

V. Bruun Wyller svarer:

Min lederartikkel (1) er *ikke* et angrep på retningslinjer i sin alminnelighet. Tvert imot: I artikkelen understreker jeg retningslinjenes viktige betydning for medisinsk praksis. Mitt hovedpoeng var å advare mot *ensidighet*. Enkelte er så begeistret for retningslinjer at de overser tre prinsipielle motforestillinger: behovet for individuell tilpasning av klinisk praksis, betydningen av erfaring og patofysiologisk resonnement og risikoen for svekkelse av autonomien i lege-pasient-forholdet.

Gran har forstått mitt hovedpoeng. Men hun svarer ikke på de prinsipielle utfordringene. For det første: Mitt anliggende er å drøfte hvordan klinisk praksis *bør* være, og jeg fastholder at idealet må være en skreddersøm til den enkelte pasienten, noe som kan kreve at man avviker fra fastlagte retningslinjer. Er Gran tilhenger av et annet faglig ideal? At avvik fra retningslinjer også kan ha andre, ikke-ideelle årsaker, og at innføring av retningslinjer kan bedre kvaliteten, sier seg selv, men dette er irrelevant for den prinsipielle siden av saken. For det andre: Gran mener, så vidt jeg forstår, at klinisk erfaring/patofysiologisk resonnement blir hensyntatt i utviklingen av retningslinjer. På hvilken måte? Påstanden er ikke nærmere dokumentert og virker selvmotsigende – hensikten med retningslinjer er vel nettopp at de begrenser den faglige skjønnsutøvelsen. For det tredje: Autonomien i lege-pasient-forholdet har i utgangspunktet ikke noe med retningslinjer å gjøre. Problemet oppstår når retningslinjer får et juridisk preg – da begrenses *både* legens og pasientens handlingsrom, idet normative spørsmål overføres fra konsultasjonen til retningslinjeforfatterne (2). Gran unnlater å ta stilling til dette problemet og synes i stedet å forveksle autonomi med forbrukerrettigheter: Ser hun for seg en slags markeds plass av retningslinjer der pasienten fritt velger det som passer? I så fall er vi nok grunnleggende uenige om hva «autonomi» egentlig innebærer.

Akselsen har *ikke* forstått mitt hovedpoeng. Hans advarsler mot feilaktig antibiotikabruk og resistensutvikling er selvsagt betimelige – jeg har aldri gitt uttrykk for noe annet. Akselsens siste setning, der han beskylder meg for å «raljere på lederplass», er derfor et bomskudd, men bekrefter berettigelsen av min opprinnelige kritikk: I denne saken er det tydeligvis ikke rom for prinsipielle motforestillinger, Akselsen vil ha seg frabedt kritisk refleksjon. Et slikt standpunkt minner mistenkelig om retningslinjefundamentalisme.

Vegard Bruun Wyller
brwyll@online.no

Vegard Bruun Wyller (f. 1972) er overlege, professor dr.med. ved Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Wyller VB. Retningslinjefundamentalisme. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 1042.
2. Cohen AM, Stavri PZ, Hersh WR. A categorization and analysis of the criticisms of evidence-based medicine. Int J Med Inform 2004; 73: 35–43.

Aminoglykosider ved alvorlig sepsis

Det er mindre grunn enn noensinne til en avvikling av det «norske» sepsisregimet for pasienter i intensivavdelinger, slik Nordøy & Laake tar til orde for i Tidsskriftet nr. 10/2013 – hvor de samtidig totalt diskrediterer nye nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus (1).

Nyere litteratur (2–4) underbygger våre anbefalinger: Det er for pasienter med alvorlig sepsis og septisk sjokk at effekten på overlevelse er størst ved kombinasjonsbehandling med aminoglykosider. Nyreaffeksjon som følge av aminoglykosider er oftest reversibel, og moderne endosebehandling gir sannsynligvis mindre nefrotoksicitet enn flerdoseregimer. Vi anbefaler å gi aminoglykosider ofte

kun i 48–72 timer, til bakteriologiske prøvesvar foreligger, og kanskje bare i én stor initialdose for hurtig baktericidi. Kronisk nyresvikt eller fulminant flerorgansvikt er absolutte kontraindikasjoner for bruk av aminoglykosider, og vi angir en rekke tilstander hvor forsiktighet skal ivaretas. Hos de alvorligst syke må serumkonsentrasjonen hyppig måles og vurderes, ikke minst på grunn av risikoen for en underdosering i initialfasen.

Ved alvorlig pneumoni kan en supplementær høy engangsdose aminoglykosider vurderes ved mistanke om enterobakterier og stafylokokker. Dette gir tilstrekkelig konsentrasjon i lungevev og er gunstig ved en eventuell samtidig bakteriemi.

Til Rikshospitalets udokumenterte påstander om de mange ødelagte nyrene som følge av behandling med aminoglykosider, vil vi vise til litteraturen, som ikke underbygger en slik forekomst, og til det fåtal innrapporterte bivirkninger av en så alvorlig art både i norske og svenske registre.

Rikshospitalet initierte en liknende debatt i Tidsskriftet i 2004 da forløperen (5) til Cochrane-analysen fra 2006, som de fortsatt refererer til, ble publisert. Denne er grundig drøftet i våre kunnskapsoppsummeringer. Nordøy & Laake hevder at våre anbefalinger ikke er kunnskapsbaserte. Siden vi kun har begrenset plass til rådighet vil vi vise til den nylig publiserte retningslinjen – helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus – hvor interesserte lesere selv kan vurdere dette.

Vi er i liten grad bekymret for en negativ effekt av utspillet for de sykehuslegene utenfor Rikshospitalet som behandler > 95 % av all sepsis i Norge: Disse er mottakelige for saklig argumentasjon på vitenskapelig grunnlag, men verre er det med en bekymret allmennhet. I den forbindelse finner vi grunn til sterkt å kritisere Tidsskriftets redaksjonelle linje – var vi gitt mulighet for tilsvaret i samme nummer, kunne trolig en del unødig mediestøy vært unngått.

Jon Birger Haug
jobhau57@gmail.com
Dag Berild
Bjørn Blomberg
Johan N. Bruun
Hans K. Flaatten
Rafael Alexander Leiva
Steinar Skrede
Dag Torfoss
Øystein Undseth

Jon Birger Haug (f. 1957) er spesialist i indremedisin og infeksjonssykdommer og overlege ved Sykehuset Østfold. Han leder redaksjonsgruppen for ny nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i spesialisthelsetjenesten og forsker på metoder for antibiotikaovervåkning. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Dag Berild (f. 1951) er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og overlege ved Infeksjonsavdelingen, Oslo universitetssykehus, Ullevål. Han har en doktorgrad om rasjonell antibiotikabruk. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Bjørn Blomberg (f. 1969) er overlege ved Infeksjonsseksjonen, Haukeland universitetssykehus og førsteamanuensis ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen. Han har en ph.d.-grad med tema antibiotikabruk og antibiotikaresistens ved sepsis. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Johan N. Bruun (f.1936) er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer, professor og overlege ved Infeksjonsmedisinsk seksjon, Universitetssykehuset Nord-Norge og professor emeritus og tidligere avdelingsoverlege ved Infeksjonsavdelingen, Oslo universitetssykehus, Ullevål. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Hans K. Flaatten (f. 1951) er spesialist i anesthesiologi og seksjonsoverlege ved Intensivseksjonen, Haukeland universitetssykehus. Han er medredaktør i Acta Anaesthesiologica Scandinavica. Ingen oppgitte interessekonflikter.

>>>

Rafael Alexander Leiva (f. 1963) er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer. Han er overlege ved Infeksjonsseksjonen, Haukeland universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Steinar Skrede (f. 1964) er dr. med., spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og seksjonsoverlege ved Infeksjonsseksjonen, Haukeland universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Dag Torfoss (f. 1952) er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer. Han er overlege ved Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet. Han har en ph.d.-grad med tema penicillin og aminoglykosider i behandling av febril nøytropeni.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har det siste året holdt foredrag om febril nøytropeni i regi av Amgen.

Øystein Undseth (f. 1968) er spesialist i indremedisin og overlege ved Akuttavdelingen, Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Nordøy I, Laake JH. Uforsvarlige retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 1056.
2. Kumar A, Zarychanski R, Light B et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. Crit Care Med 2010; 38: 1773–85.
3. Hanberger H, Edlund C, Furebring M et al. Rational use of aminoglycosides—review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). Scand J Infect Dis 2013; 45: 161–75.
4. Brink M, Cronqvist J, Furebring M et al. Vårdprogram. Svår sepsis och septisk chock – tidlig identifiering och initial handläggning 2012. http://infektion.net/kunder/infektion/kunder/infektion/sites/default/files/6/Vardprogram_svarsepsis_2012.pdf. [26.6.2013].
5. 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.

Dette er en redigert versjon av et innlegg publisert som rask respons på nett 13.6.2013. <http://tidsskriftet.no/article/3013479/>

Aminoglykosider kan redusere risiko



I et innlegg i Tidsskriftet nr. 10/2013 retter Nordøy & Laake kritikk mot at man i de kommende nasjonale retningslinjene for bruk av antibiotika i spesialisthelsetjenesten anbefaler at aminoglykosider har plass i behandlingen av sepsis (1). De hevder at det er viktig ikke å bruke våre mest potente midler ved alvorlig infeksjon for å unngå at pasientene påføres nyresvikt. Bruk av aminoglykosider ved etablerte organfunksjoner karakteriseres som «direkte uansvarlig».

Sepsis med organsvikt er hyppig (2). Dødeligheten i sykehus ved alvorlig sepsis og septisk sjokk er høy (20–50%). Vi har i 2008 gjennomført en prospektiv kohortstudie av kase-definerte pasienter med alvorlig sepsis og septisk sjokk innlagt i Haukeland universitetssykehus (3). Hovedfunnene i studien er sendt et internasjonalt tidsskrift for vurdering. I studien ble nyresvikt påvist hos to tredeler av de 220 pasientene. På bakgrunn av Rikshospitalets innspill har vi nå analysert våre data med tanke på en sammenheng mellom bruk av aminoglykosider og pasientutfallet. Vi fant da redusert forekomst av akutt nyresvikt blant dem som mottok initial behandling med minst én dose aminoglykosid. Funnet er statistisk signifikant i univariat og i multivariat analyse med korreksjon for alder, laveste blodtrykk, laveste arterielle oksygentensjon, blodlaktat og væskebehandlingsvolum. Gruppen som ikke mottok aminoglykosider, var i gjennomsnitt ti år eldre enn dem som gjorde det (71 versus 61 år). Dette må tillegges vekt, men overraskende fant vi i multivariat

analyse at initial bruk av aminoglykosider gir redusert dødelighet i sykehus, uavhengig av alder.

Vi tenker oss en forklaring på våre foreløpige funn: Aminoglykosider reduserer raskt bakteriell byrde hos pasienten. Når den bakterielle «motoren» i sepsisutviklingen dermed svekkes, eller skruses av, bremses de patofysiologiske prosessene ved sepsis som fører til organsvikt. Dette kan videre forklare økt overlevelse og redusert forekomst av nyresvikt blant våre pasienter.

Det er gjensidig forståelse av at aminoglykosider er nefrotoksiske, og derfor skal pasienter med særlig høy risiko for irreversibel nyresvikt ikke motta denne behandlingen. Forslaget til retningslinjer inneholder en rekke viktige forbehold vedrørende aminoglykosidbehandling, fordi midlene, hvis feilaktig brukt, er potensielt skadelige (4). At pasientene i vår studie som ikke mottok aminoglykosider, er eldre enn gruppen som fikk det, viser at de vurderes individuelt for behandlingen, slik de skal.

Infeksjonsmiljøet og intensivmiljøet ved Haukeland universitetssykehus står samlet bak forslaget til anbefaling om valg av antibiotika ved alvorlig sepsis med tro på at behandling også med aminoglykosider bedrer utfallet for pasientene. Våre data kan tyde på at tidlig behandling med aminoglykosider kan ha en slik effekt.

Steinar Skrede

steinar.skrede@helse-bergen.no

Siri Tandberg Nygård

Nina Langeland

Hans K. Flaatten

Steinar Skrede (f. 1964) er overlege ved Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Siri Tandberg Nygård (f. 1986) er turnuslege ved Haukeland universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Nina Langeland (f. 1956) er seksjonsoverlege ved Haukeland universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Hans K. Flaatten (f. 1951) er seksjonsoverlege ved Haukeland universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Nordøy I, Laake JH. Uforsvarlige retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 1056.
2. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. Crit Care 2004; 8: R180–4.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250–6.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013; 39: 165–228.

Dette er en redigert versjon av et innlegg publisert som rask respons på nett 14.6.2012. <http://tidsskriftet.no/article/3013479/>

E. Hem svarer:

Jon Birger Haug og medarbeidere finner grunn «til sterkt å kritisere Tidsskriftets redaksjonelle linje». Dersom de var «gitt mulighet for tilsvar i samme nummer kunne trolig en del unødig mediastøy vært unngått», mener de. Utgangspunktet for kritikken er en kommentar-artikkel av Nordøy & Laake i Tidsskriftet nr. 10/2013, som hadde merknader til de nye retningslinjene for antibiotikabruk i sykehus (1).

Respons til artikler i Tidsskriftet publiseres fortløpende først på nett (2). En slik responsfunksjon er velkjent fra både blogger, aviser og vitenskapelige tidsskrifter. I vårt britiske søstertidsskrift *BMJ* for eksempel heter det «rapid response», i Tidsskriftet kaller vi det «rask respons». Vi samler disse responsene og publiserer redigerte versjoner av dem i papirutgaven av Tidsskriftet. Slik er det også i dette tilfellet: Jon Birger Haug og medarbeidere har skrevet en lengre

>>>