

# En mann i 70-årene med infeksjon og alvorlig syre-base-forstyrrelse

En mann i 70-årene med komplisert diabetes, hjertesykdom og langvarig antibiotikabehandling på grunn av en tåinfeksjon ble innlagt med en alvorlig syre-base-forstyrrelse. Han utviklet en livstruende tilstand som krevde intensivbehandling. Utredning for å finne årsaken til syre-base-forstyrrelsen ble iverksatt samtidig med livreddende behandling.

*En mann i 70-årene ble innlagt med nedsatt allmenntilstand, dyspné, oliguri, kvalme, anoreksi og bloduttredelser. Fra tidligere hadde han hypertensjon, atrieflimmer, mekanisk aortaventil og type 2-diabetes mellitus med nefropati, nevropati og retinopati. Han hadde begynt å trene og hadde lagt om til en sunnere livsstil.*

*Pasienten var utskrevet ni dager før det aktuelle etter en måneds opphold grunnet sepsis med utgangspunkt i en tåinfeksjon. Under oppholdet ble tåen amputert og antibiotika skiftet flere ganger. På grunn av et atrieventrikulært blokk grad 3 fikk han pacemaker.*

*Ved reinnleggelsen brukte han warfarin for atrieflimmer og mekanisk ventil, metoprolol, lerkandipin, irbesartan, hydroklortiazid, furosemid og moksonidin for hypertensjon, allopurinol for urinsyregikt, linezolid for infeksjon og pravastatin som kolesterolsenkende medikasjon.*

*Ved første kliniske undersøkelse var pasienten mentalt klar. Han følte seg slapp, men hadde ingen smerter. Han hadde normalt blodtrykk og uregelmessig hjerterefrekvens 85 slag/minutt. Oksygenmetningen var 97% på romluft, men pasienten var dyspneisk. Han hadde en bloduttredelse på venstre overarm. Hemofec var negativ. Innkomstprøver viste C-reaktivt protein (CRP) 3 mg/l (< 5 mg/l), hemoglobin 7,3 g/100 ml (13,4–17,0 g/100 ml), trombocytter (TPK)  $142 \cdot 10^9/l$  ( $145\text{--}348 \cdot 10^9/l$ ), protrombintid (INR) 3,2 (terapeutisk område 2,5–3,5), haptoglobin < 0,1 g/l (0,5–2,1 g/l), glukose 11,0 mmol/l (4,0–6,0 mmol/l), kreatinin 245  $\mu\text{mol/l}$  (60–105  $\mu\text{mol/l}$ ), natrium 133 mmol/l (137–145 mmol/l) og kalium 4,8 mmol/l (3,5–5,0 mmol/l). Pasienten ble innlagt i medisinsk avdeling med diagnosen anemi og dehydrering og fikk 1 l saltvann og to poser SAGMAN-blod.*

Det var ingen hjarterelaterte funn eller tegn på oppblussing av infeksjonen, men pasienten hadde lav hemoglobin. Haptoglobin binder fritt hemoglobin i plasma, og den lave

verdien kunne tyde på hemolyse. Mekanisk aortaventil kan forårsake hemolyse, men dette gir sjelden en så alvorlig anemi (1). Pasienten brukte warfarin og var blødningsutsatt med INR i øvre terapeutiske område, men bortsett fra en bloduttredelse på armen fant man ingen blødningskilde. Negativ hemofec utelukket gastrointestinal blødning.

Han hadde dyspné, men oksygenopptaket var normalt. Alvorlig anemi kan gi rask respirasjonsfrekvens, men ved symptomgivende anemi som fører til dyspné, vil man også forvente takykardi (2). Pasienten sto imidlertid på betablokkeren metoprolol, som senker hjerterefrekvensen. Mottakende lege vurderte det slik at anemi var årsak til symptomene og behandlet pasienten med blodoverføring.

Pasienten hadde kjent nefropati, og ved innleggelsen hadde han betydelig påvirket nyrefunksjon med forhøyet kreatinin og lav natrium. Mottakende lege konkluderte med dehydrering som årsak til oliguri. Pasienten brukte angiotensin II-blokkeren irbesartan. Ved dehydrering og nedsatt nyrefunksjon kan angiotensin II-blokkere gi nyresvikt (3). Kronisk nyresvikt kan også gi anemi på grunn av manglende produksjon av erythropoietin.

Arteriell blodgass er en enkel undersøkelse som kan gi nyttig informasjon både ved dyspné uten kjent årsak og ved akutt nyresvikt. Undersøkelsen ble ikke gjort i akuttmottak, men venøst baseoverskudd (base excess, BE) ble bestilt til dagen etter.

*Blodprøver dagen etter innleggelsen viste venøs BE  $-18$  mmol/l ( $-3,0\text{--}3,0$  mmol/l), hemoglobin 10 g/100 ml, TPK  $125 \cdot 10^9/l$ , INR 4,1, glukose 11 mmol/l, natrium 137 mmol/l, kalium 5,2 mmol/l og kreatinin 266  $\mu\text{g/l}$ .*

*Pasienten følte seg stadig mer tungpus-ten, og arteriell blodgass viste pH 7,14 (7,36–7,44), BE  $-24$  mmol/l ( $-2,5\text{--}2,5$  mmol/l),  $p\text{CO}_2$  (a) 1,4 kPa (4,5–6,1 kPa),  $\text{HCO}_3^-$  3,0 mmol/l (22–26 mmol/l) og laktat 18 mmol/l (0,5–2,2 mmol/l). Etter 250 ml natriumbikarbonat 500 mmol/l var laktat 22 mmol/l og*

## Gunhild Holmaas

*gunhild.holmaas@helse-bergen.no*  
Kirurgisk serviceklinikk  
Haukeland universitetssykehus

## Jan Harald Lærum

Anestesiologi  
Kirurgisk klinikk  
Sykehuset Telemark

## Jan Schjøtt

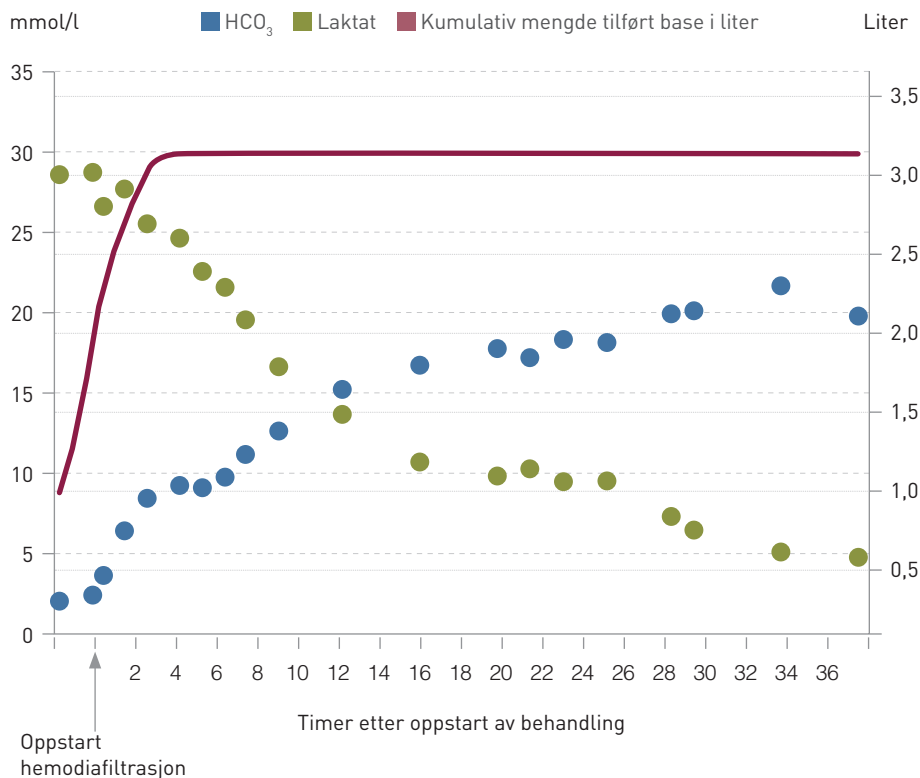
Laboratorium for klinisk biokjemi  
Haukeland universitetssykehus

## Rafael Alexander Leiva

Infeksjonsseksjonen  
Medisinsk avdeling  
Haukeland universitetssykehus



Engelsk oversettelse på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)



**Figur 1** Behandling med hemodiafiltrasjon og tilførsel av base ( $\text{NaHCO}_3$  500 mmol/l og Tribonat) og behandlingens effekt på bikarbonat og laktat (mmol/l). Den venstre y-aksen angir  $\text{HCO}_3^-$  og laktat, den høyre tilførsel av base

pH 7,06, og nye 250 ml natriumbikarbonat og 400 ml Tribonat ble gitt. Intensivlege ble kontaktet.

«Venøs BE» er blodgassverdien «base excess» i venøst blod. Den beregnes ut fra bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) og pH i blod og beskriver et baseoverskudd hos pasienten. Dersom pH er høyere enn 7,4 hos en pasient med normalt  $\text{CO}_2$ -nivå i blodet, har pasienten et baseoverskudd (positiv BE) og følgelig en metabolsk alkalose. Dersom pH er lavere enn 7,4, har pasienten et baseunderskudd (negativ BE) og en metabolsk acidose (4).

Metabolske acidoser oppstår ved baseunderskudd eller syreoverskudd. Man skiller mellom dem ved å regne ut aniongap, som er differansen mellom tallmessig viktige kationer og anioner ( $\text{Na} + \text{K} - \text{Cl} - \text{HCO}_3^-$ ). Ved syreoverskudd er aniongap forhøyet og ved baseunderskudd normalt. Tilførsel av anionet klorid kan gi et relativt baseunderskudd og acidose med normalt aniongap (hyperkloremisk acidose). Vår pasient hadde lav pH og negativ BE, altså en metabolsk acidose. Aniongapet var 44 mmol/l (10–16 mmol/l), altså var det et syreoverskudd.

Syreoverskudd finner man hos pasienter som ikke klarer å kvitte seg med syre, for eksempel ved nyresvikt eller leversvikt, og

ved produksjon eller tilførsel av syrer som melkesyre og ketosyrer eller ved ulike forgiftninger. Pasientens aniongap på 44 mmol/l besto av 16 mmol/l (øvre normalverdi), 18 mmol/l laktat og 10 mmol/l «noe annet». Pasienten hadde en alvorlig laktacidose. Høye nyreprøver og avtakende urinproduksjon tydet på nyresvikt som bidragende til acidosen.

Melkesyrens anion, laktat, produseres når energiproduksjon via adenosintrifosfat (ATP) ikke har tilgang til nok oksygen eller blokeres av andre grunner (5). Det skjer ved anstrengelse, hypoksi, utilstrekkelig blodtilførsel eller blokkeringer i energiproduksjonskjeden. Ved tarmnekrose og sepsis er høyt laktatnivå vanlig. Laktat brytes hovedsakelig ned i leveren, og leversvikt kan også gi laktacidose. Ulike medikamenter og toksiner kan interferere med energiproduksjonen i cellene og gi forhøyet laktat (cyanid, metformin, linezolid, propofol, zidovudin og adrenalin) (6). Nedbrytningsprodukter av etylenglykol kan gi falskt forhøyet laktat på mange blodgassmaskiner (7). Vår pasient hadde tatt medisinen sin som vanlig samme dag og hadde ikke drukket alkohol eller vært utsatt for cyanidholdig røyk. Han hadde ikke vondt noe sted og var myk i abdomen, slik at tarmiskemi virket lite sannsynlig. CRP var 5 mg/l, og han var afebril, så risikoen for sepsis var liten. Tåinfeksjonen virket ikke verre enn tidligere,

og han brukte fortsatt linezolid, som han hadde fått i 23 dager.

Pasienten var tiltakende tungpusten, men oksygenmetningen var fin, og blodgassundersøkelse viste  $p\text{O}_2$  (a) 14,1 kPa (9,0–11,0 kPa). 1,4 kPa er en svært lav verdi og et resultat av ekstrem hyperventilering. Respirasjonssenteret reagerer på høy  $\text{H}^+$ -konsentrasjon med hyperventilering for å heve en lav pH. pH-verdien påvirker de fleste kjemiske reaksjoner i kroppen, og stabil og normal verdi prioriteres høyt i kroppens metabolisme. Hyperventilering er slitsomt, og når pasienten ikke orker mer, vil pH-nivået falle til farlige verdier (< 7,2), kalium kan stige og gi hjertestans, kroppens koagulasjonssystem blir ineffektivt, og hele metabolismen påvirkes. pH < 7,0 ses på som en ekstremt farlig situasjon uansett årsak, og behandling må igangsettes øyeblikkelig. Det viktigste er å fjerne årsaken til acidosen, men basetilskudd og dialyse kan være med å stabilisere situasjonen i påvente av definitiv behandling.

På tross av basetilførsel ble blodgassverdiene stadig verre med pH 7,03, BE -27 mmol/l,  $p\text{CO}_2$  (a) 1,4 kPa,  $\text{HCO}_3^-$  3 mmol/l og laktat 27 mmol/l.

Pasienten var takypneisk og hypotensiv og ble flyttet til intensivavdelingen.

Ved ankomst intensivavdelingen var laktat 29 mmol/l, pH 7,01, glukose 2,9 mmol/l, TPK  $113 \cdot 10^9/l$ , alaninaminotransferase (ALAT) 1 080 U/l (10–70 U/l) og INR > 7,5. Alkalisk fosfatase (ALP) var normal og albumin like under normalverdien. Pasienten fikk konsentrert glukose samt plasma for å korrigere INR.

Kroppen regulerer pH ved bufning, ventilasjon og renal korreksjon.  $\text{HCO}_3^-$  er kroppens viktigste base og buffer, og på tross av tilførsel var den snart brukt opp. Pasienten hadde ikke kapasitet til mer hyperventilering og begynte å bli sliten. Han var i tillegg i ferd med å få en akutt kronisk nyresvikt, slik at renal regulering av acidosen ikke var effektiv. Faren for dødelig pH-fall var derfor overhengende. Laktatverdien steg fortsatt, og situasjonen var kritisk. Øyeblikkelig massiv intravenøs bufning med base og dialyse var nødvendig.

Dialyse og hemofiltrasjon er to ulike måter å rense blodet på ved nyresvikt. Behandlingen kan gis intermitterende eller kontinuerlig, og filtrasjon og dialyse kan kombineres (hemodiafiltrasjon). Hos vår pasient ble behandlingen gitt for å fjerne kalium, laktat, sure metabolitter og eventuelle toksiner og for å tilsette bikarbonat.

Forhøyet ALAT kan tyde på celledskade i leveren. Lav albumin, lav glukose og INR høyt over terapeutisk område viser syntesevikt. Forhøyet gammaglutamyltransferase (GT) og ALP tyder på intra- eller ekstra-

hepatisk kolestase, og forhøyet laktat og ammoniakk viser manglende nedbrytningskapasitet i leveren. Pasientens blodprøver viste en akutt hepatocellulær skade uten kolestase, men med tegn på funksjonssvikt. Pasienten hadde ingen icterus.

Akutt leversvikt ses ved intoksikasjoner, kolestase, perfusjonsskader eller hypoksi, som etter sirkulasjonsstans, ved sepsis eller ved blodpropper i leversirkulasjonen (portvenetrombose eller Budd-Chiaris syndrom) (8). Hos vår pasient forelå det ingen mistanke om kolestase. Trombose var usannsynlig hos en pasient som fikk antikoagulasjonsbehandling, men måtte utelukkes med ultralyd av lever. Sepsis måtte mistenkes. Pasienten benektet høyt inntak av etylenglykol, metanol eller paracetamol.

Akutt leversvikt behandles ved å fjerne årsaken eller å gi antidot dersom det er mulig (acetylcystein ved paracetamolforgiftning, dialyse ved dialyserbare levertoksiske stoffer, seponering eller dosejustering av alle levertoksiske medikamenter). Man korrigerer hypoglykemi med glukose, alvorlig hypoalbuminemi med albumin, blødningstendens med plasma, koagulasjonsfaktorer og K-vitamin og hypotensjon med vasopressin og andre vasopressorer. Leverdialyse (molecular adsorbents recirculating system – MARS) er tilgjengelig ved Rikshospitalet og brukes kortvarig i påvente av levertransplantasjon eller spontan bedring. Kontinuerlig nyreerstattende behandling kan brukes for å fjerne laktat og å korrigere acidosen som leversvikten gir.

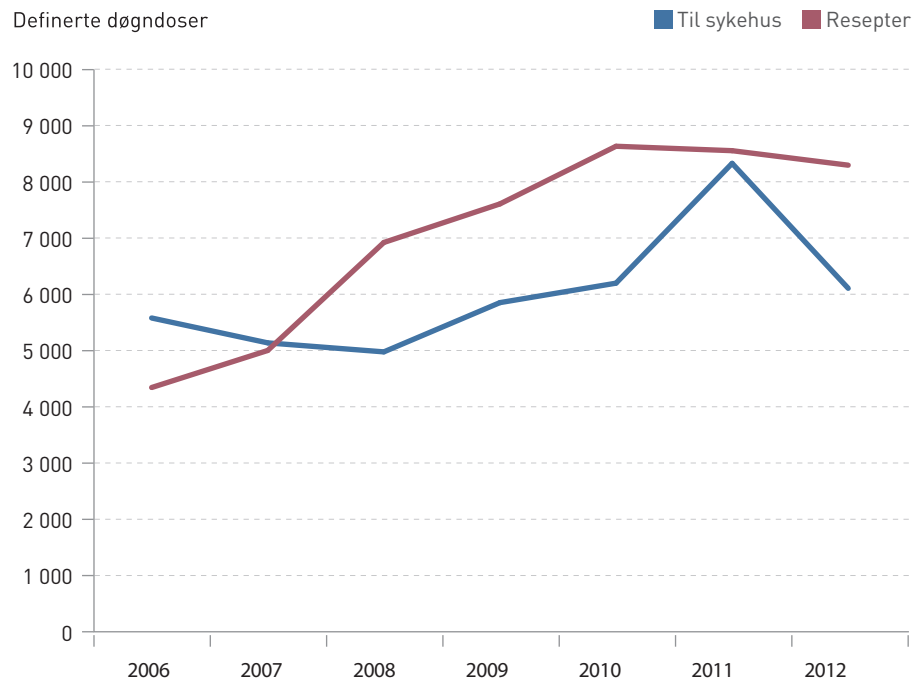
Blodkultur ble tatt, og ultralyd av lever viste intet patologisk. Etter gjennomgang av pasientens medikamentliste ble alle faste legemidler midlertidig seponert på grunn av akutt lever- og nyresvikt.

Linezolid kan gi laktacidose, trombocytopeni og anemi, særlig hos pasienter med nyresvikt (9). Giftinformasjonen anbefalte hemodialyse. Med lav proteinbinding på 31 % og distribusjonsvolum på kun 40–50 l er linezolid teoretisk sett egnet for dialyse (10). 30 % av linezolid og en del av dets to hovedmetabolitter fjernes ved tre timers hemodialyse (11).

Vi valgte å kombinere hemodialysebehandling med hemofiltrasjon for å øke effekten på acidosen, og ga totalt 1 500 mmol base (fig 1). Intubasjon var ikke aktuelt, da pasienten var våken og ikke hadde oksygeneringssvikt. Han kompenserte dessuten så godt respiratorisk at  $pCO_2(a)$  falt til 1,3 kPa. På grunn av hypotensjon var det nødvendig med pressorbehandling.

Pasienten hyperventilerte for å kompensere for acidosen, som fremdeles var på et kritisk nivå. Intubering i en slik situasjon kan føre til mindre grad av hyperventilering, fall i pH

Definerte døgndoser



**Figur 2** Salg av linezolid i Norge 2006–12 som definerte døgndoser til sykehus (12) (med forbehold om noe lave tall for 2012 på grunn av mangelfull innrapportering) og utenfor sykehus (13)

med påfølgende stigning i kalium og hjertestans. Så lenge pasienten orker det, bør han derfor puste selv, men intubasjonsberedskap må være til stede.

Ca. 1,5 t etter oppstart av hemodiafiltrasjon og aggressiv basetilførsel var pH 7,2, BE -20,  $pCO_2(a)$  2,3 kPa,  $HCO_3^-$  7 mmol/l og laktat 27 mmol/l. Pasienten følte seg allerede bedre. Man fulgte tett opp med blodgassanalyser utover natten (fig 1).

Morgenen etter var pH 7,44, BE -8,  $pCO_2(a)$  3,1 kPa,  $HCO_3^-$  16 mmol/l og laktat 14 mmol/l. ALAT hadde steget til 4 100 U/l og TPK hadde sunket til  $85 \cdot 10^9/l$ . Pasienten følte seg bedre, men han var fremdeles takypneisk og oligurisk. Vasopressor ble seponert utpå dagen.

Tre dager etter innleggelsen var laktat 3,0 mmol/l og leververdiene begynte å synke, mens TPK falt til  $23 \cdot 10^9/l$ . Blodkulturen var negativ.

Hemodiafiltrasjon ble kontinuert i to dager. Pasienten ble flyttet til nyreavdelingen etter tre dager på intensiv. Laktat var da i normalområdet og TPK stigende. Pasienten fikk intermitterende dialyse i ytterligere tre dager. Siden klarte han seg uten dialyse, men nyrefunksjonen forble betydelig svekket. Tre uker senere var leverprøvene helt normale. Tåinfeksjonen ble aldri bra, og foten måtte amputeres.

## Diskusjon

Pasientens symptombylde med laktacidose, lever- og nyresvikt, anemi og trombocytopeni

kunne passe med flere diagnoser med sepsis som den mest sannsynlige. Pasientens gode mentale tilstand og lungefunksjon samt lave infeksjonsvariabler talte imot sepsis.

I stedet ble mistanken rettet mot linezolid (Zyvoxid), som er et oksazolidinonantibiotikum med proteinsyntesehemmende egenskaper hos grampositive bakterier (10). Linezolid er mye brukt ved infeksjoner med meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA) og som sekundærbehandling ved multiresistent tuberkulose (MDR-TB).

I Norge er linezolid godkjent for behandling av pneumoni og bløtvevsinfeksjoner, men blir i hovedsak brukt ved proteseinfeksjoner, osteomyelitt og endokarditt, særlig ved infeksjoner forårsaket av koagulasenegative stafylokokker og ampicillinresistente enterokokker (11). Midlet blir også brukt som peroralt alternativ til vankomycin. Forbruket av medikamentet er økende i Norge (fig 2) (12, 13).

Mistanken om en medikamentell bivirkning av linezolid stemte godt overens med symptomene, og hemodiafiltrasjon ga effekt allerede etter halvannen time.

Blodprøver ble sendt til Antimicrobial Reference Laboratory i Bristol for konsentrasjonsbestemmelse av linezolid i serum (14). Kl 0800 og kl 1835 var serumkonsentrasjonen 35,7 mg/l og kl 1935 31,1 mg/l. Pasienten brukte linezolid tabletter 600 mg  $\times$  2 (kl 0800 og kl 2000). Kveldsdosen ble seponert, og hemodiafiltrasjon ble startet kl 1850. 30 % av linezolid fjernes av tre timers dialyse (15),

dvs. ca. 3 mg/l i løpet av 45 minutter. Dette passer bra med våre målinger.

Første og andre prøve representerer tilnærmede minimumsverdier ( $C_{\min}$ ), siden begge er tatt kort tid før ny dose.  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  er henholdsvis 3,80 mg/l (1,75–7,53 mg/l) og 14,70 mg/l (10,57–19,64 mg/l) (medianverdi (kvartilavstand)) i likevekt (16). Vår pasient hadde altså en svært høy serumkonsentrasjon.

Linezolid metaboliseres hovedsakelig til to inaktive metabolitter som elimineres renalt. Konsentrasjonen av metabolittene øker ved alvorlig nyresvikt (15). Hvorvidt linezolidkonsentrasjonen øker ved nyresvikt diskuteres, selv om 30% av legemidlet utskilles uforandret i urinen (17). Brier og medarbeidere fant ingen økning hos dialysepasienter etter én enkelt dose linezolid (15), men Sasaki og medarbeidere hevder at nyresvikt reduserer linezolidclearance betydelig, spesielt ved behandling over 14 dager, og at dosen bør halveres ved kreatininclearance < 30 ml/min. De foreslår at mekanismen er en selvinhivering av linezolidmetabolismen etter gjentatte doser og at en metning av ikke-renal nedbrytning øker betydningen av nyresvikt med tiden (9). En overgang til ikke-lineær farmakokinetikk vil i nærvær av nedsatt lever- og nyrefunksjon kunne gi akkumulering av linezolid og metabolitter, og kasusrapporter har vist høyt nivå av linezolid hos dialysetrengende pasienter (18).

I Felleskatalogen anbefales linezolid 600 mg × 2 peroralt eller intravenøst i opptil 14 dager uten dosejustering ved lever- eller nyresvikt. Behandling over 28 dager er ikke anbefalt (10). I et pasientmateriale fra Oslo universitetssykehus, Ullevål måtte sju av ti pasienter med MDR-TB seponere linezolid 1 200 mg/døgn i 6–40 uker på grunn av bivirkninger (19). Frekvensen av alvorlige bivirkninger ved langtidsbehandling ser ut til å være doseavhengig. I en studie hvor behandling pågikk over 18 måneder med døgndose 600 mg respektive 300 mg linezolid, måtte kun tre av 38 pasienter avslutte linezolidbehandlingen før planlagt tid. Laveste dose ga lavest frekvens av bivirkninger, men samme infeksjonskontroll (20).

Vår pasient hadde en kreatininverdi på 143 µg/l da linezolidbehandling ble startet og kjent diabetisk nefropati. Serumkonsentrasjon av linezolid var betydelig forhøyet etter at pasienten hadde utviklet laktacidose. På det tidspunktet hadde pasienten også pådratt seg alvorlig leversvikt. Linezolidclearance faller med 50% ved alvorlig levercirrhose (9). Vi har ikke funnet dokumentasjon på at akutt leversvikt påvirker linezolidmetabolismen og kan derfor ikke si om årsaken til det høye serumnivået av linezolid var forårsaket av lever- og/eller nyresvikt, behandling med legemidlet i 23 dager eller en kombinasjon.

Laktacidose ved linezolidbehandling ble første gang beskrevet av Apodaca & Rakita i 2003 (6) og har senere vært rapportert gjentatte ganger. Linezolid virker ved selektiv hemming av bakteriell proteinsyntese og dermed bakterievekst og reproduksjon. Garboub og medarbeidere har vist at årsaken til laktacidose ved linezolidbehandling er blokkering av siste enzym i elektrontransportkjeden som fører til produksjon av ATP i mitokondriene (21).

Trombocytopeni er en kjent bivirkning av linezolidbehandling (9). Hos vår pasient var trombocyttkonsentrasjonen normalisert ni dager etter seponering av linezolid.

Akutt leversvikt som bieffekt av linezolidbehandling er tidligere kun beskrevet etter lang tids bruk i én enkelt pasientrapport (22). Vår pasients leverfunksjon var normal tre uker etter seponering. Ultralydunder-søkelse av leveren var normal, men pasienten brukte til sammen sju faste medikamenter som har ulik leverpåvirkning som bivirkning. Interaksjonsdatabasen for norske klinikere viste ingen legemiddelinteraksjoner mellom pasientens faste medikamenter (23).

Anemi som linezolidbivirkning er velkjent (24). To uker etter seponering av linezolid var hemoglobin > 12 g/100 ml.

Linezolid har potensielt svært farlige bivirkninger, særlig ved lang tids bruk og ved lever- og nyresvikt. En komplisert farmakokinetikk, spesielt hos kritisk syke pasienter, taler for å etablere et nasjonalt tilbud for konsentrasjonsbestemmelse av linezolid i serum. Lavere døgndose enn 1 200 mg må overveies hos pasienter med lever- eller nyresvikt. Bivirkningsrisikoen tilsier tett oppfølging. Vi foreslår kontroll av lever- og nyreprover før oppstart av medikamentet og hemoglobin, TPK, kreatinin, karbamid og linezolidkonsentrasjon to uker etter behandlingsoppstart og videre hver annen uke.

Forsiktighet ved antibiotikabruk begrunnes vanligvis med allergi, interaksjoner og resistensutvikling for enkeltpasienter og bakterieresistens for befolkningen. Vår pasients historie viser at enkelte bakteriedrepende midler en sjelden gang kan ha letale bieffekter.

*Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.*

#### Gunhild Holmaas (f. 1966)

er spesialist i anesthesiologi, med subspesialisering i intensivmedisin, og overlege ved Intensivmedisinsk seksjon. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Jan-Harald Lærum (f. 1976)

er konstituert overlege ved Anestesiavdelingen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Jan Schjøtt (f. 1956)

er spesialist i klinisk farmakologi, overlege og leder for regionalt legemiddelinformasjonssenter, Helseregion Vest (RELIS Vest). Han er professor II i farmakologi ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Rafael Alexander Leiva (f. 1963)

er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og overlege på Infeksjonsseksjonen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra MSD og Roche.

#### Litteratur

1. Nitter-Hauge S. Chronic haemolysis following combined mitral and aortic valve replacement. A randomized study between the Björk-Shiley and Lillehei-Kaster disc valve prostheses. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 13: 97–101.
2. Schrier SL. Approach to the adult patient with anemia. UpToDate versjon 15.1.2013. [www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-anemia](http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-anemia) [4.3.2013].
3. Mann JFE, Hilgers KF. Renal effects of ACE inhibitors in hypertension. UpToDate versjon 15.1.2012. [www.uptodate.com/contents/renal-effects-of-ace-inhibitors-in-hypertension](http://www.uptodate.com/contents/renal-effects-of-ace-inhibitors-in-hypertension) [4.3.2013].
4. Austin WH. Base excess. A brief review of its origin and value. *J Maine Med Assoc* 1974; 65: 137–8.
5. Rose BD, Post TW. Causes of lactic acidosis. UpToDate versjon 4.4.2012. [www.uptodate.com/contents/causes-of-lactic-acidosis](http://www.uptodate.com/contents/causes-of-lactic-acidosis) [4.3.2013].
6. Apodaca AA, Rakita RM. Linezolid-induced lactic acidosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 86–7.
7. Brindley PG, Butler MS, Cembrowski G et al. Falsely elevated point-of-care lactate measurement after ingestion of ethylene glycol. *CMAJ* 2007; 176: 1097–9.
8. Goldberg E, Chopra S. Acute liver failure in adults: definition and etiology. UpToDate versjon 4.5.2012. [www.uptodate.com/contents/acute-liver-failure-in-adults-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis](http://www.uptodate.com/contents/acute-liver-failure-in-adults-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis) [4.3.2013].
9. Sasaki T, Takane H, Ogawa K et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1867–73.
10. Felleskatalogen. Zyvoxid. [www.felleskatalogen.no/medisin/zyvoxid-pfizer-565747](http://www.felleskatalogen.no/medisin/zyvoxid-pfizer-565747) [28.2.2013].
11. Brubakk O, Bjørneklett A, Sjørnsen H et al. Bruken av et nytt antibakterielt middel i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1931–2.
12. Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk. [www.sykehusapotekene.no/fagfolk/legemiddelstatistikk/Sider/side.aspx](http://www.sykehusapotekene.no/fagfolk/legemiddelstatistikk/Sider/side.aspx) [22.20.2013].
13. Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt. [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no) [22.10.2013].
14. Tobin CM, Sunderland J, White LO et al. A simple, isocratic high-performance liquid chromatography assay for linezolid in human serum. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 605–8.
15. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2775–80.

16. Pea F, Furlanut M, Cojutti P et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4605–10.
17. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) zyvoxid. [www.legemiddelverket.no/preparatomtaler](http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler) [3.4.2012].
18. Tsuji Y, Hiraki Y, Mizoguchi A et al. Pharmacokinetics of repeated dosing of linezolid in a hemodialysis patient with chronic renal failure. *J Infect Chemother* 2008; 14: 156–60.
19. von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)—a report of ten cases. *J Infect* 2006; 52: 92–6.
20. Lee M, Lee J, Carroll MW et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1508–18.
21. Garrabou G, Soriano A, López S et al. Reversible inhibition of mitochondrial protein synthesis during linezolid-related hyperlactatemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 962–7.
22. De Bus L, Depuydt P, Libbrecht L et al. Severe drug-induced liver injury associated with prolonged use of linezolid. *J Med Toxicol* 2010; 6: 322–6.
23. Interaksjonsdatabase for norske klinikere. [www.interaksjoner.no](http://www.interaksjoner.no) [1.3.2013].
24. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012; 40: 1430–42.

*Mottatt 22.3. 2013, første revisjon innsendt 22.6. 2013, godkjent 22.10. 2013. Redaktør: Sigurd Høye.*