



## Brev til redaktøren

Kommentarer på inntil 400 ord, eventuelt knyttet til tidligere publisert stoff, sendes [tidsskriftet@legeforeningen.no](mailto:tidsskriftet@legeforeningen.no)  
Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer.

### Antibiotikabruk ved sepsis

Tidsskriftet nr. 10/2004 brakte et nyhetsoppslag om bruk av aminoglykosider hos immunkompetente pasienter (1) basert på en israelsk metaanalyse som konkluderer med at monoterapi med betalaktamterapi har like god effekt som kombinasjonen med aminoglykosider, og med betydelig færre bivirkninger, særlig nyreskader (2). Forfatteren hevder at kombinasjonsterapi med betalaktamantibiotika og aminoglykosider er anbefalt ved mistenkt bakteriell sepsis.

Dette er ikke riktig. Det som er norske anbefalinger, er kombinasjon av benzylpenicillin og aminoglykosider (3). Det er noe ganske annet enn betalaktam generelt. Kombinasjonen av penicillin og aminoglykosider har vært i bruk i mange år, og vi ønsker å fortsette med denne kombinasjonen – ikke bare fordi den ved riktig bruk er effektiv og sikker, men også fordi den er mindre resistensdrivende enn monoterapi med bredspektrede betalaktamantibiotika (4).

Den israelske undersøkelsen nevner ikke konsentrasjonsmåling. Da aminoglykosider er potensielt toksiske, er det nødvendig med samtidig konsentrasjonsmåling i serum. Det er viktig at målingen blir foretatt ved mikrobiologisk avdeling slik at behandelende avdeling får et raskt svar med samtidig råd om justering av dose eller doseintervall. Da er aminoglykosidbehandling like trygg som annen antibiotikabehandling.

**Olaf Scheel**  
**Lars Bevanger**  
**Björg Viggen**  
St. Olavs Hospital

#### Litteratur

1. Bretthauer M. Antibiotikabruk ved sepsis. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1357.
2. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K et al.  $\beta$  lactam monotherapy versus  $\beta$  lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2004; 328: 668.
3. Bruk av antibiotika i sykehus. IK 2737. Oslo: Statens helsestilsyn, 2001.
4. Høyby EA, Sandven P, Lassen J et al. Antimikrobielle midler: grunnlag for fornuftig bruk. Oslo: Det Norske Radiumhospital/Statens institutt for folkehelse, 1998.

### Forenklet og upresist om antibiotika

I Tidsskriftet nr. 10/2004 (1) var det en omtale av en studie publisert i *BMJ* der Paul og medarbeidere konkluderer med at det

ikke kan anbefales å bruke en kombinasjon av et aminoglykosid og et betalaktamantibiotikum ved behandling av sepsis hos immunkompetente pasienter (2). Arvid Bjørneklett ved Rikshospitalet støtter denne vurderingen og hevder at aminoglykosider bør være kontraindisert hos enhver sepsispasient med tegn til ustabil sirkulasjon (1).

Vi vil hevde at konklusjonene i den refererte metaanalysen er forenklet og upresise, og at de har begrenset relevans for norske forhold. Det fremgår av listen over inkluderte studier at majoriteten av pasienter som ble behandlet med betalaktam som monoterapi, fikk et tredjegenerasjonskefalosporin eller et karbapenem. I mange tilfeller fikk også pasientene i kombinasjonsregimene slike meget bredspektrede betalaktamer. Metaanalysen viser således at det ikke er noen gevinst ved å bruke et aminoglykosid i tillegg til et bredspektret betalaktam. Artikkelen tar imidlertid ikke stilling til hvordan aminoglykosider kan brukes i kombinasjon med mer smalspektrede betalaktamantibiotika for å redusere totalforbruket av bredspektrede betalaktamer.

I de nordiske land har vi lang tradisjon med å behandle sepsis med en kombinasjon av et aminoglykosid og et smalspektret penicillin. Slike regimer er et viktig bidrag for å begrense totalforbruket av nye bredspektrede betalaktamantibiotika. Det er gjentatte ganger dokumentert en sammenheng mellom totalforbruket av bredspektrede betalaktamantibiotika og forekomsten av ulike resistensfenotyper, så som Enterobacteriaceae med bredspektret betalaktamaseproduksjon, karbapenemresistente *Pseudomonas aeruginosa* og vankomycinresistente enterokokker. Slike økologiske sammenhenger fremkommer sjelden i avgrensede enkeltstudier, men er åpenbare når man sammenlikner ulike regioner og land. Det er usikkert om man kan gjenetablere den gunstige resistenssituasjonen vi har i Norden, i andre land har et høyt forbruk av bredspektrede antibiotika ført til utbredt antibiotikaresistens. Det er desto mer viktig at man tar hensyn til lokale resistensforhold når man utformer retningslinjer for antibiotikabehandling. I Norge er kombinasjonsbehandling med et aminoglykosid og smalspektret penicillin fortsatt klinisk adekvat og økologisk langt å foretrekke fremfor monoterapi med et bredspektret betalaktam. Hvorvidt man i utvalgte pasientgrupper generelt bør unngå amino-

glykosider, er et annet spørsmål som ikke berøres i metaanalysen, som heller ikke tar for seg de mange forhold man må ta hensyn til for å redusere toksisiteten ved behandling med aminoglykosider.

**Gunnar Skov Simonsen**  
**Jan Erik Berdal**  
**Arnfinn Sundsfjord**  
**Dag Berild**  
Tromsø

#### Litteratur

1. Bretthauer M. Antibiotikabruk ved sepsis. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1357.
2. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K et al.  $\beta$  lactam monotherapy versus  $\beta$  lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2004; 328: 668–72.

#### A. Bjørneklett svarer:

Jeg konstaterer at verken Scheel og medarbeidere eller Simonsen og medarbeidere kan referere til noe vitenskapelig arbeid som underbygger den gjentatte påstand om at rutinemessig bruk av kombinasjonen penicillin og aminoglykosid ved empirisk behandling av sepsis har betydning for resistenssituasjonen i sykehus. Det er heller ikke riktig, som det hevdes, at dette er en nordisk tradisjon. Da Statens legemiddelverk og Läkemedelsverket i Sverige i mai 2003 utarbeidet retningslinjer for behandling av alvorlig sepsis/septisk sjokk (1), kunne de svenske deltakerne i gruppen ikke slutte seg til den norske anbefalingen. Å forsøke å underbygge påstanden med henvisning til forskjeller i resistensforhold mellom ulike regioner og land, finner jeg mer enn tvilsom. Da må hele bruksmønsteret for antibiotika tas med i vurderingen. Man kan også vise til Nederland, der man har en gunstig resistenssituasjon uten å praktisere bruk av penicillin og aminoglykosid på denne indikasjonen.

Scheel og medarbeidere hevder at man kan unngå nefrotoksitet ved å måle aminoglykosidkonsentrasjoner i serum. Aminoglykosider er ikke «potensielt toksiske», de er toksiske, blant annet for nyrenes tubulusceller, fra første dose. Aminoglykosidene må også elimineres via nyrene. Hvis man starter å dosere aminoglykosid til en pasient som i løpet av de neste 1–2 døgn utvikler oligurisk nyresvikt som ledd i en tilstand av septisk sjokk, vil vedkommende nødvendigvis ha en vedva-

rende høy aminoglykosidkonsentrasjon i serum. Jeg er ikke villig til å akseptere at det er heldig i en slik situasjon. Konsentrasjonsmålinger vil selvsagt kunne bidra til at man ikke ytterligere forverrer situasjonen ved å fortsette behandlingen, men jeg tror de fleste forstår at man ikke bør anvende aminoglykosid til noen som ikke produserer urin.

**Arvid Bjørneklett**

Rikshospitalet

**Litteratur**

1. Behandling av alvorlig sepsis/septisk sjokk. Statens legemiddelverk. Nytt om legemidler 2004, nr. 3.

## Statiner ved hypertensjon

Vi har i en artikkel i Tidsskriftet nr. 13–14/2004 argumentert for at medikamentell blodtrycksbehandling bør suppleres med acetylsalisylsyre som førstevalgsmedikament hos hypertonikere med moderat økt tilleggsrisiko (1). Statiner bør legges til som et annet alternativ for pasientgrupper med spesielt høy tilleggsrisiko. I samme nummer av Tidsskriftet tar Arne Svilaas og medarbeidere til orde for at statiner skal være standardbehandling for pasienter som tilfredsstiller inklusjonskriteriene i ASCOT-LLA-studien, og at acetylsalisylsyre skal være annetvalgsmedikament (2). Forfatterne kjenner ikke til at tiazider i blodtrycksbehandlingen har effekt på harde endepunkter.

Som sagt – tiazider alene og i kombinasjon med andre medikamenter har effekt på harde endepunkter. Dette er vist både i placebokontrollerte (3, 4) og sammenliknende studier (5). Forfatternes manglende kunnskap om dette er alarmerende, fordi slik kunnskapsløshet fører til unødvendig bruk av begrensede helsetjenesteressurser. Lovverket har bestemmelser som skal beskytte samfunnet mot unødig ressursbruk, jf. helsepersonelloven § 6. En slik bestemmelse er også inntatt i etiske regler for leger. Tiazider og acetylsalisylsyre er de to mest kostnadseffektive tiltak vi har innen medikamentell forebygging av hjerte- og karsykdom (6) og skal selvfølgelig være førstevalg i de aller fleste tilfeller.

ASCOT-LLA-studien begrunner ikke bruk av statiner til alle som tilfredsstiller inklusjonskriteriene. Effekten av slik behandling er liten for pasienter med liten absolutt risiko og totalt fraværende som primærprevensjon hos kvinner som får adekvat blodtrycksbehandling.

**Eivind Meland**

Seksjon for allmennmedisin  
Universitetet i Bergen

**Anders Hernborg**

Halmstad

**Litteratur**

1. Meland E, Hernborg A. Forskning og markedsføring. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1820.
2. Svilaas A, Kjeldsen S, Midtbø K et al. Statin forebygger hjerteinfarkt og hjerneslag. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1821.
3. MRC Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. BMJ 1985; 291: 97–104.
4. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet 1980; 1: 1261–7.
5. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPY trial. J Hypertens 1987; 5: 561–72.
6. Marshall T. Coronary heart disease prevention: insights from modelling incremental cost effectiveness. BMJ 2003; 327: 1264–8.

### A. Svilaas og medarbeidere svarer:

Vi fremhevet at 75 mg acetylsalisylsyre daglig bør gis som standardbehandling til hypertonikere, i tillegg til den antihypertensive behandling, basert på HOT-studien og europeiske retningslinjer (1). Det burde derfor ikke være noen uenighet mellom Meland & Hernborg og oss på dette punkt. Vi minner likevel om at dette behandlingsregimet er svakt underbygd for kvinner.

Når det gjelder bruk av tiazider og effekt på harde endepunkter, viser vi til vårt svar til Flottorp & Fretheims innlegg i Tidsskriftet nr. 17/2004 (2, 3). Tiazidbasert behandling er vist å forebygge hjerneslag, men ingen studier har så langt vist at tiazider forebygger koronarsykdom. I vår del av verden øker tiazider sågar risikoen for hjerteinfarkt. Vi vil sterkt fraråde et tiazid annet enn i små doser og i kombinasjon med et annet preparat som nøytraliserer tiazidenes metabolske bivirkninger og som sikrer bedre blodtrykkssenkende effekt.

Det er provoserende og nærmest injurierende at Meland & Hernborg beskylder oss for kunnskapsløshet og unødige ressursbruk og sår tvil om vår holdning til forebyggende behandling av koronarsykdom er i samsvar med de etiske regler for leger. Vi har ikke hevdet at alle pasienter som tilfredsstiller ASCOT-LLA-studiens inklusjonskriterier skal ha et statin, men har poengtert at man må gjøre en individuell risikoberegning ut fra klinisk skjønn og oppdatert kunnskapsbasert medisin. Dette presiseres også i en ny NCEP-rapport (4), som for øvrig støtter bruk av kolesterolsenkende medisin til ASCOT-typiske pasienter med moderat høy risiko (10–20 % risiko over ti år) og ubehandlet LDL-kolesterolnivå på  $\geq 2,6$  mmol/l, i tillegg til livsstilsintervensjon. Vi har lagt oss på linje med de mer konservative europeiske retningslinjer (1), og ser ingen grunn til at norske pasienter ikke skal tilbys samme gode behandling som pasienter i andre europeiske land. Å forbeholde statiner for pasientgrupper med spesielt høy tilleggsrisiko, slik Meland & Hernborg gjør seg til talsmenn for, betyr at mange pasienter med moderat til høy risiko

ikke får det behandlingstilbud som de siste års statinstudier tilsier. En slik behandlingsspolitikk er både etisk og samfunnsøkonomisk svært betenkelig.

Selv om ASCOT-LLA-studien ikke var overbevisende for diabetikernes vedkommende (få diabetikere og overgang fra placebo til statin), har CARDS-studien nå dokumentert at 10 mg atorvastatin reduserer kardiovaskulære hendelser, inkludert hjerneslag, hos pasienter med type 2-diabetes og ubehandlet LDL-kolesterolnivå på  $\leq 4,1$  mmol/l (5). Ifølge forfatterne bør debatten hva gjelder denne pasientgruppen nå gå på hvor lav risikoen skal være for at det *ikke* skal gis statin (5).

**Arne Svilaas**

Universitetet i Tromsø

**Sverre E. Kjeldsen**

**Kjell Midtbø**

**Arne Westheim**

Ullevål universitetssykehus

**Jan Otto Syvertsen**

Moss

**Litteratur**

1. Svilaas A, Kjeldsen SE, Midtbø K et al. Statin forebygger hjerteinfarkt og hjerneslag. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1821.
2. Flottorp S, Fretheim A. Tiazider (alene) og harde endepunkter. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2277.
3. Svilaas A, Kjeldsen SE, Midtbø K et al. Tiazider (alene) og harde endepunkter. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2277–8.
4. Grundy S, Cleeman JI, Merz NB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004; 110: 227–39.
5. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685–96.