arbeider mest teoretiske aspekter. Skuffelsen over resultatene av pleoptikkbehandling skinner tydelig gjennom i flere artikler. Okklusjonsbehandlingen er det avgjørende. Den innledende tildekking av det amblyope øyet ser ut til å være forlatt av de fleste. Okklusjonsamblyopien er gjenstand for omtale i et eget arbeid.

Det er en interessant artikkel om forier. For øvrig kan nevnes bidrag om skuffelser og gleder ved ortoptisk behandling og operativ teknikk.

Boken byr på meget av interesse for alle oftalmologer.

en proliferativ eller reparativ fase, som begynner få timer etter at skaden oppsto, men som ikke dominerer før etter 16–24 timer. De cellulære forandringer som skjer ved vevstraume, er tidligere beskrevet i «Tidskriftet» (5) og skal ikke gjentas her. Ødemutviklingen, som starter få minutter etter at skaden er oppstått, og som varer i opptil 2–3 døgn, selv ved moderate traumer, er meget vesentlig. Den er medvirkende til den hevelse som opptrer, og kan bre seg langt utenfor selve skadestedet med fare for adhesionsdannelse mellom sener, muskler og bånd. Den antiinflammatoriske behandling har derfor som mål å redusere ødemutviklingen. Behandlingen bør imidlertid ikke hemme den proliferative eller anabole fase med dennes celleproliferasjon og proteinsyntese.

Man har i mange år hatt flere gode antiinflammatoriske midler, og antiflogistika er et verdifullt supplement til disse. De «gamle» antiinflammatoriske behandlingsmåter, som noe ufortjent har kommet i bakgrunnen i vår antiflogistika-æra, bør imidlertid fortsatt være dem man først anvender. Spesielt innen idrettsskade-litteraturen poengteres det at ved akutte bløddelsskader kan terapien symboliseres ved huskeregelen «ICE» (6).

I = Nedkjøling (is, som nedkjøler vevet, demper hyperemien, nedsetter den sekundære vevsskaden og reduserer smerten.

C = Kompresjonsbandasje, som demper blødningen, motvirker ødemutviklingen og som hevdes å hindre ødemets organisering.

E = Elevasjon, som reduserer vevstrykket, hemmer blødningen og ødemet.

Virkningsmekanismen ved antiflogistika er i det vesentlige ukjent når det gjelder de cellulære forandringer, selv om en rekke effekter er påvist (7).

Klinisk har preparatene en ødemreducerende effekt og derigjennom også en analgetisk virkning. Enkelte preparater angis også å ha en sentral analgetisk effekt.

Felles for de antiinflammatoriske midler er at de må brukes i den destruktive fasen, om de skal ha effekt. Behandling som er begynt senere enn 2. døgn ved en bløddelsskade, kan man ikke vente noen virkning av. Antiinflammatorisk behandling er ikke indisert når den proliferative eller reparative fasen dominerer bildet. Antiflogistisk terapi ved en bløddelsskade bør således ikke vare lenger enn 3–4 dager.

Det er videre verd å merke seg at de fleste forfattere som rapporterer gunstig effekt av antiflogistika ved bløddelsskader, ikke bruker det som eneste middel, men som et supplement til den antiinflammatoriske behandling som er nevnt foran.

Dette er i tråd med erfaring fra behandling av akutte traumatiske bløddelsskader innen idretten. Jo hurtigere man starter med den antiinflammatoriske behandling, desto bedre effekt oppnås og desto mindre bruk har man for antiflogistika som adjuvans. *Det man vinner i minutter ved rask behandling (førstehjelp), vinner man siden igjen i form av dagers forkortet rekonvalesens.* Spesielt for idrettsskader er at idrettsutøveren når skaden er tilhelet, igjen utsetter seg for situasjoner og belastninger som er identiske med dem

som førte til skaden. Sjansen for fornyet skade er derfor større enn hos andre pasienter, og en opptrening til full muskulær styrke, bevegelighet, koordinasjon etc. før uinnskrenket aktivitet gjenopptas, er viktig. Forholdet tilsier ytterligere forsiktighet med antiflogistika ved idrettsskader. Idrettsutøveren vil sannsynligvis pådra seg skader i fremtiden, der antiflogistisk behandling igjen er indisert. Dette øker sjansen for bivirkninger. Selv om alvorlige bivirkninger ved behandling med antiflogistika er sjeldne, hjelper det ikke den pasient som rammes av dem.

Konklusjon

Ved traumatiske bløddelsskader er en meget rask antiinflammatorisk behandling viktig. I tillegg må det vurderes om skaden er så alvorlig at antiflogistika er indisert. Midlet må brukes raskt, i adekvate doser, og bare så lenge tilstanden tilsier det.

Antiflogistika brukt som eneste middel vil neppe svare til forventningene, spesielt om behandlingen starter senere enn 2. døgn.

Svein Nilsson

Litteratur

1. T. norske Lægeforen. 1970, 90, 1661–1662.
2. Nilsson, S. et al.: Skader blant norske fotballspillere. In press.
3. Sanitetsnytt 1970, 2, 1–10.
4. Benemark, S.: Inflammationen inom kirurgin. Symposium Göteborg 1966. A. Lindgren & Söners AB, Göteborg 1967.
5. T. norske Lægeforen. 1969, 89, 1034–1036.
6. Tricket, P. C.: Athletic Injuries. Meredith Publishing Comp. New York 1965.
7. Rechenberg, H. K.: Butazolidin. Phenylbutazon. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1961.

Har antibiotika noen plass i behandlingen av kikhoste?

I en leder i *British Medical Journal* (1) har man tatt opp spørsmålet om antibiotika og kikhoste.

Når diagnosen blir stilt, vil det som regel allerede være oppstått visse skader i lungevevet, og det er tvilsomt om man vil få noen effekt av antibiotika under slike forhold, selv om det er vist at *Bordetella pertussis* er følsom *in vitro*.

Det refereres kliniske rapporter hvor man ikke har sett noen signifikant effekt av antibiotika (oksytetracyklin, ampicillin, erytromycin, kloramfenikol) gitt i det paroksysmatiske stadium, og heller ingen dramatisk virkning i tidligere stadier.

Som profylakse i et par truede familier så det ut til at man hadde nytte av erytromycin, noe som viser at antibiotika-behandling kan være av verdi under meget bestemte betingelser. Man anbefales likevel å betenke seg vel før man i det hele tatt tyr til antibiotika som profylakse mot noen infeksjon, med tanke på bivirkninger og resistensutvikling.

Hvilken behandling skal man da gi et barn som er rammet av kikhoste, spørres det til slutt, og det anføres at det ikke finnes noen spesifikke midler. Det dreier seg ikke om spasmer i glatt muskulatur, så spasmolytika

har ingen hensikt. Sedativa, som fenemal, kan redusere antall spasmer, men det kan være vanskelig å finne en dosering som gir denne effekt uten at barnet blir apatisk og vanskelig å få til å spise. (Muligheten for dette burde være bedre med den rette dosen med diazepam.) Behandlingen består nesten utelukkende i god pleie, men hospitalisering kan ikke gjøre meget for barnet (kanskje mer for moren).

Det viktigste er vaksinerings med en pålitelig vaksine.

Litteratur

A. R.

1. Brit. med. J. 1971 (II), 619-620.

Ikke sulfonylurea til gravide diabetikere

Orale antidiabetika av typen sulfonylurea passerer placenta. I blod fra nyfødte barn av diabetiske mødre som behandles med disse midler, kan man således finne en konsentrasjon som svarer til den terapeutisk effektive hos voksne (1). Det er derfor ikke uventet at det hos disse barn kan opptre neonatal hypoglykemi. Denne komplikasjon er velkjent også dersom moren er under insulinbehandling, men i slike tilfelle er den kortvarig. Som understreket av K e m b a l l og medarbeidere (1) er imidlertid den hypoglykemi man ser hos barna etter behandling av moren med acetoheksamid eller klorpropamid, meget langvarig og kan kreve behandling i dagevis. Av hensyn til slike alvorlige bivirkninger hos barnet fraråder forfatterne å gi sulfonylurea-preparater til gravide kvinner.

Det er i denne forbindelse interessant at de fant temmelig sikre tegn på økt seruminsulin under hypoglykemi hos barna, videre økt urinutskillelse av insulin, høyt insulinvar på intravenøs glukosetilførsel og meget rask glukoseomsetning, alt sammen tegn på hyperaktive betaceller. Ved seksjon hos ett av barna ble en betacellehypertrofi sannsynliggjort. Egne undersøkelser (2) har vist at mekanismen ved klorpropamidindusert hypoglykemi hos eldre diabetikere neppe er via økt insulinsekresjon, idet vi ikke fant økt glukoseomsetning og heller ikke økt seruminsulin. Det er mulig at det normale fosters betaceller lettere reagerer med vekst og økt sekresjonskapasitet enn tilfellet er hos aldersdiabetikere. Man kan faktisk si at de nyfødte i denne henseende oppfører seg mer i overensstemmelse med de normale forsøksdyr, der det gjentatte ganger er demonstrert en morfologisk effekt på betacellene etter noen ukers påvirkning av sulfonylurea.

Harald Frey

Litteratur

1. Arch. Dis. Childh. 1970, 45, 696-701.
2. Diabetes 1970, 19, 930-937.

Neo-Mercazole og graviditet

Fra en kollega har vi fått forespørsel om man kan bruke Neo-Mercazole (karbimazol) hos en pasient med thyreotoksikose under graviditet. I *Felleskatalogen* var graviditet og diegiving oppført som kontraindikasjon.

Spørsmålet er forelagt vår konsulent, dr. med. H a r a l d F r e y, som svarer:

«Teksten i *Felleskatalogen* er helt villedende. Medi-

kamentet kan meget godt brukes under graviditet, men forutsetningen er at dosene er små, dvs. under 10-15 mg/dag. Teoretisk er det bedre å bruke propylthiouracil (Tabl. propylthiouracili 0,1 g), da det visstnok vanskeligere går over i placenta, men også da må dosene være moderate, under 200-300 mg/dag. Faren er jo at barnet får struma, evt. hypothyreose. Enkelte foretrekker å gi større doser av thyreostatika og så supplere med thyroxin med tanke på barnet, men det skulle ikke være nødvendig så lenge dosene holdes innenfor de nevnte grenser. Under diegiving inneholder nok melken litt, men at det skulle bli struma hos barnet av den grunn, hender sikkert uhyre sjelden, og dessuten har man jo da hele tiden muligheten for å palpere barnets hals.

Jeg synes teksten i *Felleskatalogen* er uheldig, fordi jeg mener det er en større fare for den thyreotoksiske gravide å risikere å få stoppet sin medikasjon med risiko for oppblussen av thyreotoksikosen, enn å fortsette med medikamentet. Jeg foreslår derfor at man skriver noe slikt som: kan også brukes i graviditeten og under diegiving hvis dosene er små.»

Vi har tatt kontakt med firmaet, British Shering, som opplyser at teksten for Neo-Mercazole i *Felleskatalogen* vil bli rettet til: «I graviditeten bør doseringen være lavest mulig, og det tilrådes at barnet ikke får morsmelk.»

Vi viser også til F r e y s tidligere omtale av medikamentell behandling av thyreotoksikose i «Terapispalten» (1).

Litteratur

1. T. norske Lægeforen. 1970, 90, 1102-1103.

Oxifenisatin igjen

Avførende middel som årsak til leverskade

Muligheten for en slik komplikasjon av et av de eldste og mest brukte avførende midler har tidligere vært omtalt i «Terapispalten» (1) på grunnlag av en artikkel i *JAMA* med påfølgende leder.

Det preparat som var brukt, inneholdt imidlertid også dioctyl natrium sulfosuccinat som «wetting agent». Undertegnede anførte i den forbindelse at det forelå undersøkelser som kunne tyde på at et slikt middel kunne øke absorpsjonen av midler som ellers ville ha vanskelig for å passere tarmmucosa (2). Som et motargument mot dette publiserte de amerikanske forfattere ytterligere en del lignende kasus, blant annet en pasient som hadde brukt et middel som bare inneholdt oxifenisatin (3).

Senere ble det imidlertid fremholdt at dioctyl natrium sulfosuccinat tydeligvis hadde en utpreget evne til å øke toksisiteten av en annen avførende substans av antrakinontypen (4).

Fra Skottland (5) er det nå igjen publisert et meget vel undersøkt tilfelle av en hepatittlignende tilstand med kraftig icterus og betydelig forhøyde transaminaseverdier hos en pasient som i ett år hadde benyttet 4-6 mg oxifenisatin daglig. (Asitin «Nyco» og Tabl. acetfenolisatini Ph. Nord. inneholder 5 mg pr. tablett, og bruks-

Belfrage (3) anfører at fenylbutazon og oksyfenbutazon hyppigere gir bivirkninger hos kvinner, særlig i litt høyere aldersgrupper. Dette gjelder også bivirkninger av langt alvorligere karakter enn de her refererte. Begge de refererte tilfelle var kvinner over 50 år. Evenstad (7) ga oksyfenbutazon til en 64 år gammel kvinne med overfladisk tromboflebitt. Pasienten fikk etter 4 døgn hevelse av alle store spyttkjertler, en hevelse som gikk langsomt tilbake i løpet av 14 dager. Også dette kasus er ganske karakteristisk, og man merker seg at det igjen dreier seg om en postmenopausal kvinne.

Man vil tro at det er grunn til å vise ekstra varsomhet med fenylbutazon og oksyfenbutazon hos litt eldre kvinner, særlig hvis det på forhånd har vært tendens til allergi. Et slikt syn finner man også støtte for i litteraturen (3).

Forfatteren vil takke dr. Emilie B. Knutsen, Hauge, for elskverdig hjelp i etterkontrollen av kasus 1.

Litteratur

- Anderson, W. A. D.: Pathology. 5th ed. The C. V. Mosby Company, St. Louis 1966, 825-828.
- Banks, P.: Hypersensitivity and drug reactions involving the parotid gland. Brit. J. oral Surg. 1967, 5, 60-67.
- Belfrage, S.: Tanderil-komplikationer. Svenska Läkarsällskapets sektion för akuta infektionssjukdomar, 26. mai 1965. Nord. Med. 1966, 75, 169-170.
- Borsanyi, S. J.: Chronic asymptomatic enlargement of the parotid glands. Ann. Otol. 1962, 71, 857-867.
- Byron, C. S. & Orenstein, H. B.: Clinical evaluation of phenylbutazone (Butazolidin), a new antiarthritic agent. N. Y. State J. Med. 1953, 53, 676-680.
- Cohen, L. & Banks, P.: Salivary gland enlargement and phenylbutazone. Brit. med. J. 1966 (I), 1420.
- Evenstad, E.: Personlig meddelelse. 1969.
- Goldstein, G.: Sarcoid reaction associated with phenylbutazone hypersensitivity. Ann. intern. Med. 1963, 59, 97-100.
- Gross, L.: Oxyphenbutazone-induced parotitis. Ibid. 1969, 70, 1229-1230.
- Krasznai, G. & Szegedi, Gy.: Geschwulstartige Phenylbutazon-Lymphadenopathie. Frankfurt. Z. Path. 1967, 77, 313-316.
- Leonard, J. C.: Toxic effects of phenylbutazone. Brit. med. J. 1953 (I), 1311-1313.
- Loxton, G. E., Le Vay, D. & Wilson, P.: Butazolidine. Lancet 1952 (II), 682.
- Løkkegård, H.: Uspecifik parotitis forårsaget af fenylbutazon. Ugeskr. Læg. 1965, 127, 259-260.
- Moehlig, R. C.: Parotid gland swelling due to methimazole. J. Amer. med. Ass. 1969, 209, 1224.
- Morel, F.: Cyclic adenosine monophosphate, intracellular mediator of the action of numerous hormones. Triangle 1969, 9, 119-126.
- Mosbech, J. & Kristensen, H. P. Ø.: Chronic sialoadenitis caused by autoimmunization. Acta med. scand. 1960, 168, 147-150.
- Nidus, B. D., Field, M. & Rammelkamp, jr. C. H.: Salivary gland enlargement caused by sulfoxazole. Ann. intern. Med. 1965, 63, 663-665.
- Norell, Elisabet: Kan Tanderil-behandling ge struma? Läkartidn. 1967, 64, 3480-3482.
- Pearson, R. S. B.: Recurrent swellings of the parotid gland. Gut 1961, 2, 210-217.
- Plunkett, T. G., Haslock, D. I. & Golding, J. R.: Lymphadenopathy after phenylbutazone. Lancet 1967 (I), 448-449.
- Rogers, R. D.: Salivary gland enlargement and phenylbutazone. Brit. med. J. 1966 (II), 113.
- Schneyer, Charlotte A.: Salivary gland changes after isoproterenol-induced enlargement. Amer. J. Physiol. 1962, 203, 232-236.
- Simpson, R. W.: Salivary gland enlargement and phenylbutazone. Brit. med. J. 1966 (II), 113.
- Sperling, I. L.: Adverse reactions with long-term use of phenylbutazone and oxyphenbutazone. Lancet 1969 (II), 535-537.
- Ström, J.: Akuta infektionssjukdomar, 3. utg. Gleerup, Lund 1966, 112.
- Ståhl, R.: Parotit vid Tanderil-behandling. Svenska läkarsällskapets sektion för akuta infektionssjukdomar, 26. mai 1965. Nord. Med. 1966, 75, 170.
- Wells, H.: Salivary gland enlargement in rats after administration of theophylline. Amer. J. Physiol. 1967, 212, 1293-1296.
- Worthington, J. J.: Parotid enlargement bilaterally in a patient on thioridazine. Amer. J. Psychiat. 1965, 121, 813-814.

Bokanmeldelser

Sumner, A. T. & Sumner, B. E. H.: A Laboratory Manual of Microtechnique and Histochemistry. 93 s., tab., ill. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh 1969. Pris: Sh. 20/-. — Anmeldt av S. D. Schultz.

Boken er ment som en introduksjon i moderne mikroteknikker innenfor rammen av lysmikroskopet. Den er beregnet på studenter, på dem som trenger en kort veiledning i histologi/histokjemi, samt på laboratorieteknikere.

Boken er delt i 3 større avsnitt:

- Bruk av lysmikroskopet
- Metoder for osberavsjon av vev *in vivo*
- Teknikker for studier av vev *in vitro*

Forfatterne går rett på sak, og et kort og konsist teoretisk grunnlag er gitt for de forskjellige metoder. Når det gjelder metoder og teknikker, er disse usedvanlig klart og konsist beskrevet. Dette gjelder f. eks. fiksasjonsmidler, fargeløsninger, bufferløsninger etc. De forskjellige «oppskrifter» er antegnet slik at man ikke behøver spesielle kjemiske kunnskaper for å følge dem.

På sitt plan og for sitt formål er boken anbefalelsesverdig.

Greuer, W.: Taschenbuch der Antibiotika-Therapie. 200 s., ill., tab. Urban & Schwarzenberg, München — Berlin — Wien 1970. Pris: DM 9,80. — Anmeldt av Johs. Bøe.

For tre år siden skrev jeg en anmeldelse av denne bok og sluttet med å si at det var vanskelig å skjønne at den praktiserende lege kunne ha noen nytte av boken.

Nå er den kommet i ny utgave og med en annen tittel, men jeg synes ikke boken er blitt noe bedre for det. Det er samlet en mengde fakta i boken. Men som i forrige utgave står viktig og uviktig med samme vekt. Det er uråd for anmelderen å skjønne hvordan den ikke-sakkyndige skal kunne skille klinten fra hveten. Og det synes å være rikelig med ugress. En ukritisk anvendelse av antibiotika ved en rekke sykdommer er etter min mening det verste. Hvorfor man skal bruke kloramfenikol øyeblikkelig ved enhver tromboflebitt er uforståelig, at man skal fortsette med det i 6-10 dager likeså.

Anmelderen er heller ikke enig i at man bør gi penicillin i store doser i 10-30 dager som infeksjonsprofylakse ved kortikoid-terapi ved hepatitt.

Eksempler som dette kan man finne mange av. Boken kan ikke anbefales.

Redaktør: Ole K. Harlem

Assisterende redaktør: Kaare Solheim

Redaksjonskomité: Alf Brodal, formann, Torgeir Asdahl,
Arnt Jakobsen, Reidar Mathisen, Fredrik Müller og Knut Aas

SYKEHUSINFEKSJONER

Alle kjenner navnene Semmelweis og Lister. De la grunnlaget for all hospitalhygiene. Antisepsis og særlig asepsis tok etter hvert vekk hovedparten av hospitalinfeksjonene, som fra bakteriologiens spede barndom og til langt inn i dette århundre særlig var forårsaket av streptokokker.

Det lille som var igjen av sykehusinfeksjonene – u viktig som de fortonte seg i forhold til de svære landevinninger på infeksjonssykdommenes område – det trodde man å kunne bli kvitt etter hvert som man tok de nye sterktvirkende antibakterielle midler i bruk.

Det håpet er nå svunnet. De anti-infeksiøse midler vi i dag rår over, sulfonamider, andre kjemoterapeutika, antibiotika, potensielle anti-virusmidler osv., har ikke fjernet sykehusinfeksjonene. Kanskje har de økt dem. Med sikkerhet har de gitt sykehusinfeksjonenes epidemiologi nye trekk.

Enkelte store fremskritt i moderne medisin har gitt bedre grobunn for sykehusinfeksjoner, og nyskapingner og forbedringer i vårt sykehusvesen har på utgiftssiden et økende antall slike infeksjoner. De er for lite å regne mot det man har oppnådd. Men i mange situasjoner er de et stort usikkerhetsmoment, i andre situasjoner har de i vesentlig grad redusert det man har oppnådd ved å ta i bruk den mest avanserte medisin, og i en del tilfelle har man midlertidig måttet stenge hele sykehus eller deler av sykehus.

Det er nesten urettferdig mot sykehusene å kalle disse infeksjoner for «sykehusinfeksjoner». For det er nemlig velferdssamfunnets filosofi og velferdssamfunnets ytelser som ligger til grunn: den stadig økende alder av vårt pasientbelegg er velkjent. Al der i seg selv er ingen kontraindikasjon mot inn gripende kirurgi. Alle skal ha sjansen til å komme innom et sykehus hvor håpløs deres lidelse er. Cytostatisk behandling av maligne og semimaligne tilstander gir nedsatt resistens mot infeksjoner. Immunosuppresjon i forbindelse med komplisert kirurgi og anvendelse av komplisert utstyr (respiratorer, hjerte-lungemaskiner, infusjonsterapi) må gi «infeksjon» i nær 100 %, selv om denne heldigvis ikke

så altfor ofte blir klinisk tydelig, og sjeldnere klinisk avgjørende.

Sykehusinfeksjonene er i stadig forandring – også rent mikrobiologisk: streptokokkene som en gang spilte hovedrollen, og som i grunnen all «kirurgisk» hospitalshygiene har vært rettet mot, er ikke så viktige lenger.

I de siste tiår har stafylokokkene vært av størst interesse. De har vist en enestående evne til å motstå menneskenes onde anslag: de har vist seg å kunne bli resistente mot alle antibiotika etter hvert som disse ble tatt i bruk. Den penicillinresistente «hospitalstafylokokk» er nå velkjent. Multiresistente stafylokokker spres mer og mer. Methicillinresistente stafylokokker har ikke vært noe problem hittil hos oss, men de kommer nok, og da blir det virkelig vanskelig.

I den senere tid har de Gram-negative stavene stått i brennpunktet når det gjelder sykehusinfeksjoner. Og de spiller vel i dag kanskje en større rolle: urologiske avdelinger, brannskadeavdelinger, medisinske avdelinger hvor man får både kryssinfeksjon og i økende grad autoinfeksjon hos pasienter under immunosuppressiv behandling osv.

Men heller ikke med dette er det slutt. I dag er kanskje den viktigste sykehusinfeksjon en virusinfeksjon: serumhepatitten, «lang-inkubasjonstid-hepatitt», «M II-hepatitt», «Au/SH» osv. Den er en alvorlig trusel mot dialyseavdelingene, en alvorlig trusel mot pasienter og betjening. Så alvorlig har den vært enkelte steder at man har måttet stenge hele dialyseavsnittet etter stor morbiditet (og mortalitet) blant pasienter, søstre og leger. Foreløpig står vi nokså rådløse her, og vi må tenke oss godt om, tenke over inntekter og utgifter!

Sykehusinfeksjonene kan vi bekjempe, men vi kan ikke få dem vekk, dertil henger de for nøye sammen med vår sykehusoppbygging og vårt velferdssamfunns ytelser for de syke. Infeksjonene vil variere fra sted til sted og fra tid til annen. Deres betydning vil også variere, men de vil alltid være der, på alle avdelinger. Man kan ikke i dag stå opp og si at «noe slikt finnes ikke på min avdeling».

Når det gjelder bekjempelsen, må vi, da det dreier seg om infeksjoner, ha for øynene grunntrekene i den klassiske infeksjonshygiene: smittestoff, smitemåter og smitteveier, smitemottager. Men da det hele foregår i et innviklet sykehusmiljø, kan årsaksforholdene være vanskelige å utrede. Best bekjemper man sykehusinfeksjonene der hvor man har et kontrollapparat som holder øye med dem. Et slikt kontrollapparat i en eller annen form vil måtte komme ved alle større sykehus.

Man vil også måtte ta økende hensyn til sykehusinfeksjonene ved fremtidig sykehusplanlegging.

Johs. Bøe

har sannsynligvis fremtiden for seg, på bakgrunn av det stadige økte tilbud på lysfølsomme komponenter (f. eks. lysemitterende dioder).

Å begrense alle strømmer som kan gå i en måleledning til 10 μ A selv om de kommer i direkte kontakt med 220 volt, kan gjøres ved hjelp av spesielle elektroniske begrensingskretser. Foreløpig representerer slike kretser et teknisk problem, men det er grunn til å regne med at disse problemene kan løses i nær fremtid.

For å hindre at pasienten utsettes for større potensialforskjeller enn 5 mV, bør alle metallflater i en avstand på opp til ca. 3 m fra pasienten jordes til samme punkt. De sammenkoblede metallflatene vil da utgjøre en elektrisk ekvipotensialflate som er ute av stand til å drive farlige strømmer gjennom pasienten.

Ytterligere sikkerhet oppnås dersom alle stikkontakter som benyttes til samme pasient skilles fra matestrømmen med isolasjonstransformator. Eventuell overledning fra en strømpol til jord vil da ikke kunne forårsake større strøm enn den lekkstrømmen som isolasjonstransformatoren lar slippe igjennom. Ved enkelte sykehus har man endatil gått så langt som til å installere varslingsapparater som gir alarm, dersom det begynner å gå strøm mellom en av de to fasene og jord. Et slikt sikkerhetstiltak svikter imidlertid dersom jordledningene blir brutt, så det eneste tiltak som i bunn og grunn sikrer et tilfredsstillende sikkerhetsnivå er en hyppig inspeksjon av jordledningene.

Sikkerhetsregler for intensivavdelinger

I *Hewlett-Packard Journal* for mars 1970 er det satt opp ni leveregler for dem som har ansvar for pasientsikkerheten ved avdelingen. Selv om de er beregnet for amerikanske forhold, er de også vel verd å følge for en nordmann.

1. Bruk kun elektrisk apparatur som er utstyrt med jordledning.
2. Koble all elektrisk apparatur innen 3 meter fra en pasient til samme gruppe stikkontakter. Jordterminalen på disse stikkontaktene kobles sammen med tykk kobbertråd.

len på disse stikkontaktene kobles sammen med tykk kobbertråd.

3. Sørg for at alle stikkontaktgrupper er skilt fra lysnettet med isolasjonstransformator. Installer også en overledningsvarsler som trer i funksjon dersom det begynner å gå strøm i jordledningen.
4. Fjern alle stikkontakter som ikke hører til en sikret gruppe.
5. Koble alle metallgjenstander nærmere enn 3 meter fra en pasient sammen med en tykk kobbertråd som deretter kobles til jordskinnen på den aktuelle stikkontaktgruppen.
6. Bruk overvåkingsutstyr med isolert inngang.
7. Inspiser alle elektriske ledninger for tegn på isolasjonsskade. Kontroller at jordpluggen og kabinetttet på all apparatur virkelig er i kontakt.
8. Slå på samtlige apparater som benyttes til samme pasient og mål potensialforskjellen mellom jordterminalen og de metallflater som ligger nærmere enn 3 m fra pasienten. Ingen flate må ha mer enn 5 mV potensialforskjell fra jord.
9. Etabler en rutine for periodisk inspeksjon. Rutinen må inkludere kontroll av jordledninger, inngangsisolasjonen i alle overvåkingsinstrumenter og alle metallgjenstanders potensial i forhold til jord.

Forfatterens adresse: Chr. Michelsens institutt, Avd. for Naturvidenskap og Teknikk, Nygårdsgaten 114, 5000 Bergen

Litteratur

1. Berglund, K.: Procedures to reduce the hazards for dangerous current through the patient at bio-physical measurements (Proceedings of the first Nordic meeting on medical and biological engineering, Helsinki 1970).
2. Bruner, J. M. R.: Hazards of electrical apparatus. *Anesthesiology* 1967, 28, 396-425.
3. Craven, W. F.: Protecting hospitalized patients from electrical hazards. *Hewlett-Packard Journal* 1970, 11-17.
4. Funfstuck, H.: Grounding of patient monitoring systems, *Statham Instruments Medical note* 3.
5. Hewlett-Packard - Application Note No. 719, 39-43.

Bokanmeldelse

Helwig, H.: **Antibiotika-Chemotherapeutika.** Grundlagen - Anwendung - Gefahren. Ein Leitfadens für die Praxis. 219 s., ill., tab. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970. Pris: DM 9,00. - Anmeldt av J. h. s. B. ø. e.

Etter hvert er det blitt mange antibiotika og enda flere spesialitetsnavn. Det blir stadig vanskeligere å holde rede på alle disse, og enda vanskeligere blir det å bruke de riktige antibiotika og kjemoterapeutika på riktig måte.

Det er derfor stadig mange som ønsker en kortfattet, hendig og vederheftig oversikt. Mange har forsøkt å lage en slik liten bok, ofte uten hell, men *denne* boken er vellykket.

Boken er delt i 3 deler, en almen del, en alfabetisk indikasjonliste og en 3. del med beskrivelse av de enkelte antibiotika.

Den første delen, den almene innføring, er svært kort, men konsis, og vil vel greie seg for de fleste. Men når resistensutvikling skal behandles på en liten halv side må det natur-

ligvis bli noe fragmentarisk. Selv da burde man imidlertid vente at når først problemet skulle behandles, burde man vel anno 1970 ha nevnt den (viktige) smittsomme resistens.

Annen del, den alfabetiske indikasjonliste, kunne etter anmelderens mening like godt ha vært sløffet, og man kunne ha skrevet om indikasjonene ved de enkelte infeksjoner i stedet. Hva skal man f. eks. si om indikasjonen for antibiotikabehandling av appendicitt på 4 linjer?

Det er naturligvis enkelte ting man ikke er enig i, som f. eks. at tungt resorberbare sulfonamider er så utmerket ved salmonellainfeksjoner tror vel de færreste på nå.

Ellers er boken vel avbalansert. Avsnittet om penicillinene er som seg hør og bør det største, og det er mest utførlig behandlet. Et omstridt spørsmål som kloramfenikolbehandling er også vel avbalansert, og det gleder en at doseringen for de fleste midler er høy når indikasjonen er god.

Jeg har ikke sett noen *kortfattet* veiledning om antibiotika og kjemoterapeutika som er bedre.

Bokanmeldelser

Haxton, Herbert: *Surgical Techniques*. 212 s., 158 ill. John Wright & Sons Ltd., Bristol 1970. Pris: £2.50. — Anmeldt av K. Solheim.

Forfatteren av denne bok er kirurg med lang erfaring, og han er tydeligvis en rask operatør: cholecystektomi gjøres på 15 minutter, lumbal sympatektomi på 8 minutter, portacavalanastomose på 50 minutter, og antrektomi og vagotomi på 30 minutter, for å anføre noen eksempler. Han har sikkert rett i at det er viktig å kunne operere raskt, og han presiserer at dette naturligvis ikke må skje på bekostning av sikkerheten for pasienten. Bare de som har den manuelle ferdighet, vil kunne bli gode kirurger. Han mener at det er viktig at man oppøver denne ferdighet i sine yngre år, fordi det nytter sjelden når man kommer opp i høyere alder. Dette er sikkert riktig, men iallfall i Norge er det relativt vanskelig å få denne ferdighet i tidlig alder.

For øvrig er boken stimulerende å lese, fordi forfatteren har synspunkter som går på tvers av mange vanlige oppfatninger, f.eks. lar han sine ventrikelopererte pasienter drikke fritt fra dagen etter operasjonen, og argumenterer for dette. Ellers omtaler han en lang rekke inngrep, og det er mange fiffige knep han har hentet frem fra sin store erfaring som aktiv operatør. Boken er lettlest, og godt illustrert. Jeg tror kirurger kan ha nytte og glede av boken.

Müller, M. E., Allgöwer, M. & Willenegger, H.: *Manual of internal fixation*. 297 s., 307 ill. Springer-Verlag, Berlin — Heidelberg — New York 1970. Pris: DM 158,—. Anmeldt av K. Solheim.

Denne bok er den engelske utgave av tysksproglige AO-boken (anmeldt i «Tidsskriftet» nr. 4/1970, 430) som i emnevalg svarer til det som undervises ved de regelmessige AO-kursene i Davos, men som er mer detaljert. Trykk og papir er luksuriøst og bidrar sikkert til den stive pris. Den som foretrekker en AO-veileder på engelsk, kan trygt anbefales denne, dersom AO-metoden brukes på avdelingen — og det bør den jo.

K o r r e s p o n d a n s e r

Nytt ampicillinderivat — pivampicillin (Pondocillin)

Herr Redaktør!

I disse dager er det markedsført et nytt ampicillinderivat — pivampicillin (Pondocillin) — på det norske markedet. Preparatet skiller seg fra ampicillin ved at man får en forbedret absorpsjon fra gastrointestinaltractus, og på forsøkspersoner når man opp i vesentlig høyere blodkonsentrasjoner enn ved bruk av ampicillin.

Kjemisk er pivampicillin en pivaloyksymetyler av ampicillin. Etter absorpsjonen vil det først skje en hydrolyse med dannelse av pivalinsyre og en hydroksymetyler av ampicillin, og sistnevnte vil deretter hurtig omdannes til formaldehyd og ampicillin. Et gram pivampicillin vil føre til dannelse av 60 mg formaldehyd i organismen.

Selv om pivampicillin har forbedrede absorpsjonsegenskaper sammenlignet med ampicillin, må man, før stoffet innføres i vårt terapeutiske armamentarium, ha lov til å spørre om det kommer noen bivirkningsmomenter

i tillegg til dem som vanligvis finnes ved bruk av ampicillin. I den forbindelse av det naturlig å rette søkelyset på pivampicillinets avspaltningsprodukter. Undersøkelser fra fabrikantens side synes å vise at pivalinsyren ikke representerer noe faremoment, og tilbake står da det formaldehyd som dannes. Det vil føre for langt her og nå å redegjøre for formaldehydets toksikologi, så meget mer som det på dette området synes å være flere uklare punkter. Selv om det på det nåværende tidspunkt foreligger få publiserte data, synes det å være grunn til å anta at pivampicillin i vanlig dosering til pasienter med normale omdannelses- og utskillelsesfunksjoner ikke representerer noen vesentlig fare for utvikling av toksiske bivirkninger. Men inntil sikrere data foreligger må det likevel være på sin plass å anbefale at man er tilbakeholdende med bruken av midlet ved:

- a. Langtidsmedikasjon
- b. Nedsatt leverfunksjon
- c. Formalinallergi

Det kan tilføyes at produsenten er blitt gjort oppmerksom på innvendingene, og de vil sikkert bli kommentert i den videre markedsføring. Men før dette har funnet sted kan det være på sin plass at momentene er blitt nevnt her i «Tidsskriftet».

Gjettum 10. mars 1971

Tore Midtvedt

Foranstående innlegg har vært forelagt Løvens Kemiske Fabrik, som svarer:

Herr Redaktør!

Under den kliniske afprøvning af Pondocillin Leo, der på nuværende tidspunkt omfatter ca. 1500 patienter i Danmark, England, Norge, Sverige og Tyskland, er der i intet tilfælde iagttaget alvorlige bivirkninger. Doseringen har varieret fra 350 mg t.i.d. til 700 mg q.i.d., og behandlingstiden har i de fleste tilfælde været 1 til 2 uger. Dog er 10 patienter i een af de svenske undersøgelser behandlet med præparatet i 3 måneder.

De iagttagende bivirkninger har været af samme karakter som de, der ses i tilslutning til ampicillinbehandling, og har hovedsagelig bestået i gastro-intestinale gener samt allergiske hudreaktioner. Hyppigheden af disse har ikke været større end hos patienter under ampicillinbehandling. Det kliniske materiale omfatter kun få patienter, der foruden deres infektionssygdom havde en leverlidelse. Hos ingen af disse har man på basis af leverfunksionsprøverne kunnet konstatere tegn på forværing af leverlidelsen under behandling med Pondocillin (700 mg q.i.d.) i 6–10 dage.

Skønt vi på baggrund af ovenstående i forbindelse med omfattende toksikologiske undersøgelser på dyr må anse Pondocillin Leo for et ugiftigt stof, tilråder vi, at man, som altid, når et nyt lægemiddel tages i brug, fører almindelig laboratoriemæssig kontrol med patienter, som er under langtidsbehandling, eller som har nedsat lever- eller nyrefunktion.

Ballerup, 29. mars 1971

Løvens Kemiske Fabrik
Forskningsafdelingen
Erling Frederiksen
Direktør, mag. scient.