

Noe å lære av

En 34 år gammel mann med hemoragisk cystitt

Trygve Brügger-Andersen

antb@sir.no

Medisinsk avdeling

Rolf Reiersen

Infeksjonsmedisinisk avdeling

Sentralsjukehuset i Rogaland

Postboks 8100

4068 Stavanger

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 3077

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

En 34 år gammel mann ble lagt inn i Medisinsk avdeling ved Sentralsjukehuset i Rogaland etter seks ukers sykehistorie med influensaliknende symptomer i form av slapphet, muskelsmerter og frøsninger om kvelden. Kontroll hos egen lege tre uker tidligere hadde ikke ført til tiltak. Ved kontroll en uke før innleggelse var CRP 62 mg/l og SR 45 mm. Ingen antibiotisk behandling ble iverksatt. Symptomene var blitt vurdert som influensaliknende sykdom.

Innleggelsesdagen var han febril (38,9 °C målt rektalt) og hadde frostrier. Det ble påvist forhøyede verdier av CRP og SR (tab 1) samt spor av blod og protein i urinen. I tillegg var det siste døgn kommet en bløtdelshevelse med lokal ømhet og rubor over venstre os calcaneus. Øvrig organstatus inklusive EKG var normal. Ved sesjon flere år tidligere var det påvist systolisk bilyd. Pasienten ble da henvist til oppfølging ved Kardiologisk poliklinikk, Sentralsjukehuset i Rogaland, der man påviste bikuspid aorta og antydte aortainsuffisiens. Det ble gitt sedvanlige råd om endokardittprofylakse. Innleggelsesdagen ble bilyden beskrevet som uendret.

Sykdomsbildet var foreløpig ikke blitt oppfattet som behandlingstrengende sykdom. Kortvarig feber og lett redusert allmenntilstand er uspesifikke og vanlig forekommentilstand. Men langvarig feber hos pasient med medfødt hjertefeil skal gi mistanke om infeksjons endokarditt, og pasienten skal innlegges i sykehus.

Ved transtorakal ekkokardiografi ble det samme dag påvist vegetasjoner like over aortaklaffen mot venstre atrium. Det var i 11 av 11 blodkulturer oppvekst av Streptococcus mutans, men det var normale funn i munnhulen etter oralkirurgisk vurdering. Skjelettscintigrafi bekreftet osteomyelittforandringer i venstre os calcaneus, og det ble umiddelbart startet opp behandling med penicillin og aminoglykosid intravenøst.

Tilstanden ble oppfattet som aortaklaffendokarditt og tilfredsstilte Dukes hovedkriterier både med henblikk på mikrobiologisk agens og når det gjaldt klaffemorfologi (1). Tidlig oppstart av antimikrobiell behandling er viktig for å unngå destruksjon av klaffer. Osteomyelittforandringene i venstre os calcaneus ble oppfattet som sannsynlige septiske embolier. For øvrig var det ikke tegn til hudmanifestasjoner eller nevrologiske manifestasjoner. Det ble bemerkt en lavgradig sekundær anemi, med Hb 12,4 g/100 ml.

Ved ekkokardiografisk kontroll etter 14 dager var det ingen tegn til vegetasjoner. Pasienten var da afebril, oppgående og symptomfri, og hadde i tillegg fallende CRP (19 mg/l) og et leukocyttnivå på $6,0 \cdot 10^9/l$.

Benzylpenicillin i fire uker ved endokarditt forårsaket av penicillinfølsomme streptokokker er vanligvis god nok behandling. Det er ofte synergistisk virkning med betalaktamantibiotika og et aminoglykosid, som anbefales gitt som tillegg de første to ukene (1). I tråd med retningslinjene ble aminoglykosid seponert etter en behandlingstid på to uker.

Dag 27 fikk pasienten tiltakende tendens til tromboflebitt i begge overekstremiteter i nærheten av innstikkstedet for venekanylen. Dette ble oppfattet som en vanlig bivirkning av penicillininfusjonen. Det var ingen sikre holdepunkter for å tro at det skulle være allergisk vaskulitt, da det for øvrig ikke var tegn til hudmanifestasjoner. Det ble derfor innlagt sentralt venekateter. I de to påfølgende dagene beskrev pasienten økende tendens til hyppig vannlating, dysuri, og det var makroskopisk hematuri med koagler. Urindyrking gav negativt resultat. Urinmikroskopi viste rikelig med røde og 2–8 hvite blodceller. Det ble samtidig påvist 10 % forhøyede verdier av eosinofile granulocytter.

Pasienten var hele tiden afebril, men fikk etter hvert sterke konstante smerter lokalisert over symfyisen. CT abdomen/bekken ble rekvirert dag 30 for å utelukke underliggende abscess. Imidlertid var det normale funn, bortsett fra markerte mesenterielle lymfeknuder og cystittforandringer. Påfølgende dag ble dette bekreftet ved cystoskopi, som viste uttalt rubor og diffus vesikal blødning. Da det ikke var tegn til tumorer eller konkrementer, ble det ikke tatt biopsi. Pasienten hadde da totalt hatt makroskopisk hematuri i fire dager før behandlingen med penicillin G ble seponert og erstattet med ceftriaxon.

Pasientens symptomer ble oppfattet som hemoragisk cystitt. Denne tilstanden defineres som akutt oppstått diffus vesikal blødning. Vanligste årsaker er kjemiske irriteranter, stråleskader, infeksjoner (bakterier, virus, parasitter, sopp), immunologisk reaksjon som følge av behandling med legemiddel, for eksempel cytostatika (cyklofosamid) og antibiotika (2–4).

Typiske symptomer er hematuri (kan være mikroskopisk, noe som tilsier at flere tilfeller kan være udiagnostisert), dysuri og pollakisuri med debut 3–28 dager (hyppigst < 10 dager) etter behandlingsstart. Pasienten utviklet lavgradig anemi (Hb 11,6 g/100 ml) i løpet av fem dager på bakgrunn av makroskopisk hematuri med koagler.

Pasienten ble symptomfri etter 2–3 dager. Men etter fire dagers behandling med ceftriaxon utviklet han nøytropeni (nøytrofile granulocytter < 5 %) samt forbigående trombocytopeni (trombocytter $133 \cdot 10^9/l$) og lavgradig anemi (Hb 11,9 g/100 ml). Ceftriaxon ble seponert dag 37. Pasienten var da blitt behandlet med antibiotika intravenøst i til sammen fem uker. Sentralt venekateter ble fjernet pga. infeksjonsrisiko.

Insidensen av nøytropeni ved høydosert behandling med betalaktamantibiotika over ti dager ligger på 5–15 %, ved kortere behandlingstid er den mindre enn 0,1 %. Over 95 % av pasientene er likevel i remisjon 1–7 dager etter seponering. Ofte observeres det ledsagende symptomer i form av erytem, feber og eosinofili. Affeksjon av alle tre hematopoetiske cellerlinjer er vanlig og antas å være reversibel. Det er ikke beskrevet permanent affeksjon av granulopoesen. Sekundærinfeksjon utvikles hos 4,2 % men medfører svært sjelden fatal utgang. En metaanalyse av 190 pasienter med antibiotikainduert

Tabell 1 Utvalgte klinisk-kjemiske blodprøver tatt av pasienten under sykehusoppholdet og 14 dager etter utskrivning

Analyse (referanseområde)	Dag 1 (innleggelse) PcG (5 mill. IE X 4) + Aminoglykosid (400 mg X 1) Oppstart	Dag 17 Amino- glykosid Seponert	Dag 31 PcG Seponert	Dag 32 Ceftriaxon (2 g X 1) Oppstart	Dag 37 Ceftriaxon Seponert	Dag 38 Klindamycin (600 mg X 3) + Ciprofloksacin (400 mg X 2) Oppstart	Dag 42 (utskrivning) Klindamycin + Ciprofloksacin Seponert	Dag 56 (kontroll to uker etter utskrivning)
Leukocytter (3,1–11,0 · 10 ⁹ /l)	8,4	4,0	–	–	1,5	2,5	3,9	6,5
Hb (13,0–16,6 g/100 ml)	12,4	–	13,0	11,6	11,9	12,0	11,7	12,0
Eosinofile celler (%) (0–6)	–	–	10	0	1	–	0	3
Trombocytter (150–450 · 10 ⁹ /l)	137	–	–	–	133	203	214	167
Nøytrofile celler (%) (40–70)	–	–	19	–	< 5	27	44	52
CRP (< 10 mg/l)	99	17	72	59	20	45	18	< 10
SR (0–20 mm)	66	–	–	–	27	–	26	16
IgG (6,10–15,70 g/l)	14,7	–	–	–	–	–	–	12,5
Kreatinin (60–100 µmol/l)	82	–	95	93	–	–	92	90
Urea (2,0–7,5 mmol/l)	5,2	–	7,5	–	–	–	4,8	–

nøytropeni har vist 31 % tilbakefall ved ny behandling med samme medikament (5, 6).

Patogenesen er heller ikke her fullstendig klarlagt. Sannsynligvis er det to mekanismer – enten IgG-mediert, eller som direkte toksisk legemiddelreaksjon på beinmargen. Eventuelt kan det tenkes en kombinasjon av begge mekanismer (7).

Dag 38 var det temperaturøkning til 38,5 °C rektalt, men uten ledsagende frostrier. Det ble samme dag igangsatt intravenøs behandling med klindamycin og ciprofloksacin, da det ikke kunne utelukkes ny bakteriell infeksjon. Men samtlige dyrkingsresultater fra hals, urin, sentralt venekateter og blodkulturer tatt de foregående to dager var imidlertid negative, og all antibiotikabehandling ble derfor avsluttet ved utreise fire dager senere. Ekkokardiografisk var det ingen tegn til vegetasjoner. Pasienten hadde da ingen subjektive symptomer, og det var begynnende normalisering av prøveresultatene – CRP 18 mg/l, SR 26 mm, Hb 11,7 g/100 ml, trombocytter 214 · 10⁹/l, leukocytter 3,9 · 10⁹/l, nøytrofile granulocytter 44 %.

Ved ekkokardiografisk kontroll to uker etter utskrivning var det normale funn, og det var normalisering av verdiene – leukocytter 6,5 · 10⁹/l, CRP < 10 mg/l, SR 16 mm. Pasienten var da nærmest fullstendig restituert.

Diskusjon

Sykehistorien beskriver en sjelden og alvorlig bivirkning ved langvarig intravenøs penicillinbehandling. Det var kliniske funn og laboratoriefunn forenlig med hemoragisk cystitt, men pasienten hadde ikke nedsatt nyrefunksjon i forbindelse med hematurien (8). Det er beskrevet livstruende blødninger ved hemoragisk cystitt under cyklofosfamidbehandling, men i tidligere publiserte kasuistikker er det kun rapportert sykdomsforløp med raskt opphør av symptomene etter seponering av legemiddel (3–8). Det er kjent at reeksponering med samme medikament kan medføre risiko for alvorlig anafylaktisk reaksjon (9). Patogenesen er ikke fullstendig klarlagt, men formodes å være en immunologisk mekanisme, da blærebiopsier har vist nedslag av IgG, IgM og C3 i slimhinnen samt eosinofili og eosinofiluri. En annen teori er at man kan se en direkte toksisk effekt av antibiotikametabolitter, eller at antibiotikaen interfererer med koagulasjonssystemet, med omfattende trombocyttagregasjon og om-danning av fibrinogen til fibrin (7).

Det er i tidligere studier rapportert en risikookkning på 7 % når det gjelder utvikling av kryssallergi ved endring av behandling fra penicillin til kefalosporin ved kjent penicillinallergi (10–12). Imidlertid er risikoen ikke tilstrekkelig klarlagt i litteraturen angående residiv av hemoragisk cystitt ved bytte fra penicillin til kefalosporin. Men ekstrem

årvåkenhet synes å være påkrevd for tidlig å fange opp eventuelt residiv.

Nivået av eosinofile granulocytter i blod var forhøyet initialt, men det ble ikke foretatt undersøkelse av urinen. Man kan derfor ikke helt utelukke at tilstanden også kunne være forenlig med eosinofil cystitt. Dette er også en inflammatorisk reaksjon i urinblæren som kan debutere med liknende symptomer, som dysuri, hematuri, proteinuri, pollakisuri, smerter i nedre del av abdomen og urinretensjon. Vanligvis er det da radiografiske funn som kan være vanskelig å skille fra typiske neoplastiske tegn (13). Diagnosen bekreftes med cystoskopi og biopsi av lesjonen. Behandlingen er empirisk.

Pasienten viste tegn på legemiddelallergi, som er definert som en immunologisk betinget overfølsomhet (14, 15). Reaksjonene inndeles i IgE-mediert og ikke-IgE-mediert allergi, som videre kan deles inn i systemiske reaksjoner (anafylaksi, vaskulitt, serum-sykdom, autoimmunsykdom, multiorgan-manifestasjoner) og organbundet reaksjoner (11). Dessverre ble det ikke målt IgE hos denne pasienten under hele forløpet. Det kan heller ikke utelukkes multipelt legemiddel-allergisyndrom som en annen forklaringsmodell på denne noe uvanlige sykehistorien. Dette er beskrevet som en tilsynelatende egen entitet, og er en disposisjon for å utvikle allergiske reaksjoner overfor flere legemidler, spesielt antibiotika (11, 16).

I og med at reeksponering for penicillin kan medføre risiko for alvorlig anafylaktisk reaksjon, og at pasientens sykehistorie var vel forenlig med penicillinallergi, ble det ikke funnet hensiktsmessig å bekrefte dette, verken ved kutantest eller blodprøve.

Ved langvarig behandling med penicillin intravenøst og utvikling av hematuri, dysuri og pollakisuri uten åpenbare infeksjonstegn bør hemoragisk cystitt være differensialdiagnose.

Litteratur

1. Sjursen H. Antibiotikabehandling ved infeksjons endokarditt. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3300–5.
2. Hutter AM, Bauman AW, Frank IN. Cyclophosphamide and severe hemorrhagic cystitis. NY State J Med 1969; 29: 305–9.
3. Nielsen FT, Hornstrup MK. Haemorrhagic cystitis precipitated by antibiotic treatment. Ugeskr Læger 1997; 159: 7150–1.
4. Cook FV, Farrar WE, Kreutner A. Hemorrhagic cystitis and ureteritis, and interstitial nephritis associated with administration of penicillin G. J Urol 1979; 122: 110–1.
5. Norrby SR. Side effects of cephalosporins. Drugs 1987; 34: 105–20.
6. Burt RM. Comparative toxicities of third-generation cephalosporins. Am J Med 1985; 79: 96–102.
7. Brown CH, Natelson EA, Bradshaw MW et al. The hemostatic defect produced by carbenicillin. N Engl J Med 1974; 291: 265–70.
8. Adlam D, Firoozan S, Gribbin B et al. Haemorrhagic cystitis and renal dysfunction associated with high dose benzylpenicillin. J Infect 2000; 40: 102–3.
9. Saxon A, Gilden NB, Rohr AS et al. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Ann Intern Med 1987; 107: 204–15.
10. Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. J Antimicrob Chemother 1975; 1 (suppl 3): 107–18.
11. Robert Y L. A perspective on penicillin allergy. Arch Intern Med 1992; 152: 930–7.
12. Kelkar PS, Li JT-C. Cephalosporin allergy. N Engl J Med 2001; 345: 804–9.
13. Itano M, Malek RS. Eosinophilic cystitis in adults. J Urol Int 2001; 165: 805–7.
14. Guttormsen AB, Florvaag E. Diagnostikk ved legermiddelutløste allergiske reaksjoner. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 298–9.
15. Baldo BA. Immunochemical perspectives of allergy: in the steps of Karl Landsteiner. Monogr Allergy 1990; 28: 1–10.
16. Sullivan TJ, Ong RC, Gilliam LK. Studies of the multiple drug allergy syndrome. J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 270.

Kommentar

Penicilliner og andre betalaktamantibiotika

Betalaktamantibiotikaene har det til felles at den kjemiske formelen inneholder en betalaktamring. De enkleste betalaktamantibiotika er monobaktamene, mens penicilliner, kefalosporiner og karbapenemer er mer kompliserte. I Norge er det registrert ett middel i monobaktamgruppen – aztreonam. Det virker kun mot gramnegative intestinale stavbakterier og mangler effekt mot grampositive mikrober og anaerobe mikrober.

I gruppen penicilliner finner vi foruten penicillin G («krystallinsk penicillin») også typer med utvidet antibakterielt spektrum og typer med effekt mot penicillinaseproduserende mikrober. Penicillin G var det første antibiotikumet, men er fortsatt et av de viktigste og mest effektive antibakterielle midler vi har. Det har effekt først og fremst på grampositive mikrober, men også på gramnegative bakterier som meningokokker, gonokokker og Haemophilus influenzae.

Både penicillin G og aztreonam er nær optimale antibakterielle midler – de har forholdsvis smalt antibakterielt spekter og gir liten økoskygge, det terapeutiske vinduet er stort og midlene kan doseres bredt, de har baktericid effekt, lite bivirkninger og virker synergistisk med aminoglykosider (1, 2).

Kefalosporinene inndeles vanligvis i tre generasjoner. De har effekt både på gramnegative og grampositive mikrober og gir derfor bred økoskygge. I Norge er det registrert få kefalosporiner, i andre land er et stort antall tilgjengelig.

Karbapenemene er de betalaktamanti-

biotikaene som har bredest antibakterielt spekter og som derfor også kaster bredest økoskygge. I Norge er det registrert to midler i denne gruppen.

Vanligvis er det lite bivirkninger av penicillin G. En direkte toksisk virkning på mennesker ses etter langt høyere doser enn det som brukes klinisk, og kan medføre encefalopati. Hemoragisk cystitt er en uhyre sjelden bivirkning av penicillin G (3) og er ikke nevnt i store lærebøker om antibakterielle midler (4). Antakelig ligger det en allergisk mekanisme bak. Hypersensitivitetsreaksjoner er også den bivirkningen av penicillin som er mest kjent og mest fryktet. Slike reaksjoner kan ytre seg som anafylaktiske reaksjoner med fatal utgang, og det er derfor alltid vesentlig med nøyaktig medikamentanamnese før penicillin G administreres. Andre reaksjoner er serumsykdom, som oftest manifesterer seg med feber. Penicillinallergi er forholdsvis hyppig forekommende fordi mange kan være sensibilisert fra tidligere bruk og ikke-medisinsk eksposisjon gjennom melk og meieriprodukter (4).

Både hemoragisk cystitt og andre sjeldne bivirkninger av penicillin G, som nefropati, hemolytisk anemi, pancytopeni, koagulasjonsforstyrrelser og kaliumintoksikasjon (etter store doser), krever at man er oppmerksom på bivirkninger og seponerer ved mistanke.

I enkelte tilfeller kan det være avgjørende å kunne bruke penicillin i behandling av infeksjoner. I slike tilfeller kan

det utføres en hudtest for å få avgjort om det foreligger penicillinallergi. Opptil tre firedeler av dem som tror de har allergi mot penicillin, har det ikke. Hvis det foreligger penicillinallergi, kan desensibilisering være aktuelt.

5–7 % av personer med penicillinallergi får kryssreaksjon med kefalosporiner (1). En god regel er derfor å la være å gi kefalosporiner til personer med kjent alvorlig reaksjon på penicillin. Det samme gjelder bruk av karbapenemer og monobaktam, selv om kryssreaksjon forekommer sjelden med disse midlene.

Oddbjørn Brubakk

oddbjorn.brubakk@ulleva.no
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Oppgitte interessenkonflikter: Ingen

Litteratur

1. Midtvedt T. Om bruk av antibakterielle midler. I: Vennerød AM, red. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok, 2001: 562–6.
2. Bush K. Other β -lactam antibiotics. I: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR et al, red. Antibiotic and chemotherapy. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003: 259–77.
3. Brügger-Andersen T, Reiersen R. En 34 år gammel mann med hemoragisk cystitt. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 3075–7.
4. Kucers A. Penicillin G. I: Kucers A, Crowe SM, Grayson ML et al, red. The use of antibiotics. London: Butterworth Heinemann, 1997: 3–70.