

# Antibiotika

## Interaksjoner med vertsfaktorer

**Tore Midtvedt**

Antibiotika, primært rettet mot mikroorganismer, kan også påvirke verten på organ-, celle- og molekylplan. Denne oversiktsartikkelen gir en rekke eksempler på interaksjoner mellom antibiotika og oss selv. Eksempelene omfatter trøtthet, »uroelig mage«, nedsatt hukommelse, infertilitet, blødninger, endret smak- og/eller luktesans og redusert granulocytffunksjon. Antibiotikas virkning på oss kan følgelig gi både uvanlige og uventede symptomer. Historien har mange eksempler på at pasientens observasjon var virkelig og at tannlegens/legens forklaring på fenomenet var mangelfull eller direkte feilaktig. Et godt råd er derfor å ta pasientens observasjon i slike tilfelle alvorlig.

Antibiotika er som vi alle vet »stoffer framstilt av mikroorganismer og med hemmende effekt på andre mikroorganismer – i konsentrasjoner som tåles av vertsorganismens celler«. I den aktuelle situasjonen er kjerneordet »tåles«. Det vil si: Vi innrømmer og aksepterer at midlet kan ha effekt på våre celler, men de skal ikke være mer uttalte enn at våre celler – og vi – tåler disse effektene.

Men det går ikke å skjule at vi ofte glemmer at vi har akseptert at våre antibiotika også kan virke på oss på organ-, celle- og molekylplanet. Pasientene behøver nødvendigvis ikke å ha noen subjektive plager av disse effektene, men de er der likevel, om vi bare undersøker nøye nok. Om pasienten har besvær, relaterer vi ofte besværet til den effekten midlet måtte ha på mikrobenene, mens det i virkeligheten er en interaksjon med våre celler og våre funksjoner.

I det følgende vil jeg gi noen eksempler på vanlige interaksjoner mellom antibiotika og oss selv. Av plass- (og kunnskapsmessige) hensyn er dette ikke en komplett gjennomgang av alle slike interaksjoner, men en kort presentasjon av situasjoner som vi kanskje alle har opplevd med våre pasienter. Den interesserte leseren henvises til »Meyler's Side Effect of Drugs« (1) og til referansene fra »Side Effects of Drugs (Annals)« (SEDA) (2), hvor man vil finne de viktigste henvisningene.

### Trøtthet

De fleste av oss har hatt pasienter som har klaget over at de ble trøtte av penicillin (eller andre antibiotika). Våre forklaringer kan ha vært mange, fra at det er selve infeksjonen som har gitt trøttheten, til at når bakterier dør, så frigjøres det stoffer som kan virke på oss, osv. I det følgende gis det to eksempler på interaksjoner hvor man har vist at antibiotika påvirker metabolismen i muskler – og at dette kan oppfattes av pasienten som trøtthet.

#### *Prostaglandinsyntese og ampicillin*

Prostaglandiner er blant kroppens viktigste regulatorer og de medvirker i en rad funksjoner, som f. eks. ulike muskelaktiviteter. Ampicillin blir ofte brukt profylaktisk ved fare for tidlig fødsel. I tillegg til en eventuell antibakteriell effekt, har man ment å observere at svangerskapet blir forlenget, uten at man har hatt noen forklaring til dette. I en nylig publisert artikkel ble det påvist at ampicillin påvirker frigjøringen av prostaglandin E. Dermed kan mange funksjoner, som avslapning av muskler, påvirkes (3).

#### *Karnitin og pivalinsyre*

Karnitin er et viktig stoff i kroppen vår. Det hjelper til med energiomsetningen i muskelvev, ikke minst i hjertemusklaturen. Kan antibiotika påvirke denne funksjonen?

Indikasjoner på at så kan skje, ble funnet ved en ren tilfældighet. For noen år siden ble to søsken innlagt på et sykehus i Göteborg for uttalt trøtthet (4). Anamnestisk kom det fram at de hadde fått gjentatte kurer med et peroralt betalaktamantibiotikum for angivelige infeksjoner. Midlet var tilkoblet en pivalinsyreester som ble avspaltet i kroppen og utskilt i urinen. Ved en tilfældighet målte man karnitinmengden i serum hos disse barna, og den var meget lav. Kompletterende undersøkelser viste at pivalinsyren ble utskilt i urinen koplet til karnitin. Dermed sank kroppens beholdning av karnitin; konsekvensen ble bl.a. trøtthet.

Dette gav støtet til intensiv forskning i forbindelse med antibiotika koplet til pivalinsyre. Undersøkelsene viste at pivalinsyre tenderer til å senke karnitinmengden, først i serum og senere i vev (SEDA-14,-15,-16 (2, 5)).

På verdensbasis er det atskillige perorale antibiotika som inneholder pivalinsyre, men i Norden dominerer to preparater, nemlig pivampicillin (Pondocillin®) og pivmecillinam (Selexid®). Et naturlig spørsmål vil være: Til hvilke pasienter bør man ikke gi slike preparater? Jeg tillater meg å sitere fra en oversiktsartikkel i SEDA-19 (2): »In conclusion, antibiotics esterified with pivalic acid should be avoided in all patients who require long-term antibiotics, especially if there is heart disease ... Short-term treatment in otherwise healthy individuals does not seem to carry any risk, with one possible exception, patients with a demand for very heavy physical work, such as top athletes who should not take drugs containing pivalic acid«. Disse forslagene til begrensninger i forskrivning av pivalinholdige antibiotika skulle være lett å forholde seg til for de fleste av oss.

### »Urolig mage«

Ulike former for »urolig mage«, fra ufarlig men plagsom rumling til livstruende antibiotika-assosiert diaré, forekommer ved bruk av nesten alle antibiotika. Mekanismene blir som regel forklart ved at midlene gir forstyrrelser i normalfloraen og dette tillater at uønskede bakterier, som *Clostridium difficile*, øker i antall og fremkaller symptomene. Dette er nok ofte, men ikke alltid, hele forklaringen. Det er nå, for eksempel, vist at alle midlene innen gruppen makrolider (i Norge gjelder dette azitromycin, erytromycin, klarytromycin og spiramycin) kan gi tarmmotilitetsforstyrrelser som ikke skyldes endringer av tarmfloraen. Disse makrolidene, særlig da erytromycin og klarytromycin, virker som analoger til motilin, som er et av kroppens egne motorikkfremkallende substanser. Effekten er faktisk så uttalt at midlene med hell er blitt forsøkt ved behandling av pasienter med nedsatt tarmmotorikk, f. eks. postoperativ tarmparese (SEDA-13,-18 (2)).

Også pasienter som får betalaktamantibiotika (penicilliner, cefalosporiner, monobaktamer og karbapenemer) klager ofte over urolig mage. I en kryss-studie fikk frivillige enten amoxicillin/klavulansyre (Bremide®) eller placebo (6). Forfatterne slår fast at preparatet hadde en sikker motilitetsøkende effekt – via mekanismer som ikke gikk over endringer i tarmflora. En »het«, men noe usikker teori er at dette skyldes at kombinasjonen interagerer direkte med postsynaptiske GABA-reseptorer (*gamma-amino-butyric acid*) i tarmen (SEDA-17 (2)).

### Hukommelse

Det er vel kjent at mange antibiotika blokkerer oppbygningen av eggehvitemolekyler, både hos bakterier og i våre celler. Dette gjelder ikke minst tetracyklinene, inklusiv doksyklin. Det blir vanligvis antatt at dette er av liten eller ingen betydning hos oss.

Men at dette ikke nødvendigvis er den hele og fulle sannheten, kan resultatene av følgende undersøkelse gi oss en liten påminnelse om (7). Trettito frivillige fikk enten 200 mg doksyklin eller placebo ved sengetid. Forsøkspersonene måtte så lære seg en 40 ord lang setning. De fikk så sove, og ble vekket med visse mellomrom og måtte memorere setningen; søvndybden ble kontrollert via registrering av såkalte REM (»rapid eye movements«). Forsøkspersoner som hadde fått doksyklin hadde en klar svekkelse av minnet. Det er sjelden at pasienter utsettes for en liknende stress-situasjon som å memorere en lang setning midt på natten. Men dersom minnet påvirkes av tetracykliner (hypotese: nedsatt oppbygning av eggehvitemolekyler), er dette likevel noe vi kanskje bør huske på om vi setter pasienter på langtidsbehandling med tetracykliner. Ikke minst gjelder dette skoleungdom og langvarig aknebehandling.

### Infertilitet

Infertilitet er et økende problem. Med forbehold om store geografiske variasjoner er det anslått at minst hvert 8. par har fertilitetsproblemer, og vanskene synes å være relativt jevnt fordelt mellom kjønnene (8). Ofte blir infeksjon antatt å være en bakenforliggende årsak, og man gir antibiotika uten en sikker etiologisk diagnose og uten tanke på at midlene i seg selv kan påvirke fertiliteten. I det følgende vil jeg gi noen eksempler på at dette kan være tilfelle.

#### Mannlig infertilitet

Det er selvfølgelig ingen frivillige, prospektive studier hvor man har studert den anti-fertile effekten av antibiotika på menn. Foreliggende data er hentet dels fra dyrestudier, men også fra studier in vitro (SEDA-16 (2)).

**Betalaktamantibiotika** – Denne gruppen blir vanligvis antatt ikke å ha noen innvirkning på mannlig fertilitet, men det finnes dyreeksperimentelle data som viser at flere av midlene kan gi nedsatt spermieproduksjon.

**Tetracykliner** – Denne gruppen anvendes ofte i behandling av mulige infeksjoner som årsak til infertilitet. Men det er vist at midlene påvirker både nydannelse og bevegelighet av spermier. Det er derfor ikke urimelig at »it is likely that the beneficial effects of treatment of men with an infectious etiology for infertility may actually reflect a balance between the beneficial effects of eradication of infection and pyospermia versus the probably temporary negative effects of tetracyclines on spermatozoal functions« (9). Det er blitt hevdet at doksycyklin bør brukes framfor andre tetracykliner (10).

**Makrolider** – Denne gruppen kan også påvirke både nydannelse og motilitet av spermier. Som ved tetracyklinene kan det være en balanse mellom en gunstig anti-infeksiøs effekt og en skadelig antispermial effekt. For både tetracykliner og makrolider gjelder det at de ikke bør brukes som langtidsbehandling om pasienten har infertilitetsproblem.

Ved gjennomgang av andre grupper av antibiotika kan man finne rapporter om at de fleste midlene kan påvirke enten spermimotilitet eller -nydannelse. Hittil er det ikke kommet noen rapporter om slike effekter av fluorokinoliner. Men i en studie ble det vist at ett slikt middel, norfloxacin, gitt til gravide rotter, førte til en dose-avhengig DNA-skade i raskt delende celler (tarmceller) hos fostrene (11). En funksjonell aktiv mannlig testis inneholder et betydelig antall celler som deler seg raskt. Men så vidt jeg vet, foreligger det ingen publiserte data om at fluorokinoliner påvirker disse cellene.

Selv om det er relativt få kliniske rapporter om antibiotikas innvirkning på mannlig fertilitet, er det ikke dermed sagt at problemet er lite. Det er all grunn til å huske at man hadde brukt sulfasalazin i 40 år før en kausal sammenheng mellom midlet og oligospermi ble fastslått.

### *Kvinnelig infertilitet*

I tillegg til en eventuell påvirkning av eggnydannelse, kommer muligheten for at antibiotika kan påvirke omsetningen av østrogen og andre kjønns hormoner som har en enterohepatisk sirkulasjon (SEDA-8,-13 (2)). Disse effektene er antatt å gå via en påvirkning av tarmfloraen. Kjønns hormonene utskilles til galle som konjugater. I tarmen vil mange bakterier både kunne dekonjugere og omdanne hormonene til derivater som både kan ha nedsatt absorpsjon og nedsatt hormon-effekt. Dette vil kunne påvirke den normale hormonbalansen og også effekten av hormonholdige p-piller (SEDA-24 (2)).

## Funksjonsforstyrrelser

### *Blødninger*

Mange antibiotika kan gi blødninger, og mekanismene kan være både via en effekt på blodplatene og en effekt på humorale koagulasjonsfaktorer (SEDA-18 (2)). I en undersøkelse som omfattet over 1500 pasienter fant man blødningsforstyrrelser hos nesten 5%, og 8 av de 10 mest involverte antibiotika tilhørte gruppen betalaktamer (12, 13). Det er således all grunn til å ta pasientens opplysninger om eventuell økt blødning fra tannkjøttet under en pågående antibiotikakur som en viktig informasjon.

### *Smak- og luktesans*

Slike forstyrrelser er langt vanligere enn man vanligvis antar (SEDA-19 (2)). Selv om disse symptomene er forbigående og ikke livstruende, er det all grunn til at både tannleger og leger »should become more aware of these disorders, and it is important that they recognize that these symptoms should not be trivialized and that they influence patient well-being in a manner that is clinically and emotionally relevant (SEDA-19 (2)).

### *Granulocytter*

Mange antibiotika påvirker ikke bare bakterier, men også hvite blodlegemer, både kvantitativt (ofte ved neutropeni) og kvalitativt (nedsatt kjemotaksi og/eller fagocytose). Disse viktige spørsmålene er blitt belyst i flere oversiktsartikler (SEDA-13 (2)).

Som nevnt tidligere har jeg bare gitt noen få eksempler på hvorledes antibiotika kan påvirke kroppens celler og funksjoner. Jeg har med vilje ikke omtalt tetracykliner og påvirkning av kalsifiseringen, da dette er velkjent for alle tannleger. En påvirkning av oss – og ikke mikrobene – kan gi både uvanlige og uventede symptomer hos pasienten. Et godt råd er å alltid ta pasientens observasjon alvorlig. Historien er full av eksempler på at pasientens observasjoner var riktige, mens tannlegens eller legens forklaring til plagene ofte var mangelfulle eller direkte feilaktige.

## Compliance

»Compliance« betyr overensstemmelse eller samsvar. Brukt i denne sammenhengen beskriver det hvordan pasienten følger dine forordninger, dvs. hvordan han eller hun tar sin medisin. Resultatet av tallrike undersøkelser viser relativt entydig at det er all grunn til å vie problemet stor oppmerksomhet. Mange vet av egen erfaring at det ikke alltid er lett å huske på å ta sin medisin.

I en tannlegepraksis er den tiden som en pasient skal ta antibiotika oftest relativt kort – fra noen dager til få uker, noe

som øker sjansene for »compliance«. Men det enkle faktum at antibiotika ofte virker raskt, og at pasientene føler sig friske, øker sjansen for at han eller hun slutter å ta sitt middel, med derav følgende økt sjanse for tilbakefall.

All erfaring tilsier at god informasjon er den viktigste faktoren for at pasienten skal gjøre som du anbefaler. Informasjonen bør omfatte både hvorfor du gir ham eller henne antibiotika, hvordan og hvor lenge det skal tas og at bivirkninger kan forekomme; gjerne med en kort omtale av de hyppigste forekommende. Når det gjelder bivirkninger er det viktig at pasienten kan kontakte behandler om det er noe han lurer på.

Historien om hvorledes man oppdaget at metronidazol kunne ha effekt på anaerobe bakterier understreker betydningen av en god dialog mellom pasienten og tannlegen: Pasienten hadde tannabscess og denne ble åpnet av hennes tannlege. Hun kom tilbake noen dager senere og betennelsen hadde da gått drastisk tilbake. Tannlegen mente at pasienten måtte ha tatt antibiotika, men hun sa nei. Hun hadde bare tatt metronidazol for sin vaginale utflod. Tannlegen trodde på pasienten. Resultatet av videre undersøkelser var at man kunne vise at metronidazol var det inntil da mest effektive midlet mot anaerobe bakterier. Tannlegen tolket observasjonen rett.

## English summary

### *Antibiotics – interactions with host factors*

Antibiotics, primarily directed against microorganisms, can also affect the host on the organ, cell or molecular level. This review gives several examples of interactions between antibiotics and ourselves. They include fatigue, »nervous stomach«, reduced memory, infertility, hemorrhages, altered taste and/or smell perception and reduced granulocyte functions. Accordingly, antibiotics can cause a number of unusual and unexpected symptoms in the patient which are not related to their antimicrobial effects. Many cases have been recorded over time where the observations made by the patient were real whereas the explanations given by the dentist/physician were unsatisfactory or erroneous. Good advice would be to accept the patient's observations in such cases as genuine. Unfortunately, drug treatment is often compromised by lack of full compliance by the patient. Good information to the patient is of paramount importance to ensure that the patient follows your recommendations.

## Litteratur

1. Dukes MNG, editor. *Meyler's Side effect of drugs*. 13th ed. Amsterdam: Elsevier; 1996.
2. Midtvedt T. In: Aronson JK, editor. *Side effects of drugs*

(Annuals). Elsevier Science BV. References are made to the following volumes: SEDA-8 = Vol 8, 1984; Chap. 27: 256-61. SEDA-13 = Vol 13, 1989; Chap. 26 & 27: 210-90. SEDA-14 = Vol 14, 1990; Chap. 26 & 27: 220-8. SEDA-15 = Vol 15, 1991; Chap. 26: 254-65. SEDA-16 = Vol 16, 1993; Chap. 26: 262-72. SEDA-17 = Vol 17, 1994; Chap. 26; 296-302. SEDA-18 = Vol 18, 1995; Chap. 26 & 27: 258-77. SEDA-19 = Vol 19, 1996; Chap. 26: 237-45. SEDA-24 = Vol 24, 2001; Chap 25; 273-4.

3. Vesce F, Buzzi M, Ferretti ME, Pavan B, Bianciotto A, Jorizzo G, et al. Inhibition of amniotic prostaglandin E release by ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 759-64.
4. Holme E, Greter J, Jacobson CE, Lindstedt S, Nordin I, Kristiansson B, et al. Carnitine deficiency induced by pivampicillin and pivmecillinam therapy. *Lancet* 1989; 2: 469-73.
5. Abrahamsson K, Holme E, Jodal U, Lindstedt S, Nordin I. Effect of short-term treatment with pivalic acid containing antibiotics on serum carnitine concentration – a risk irrespective of age. *Biochem Mol Med* 1995; 55: 77-9.
6. Caron F, Ducrotte P, Lerebours E, Colin R, Humbert G, Denis P. Effects of amoxicillin-clavulanate combination on the motility of the small intestine in human beings. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1085-8.
7. Idzikowski C, Oswald I. Interference with human memory by an antibiotic. *Psychopharmacol* 1983; 79: 108-10.
8. Lipshultz LI, Howards SS. Evaluation of the subfertile man. *Semin Urol* 1984; 2: 73-9.
9. Schlegel PN, Chang TS, Marshall FF. Antibiotics: potential hazards to male fertility. *Fertil Steril* 1991; 55: 235-42.
10. Tooth A, Lesser ML. *Ureaplasma urealyticum* and infertility: the effect of different antibiotic regimens on the semen quality. *J Urol* 1982; 128: 705-11.
11. Pino A, Maura A, Villa F, Masciangelo L. Evaluation of DNA damage induced by norfloxacin in liver and kidney of adult rats in fetal tissues after transplacental exposure. *Mutat Res* 1991; 264: 81-3.
12. Brown RB, Klar J, Lemeshow S. Enhanced bleeding with cefoxitin or moxalactam. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2159-64.
13. Hicks MJ, Flaitz CM. The role of antibiotics in platelet dysfunction and coagulopathy. *Int J Antimicrob Agents* 1993; 2: 129-50.

## Författer

Tore Midtvedt, professor emeritus, med dr

Laboratorium för medicinsk mikrobiell ekologi, Karolinska institutet, Stockholm, Sverige

### Korrespondens:

Tore Midtvedt, Laboratorium för medicinsk mikrobiell ekologi, Karolinska Institutet, SE-171 77 Stockholm, Sverige. E-post: [tore.midtvedt@cmb.ki.se](mailto:tore.midtvedt@cmb.ki.se)

