

UTLÅTANDE OM NADINE ANDERSSONS DÖD ORSAKAD AV INTRAVENÖST GIVEN ANTIBIOTIKA

Av Dr Viera Scheibner
(Pensionerad forskningschef)

Nadine föddes för tidigt, efter 33 veckor + 1 dags havandeskap, av modern Cecilia Andersson den 7 augusti 2004. Födelsen föregicks av en komplikation: fostervattnet gick efter 32 veckor. Hon förlöstes med akut kejsarsnitt. Apgar-poängen var 1–9–10. Födelsevikten var 2 235 g, längden 46 cm och huvudomfånget 30 cm.

Barnets tillstånd var till att börja med instabilt men stabiliserades genom ventilation med mask och blåsa under 2 minuter. Därefter var hon vital, rosig och hade inget behov av syrgas. Vid födseln hade modern en urinvägsinfektion orsakad av okända bakterier. Vid födseln var pH-värdet normalt, vilket även gällde för navelsträngsblodet, men CTG beskrevs som "fula" och "möjlig navelsträngskomplikation" ledde till beslut om ingrepp. Höftlederna undersöktes inte.

Behandlingen med antibiotika påbörjades inom några timmar efter födseln. Även modern behandlades direkt efter att ha fött Nadine med antibiotika i tio dagar. Blodprovet som togs på Nadine ansågs inte räcka till blododling. Barnet visade inga kliniska tecken på infektion trots att hon hade hyperbilirubinemi, för vilken hon fick ljusbehandling. Hon verkade äta ordentligt. Modern önskade få ett faderskapstest genomfört.

I början var antalet vita blodkroppar lågt: 5,7. Blododlingen gav negativt resultat. När moder och barn hemskrevs var barnets vikt 2 465 g, längden 46,8 cm och huvudomfånget 32 cm. Hemskrevs med järn och vitaminer.. Diagnosen löd: P363 (= Septikemi hos nyfödd orsakad av andra och icke specificerade stafylokocker), P073 (= Andra underburna barn), P590 (= Gulstot hos nyfödd i samband med förlossning före beräknad tid) och V9391 (= Ljusbehandling på nyfödda), barnet gavs förmodligen enligt rutin K-vitamin, (ingen anteckning i journalen, men det är rutin på svenska BB).

Barnet sondmatades först och fick senare mat via flaska (modern pumpade ut bröstmjölken).

2 september 2004: Nadine tas in på sjukhus för misstänkt apné. * Händelserna som föregick sjukhusvistelsen beskrivs så här: "...efter midnatt låg hon i pappas famn och började "knorra" i luftvägarna och blev sedan mycket blek i ansikte och på armar. Lät som att hon hade satt slem i halsen och föräldrarna stimulerade henne och efter ett tag började hon andas själv och återfick sakta färgen i ansikte och på armar. Kräktes inte, inte varit förkyld. Föräldrarna tyckte att hon reagerade trögt en stund efter och var allmänt tröttare. I övrigt varit lik sig själv i dag."

* andningsstillestånd. Ö.a.

När hon togs in var hudfärgen normal vid undersökningen. Hon sov men var lättväckt, hon rörde sig inte mycket och tedde sig trött. Fontanelen kändes mjuk. Hjärtljuden var normala och andningsljuden var rena.
Puls: 160/min.; perifera kärl kändes normala; buken kändes mjuk och oöm; hud: "har hemangiomliknande förändringar på bröstkorgen"; temperatur: 36,9 °C; vikt: 2,62 kg; syrgasmättnad (POX): 95 %.

”Bedömning: Prematur flicka som haft misstänkt apné hemma. Sedan lite trött. Status på Akuten visar lite hypoton* flicka som i övrigt är normal vid undersökningen. Vi tar ett CRP som är <8. Lägges på avd 324 för observation över natten. Mor röker.”

2 September 2004: En daganteckning gjord under eftermiddagsronden säger: "...Nadine har saturerat sig bra under dagen, inga tillbud. Ätit dåligt under em och blivit allt tröttare, samt nytillkommet blåsljud. RS-prov negativt. Morgonens prover väs u.a. utom bilirubin som var 200, okonjugerad hemolys. Undersöker Nadine och finner henne hypoton, blek, reagerar dåligt på stimuli. Uppseglande sepsis? ** Ordinerar omedelbart blod-, urin- och liqvorodling samt iv antibiotika: Bencyl-pc, 100mg/mL 2,6 mL x 2, Nebcina 10 mg/mL, 0,65 mL x 3. Infusion Albumin 5 %, 26 mL in på 2 timmar, därefter infusion Glukos 5 %, 260 mL in på ca 20 timmar. Kontrollerar blodgas, leverstatus, CRP, b-glukos samt sp-celler, sp-protein, sp-glukos, sp-virusserologi (ffa PCR herpes). Röntgen cor-pulm senare under em-kväll."

3 september 2004: "Nadine är i dag påtagligt förbättrad. God tonus, bättre färg, mer vaken, ätit bra på flaska. Förloppet tolkas som sepsis. Tyvärr blev ingen urinodling tagen. Fortsätter med antibiotika iv. Förnyad provtagning i morgon inkl. bilirubin."

5 september 2004: "Mår bra. Oklar diagnos. Ingen CRP stegring. Negativ odling i likvor och sannolikt även i blod eftersom det inte växer något i dag (satt 3/9). Negativ PCR pertussis, ingen klinik som vid Rota virus – får ej kontakt med virologen om svar på prov. Normal avföring, äter bra (utpumpad bröstmjölk på flaska, mamma vill ej amma). Beställer ultraljudsundersökning av urinvägar för att inte missa ev problem där – då urinprov före insatt beh ej gick att få. Behåller nuv antibiotika tills vidare."

7 september 2004: "Fortsätter må bra. Ej feber. Blododling är negativ. CRP 5. Får i sig 50–60 ml bröstmjölk x 8. Går upp i vikt. Ultraljud njurar från 5/9 visat normala fynd.
Bedömning, åtgärd: Sätts ut antibiotikabehandling.
Går hem på permission."

16 september 2004: Tas åter in på sjukhus för hjärtstopp. Avled samma dag.

* lågt blodtryck. Ö.a.

** sepsis: infektion som är så allvarlig att den framkallat en markant allmänreaktion i kroppen. Ö.a.

17 september 2004: Hjärtstopp antecknat i journalen.

21 september 2004: Daganteckning: "Den 17 september kontaktades undertecknad av kardiolog då man funderade över om man fick lov att ta flickans hjärtklaffar. Jag kontaktade då föräldrarna telefonledes och båda gav sitt medgivande till detta.

En del provsvar har nu inlutit. Blodstatus viss anemi med Hb 85, i övrigt u.a. RS negativ. CRP 13. Bordetella pertussis negativ, blododling visar växt av koagulas negativa stafylokocker, sannolikt hudflora och urinodling visar gramnegativ blandflora men ingen växt av streptokocker grupp B eller Listeria. Sannolikt lite kontamination från tarm. Svar på liquorodling föreligger ej.

Undertecknad hade i går, 20/9, samtal med båda föräldrarna, mors systrar och mors föräldrar. Båda föräldrarna sjukskrevs helt t o m 041017. Mor fick även recept på T Stilnoct 5 mg, 10 st. 1 t n vid behov mot sömnbesvär. Nytt återbesök planeras efter syster Juttas semester."

19 november 2004: "Rättsmedicinsk obduktion har visat relativt stor hjärnblödning, traumatisk. Polisutredning pågår. Träffar i dag modern Cecilia Andersson tillsammans med syster Jutta. Förlänger mors sjukskrivning året ut."

3 december 2004: "Brev har anlänt från Fred Höweler, offentlig försvarare. Nadines pappa Ezbjörn Hahne är misstänkt för dråp alternativt grov misshandel och försvarsadvokaten önskar tillgång till Nadines fullständiga medicinska journal. Kontaktar IT-säkerhetschef, personuppgiftsombud Barbro Laurin för att diskutera huruvida detta är möjligt. Enligt Barbro Laurin måste vi ha intyg på att Ezbjörn Hahne är Nadines pappa och dessutom fullmakt från pappan att vi får sända journalkopior till advokat. Försöker kontakta advokat Fred Höweler per telefon vid upprepade tillfällen utan att lyckas. Skriver därför brev."

OBDUKTIONSPROTOKOLL

1. Yttre undersökning

1.1 Förändringar efter döden

1.1.1 Likfläckarna är blåroda och synliga kroppens ryggsida

1.1.2 Likstelheten kvarstår

1.2 Ögonens bindehinnor och kroppens öppningar

- 1.2.1 Ögonens bindehinnor är utan blödningar.
- 1.2.2 I hörselgångarna, näsöppningarna, munhålan och ändtarmsöppningen ses intet främmande innehåll. Synliga slemhinnor är utan blödningar.

1.3 Skador

- 1.3.1 På kroppens hud ses inga sår eller blånader. I mjukvävnaden under huden på bålén ses inga blödningar.

1.4 Övrigt

- 1.4.1 På nedre delen av buken, på benen och ryggen ses injektionsmärken (resttillstånd efter medicinskt ingrepp).
- 1.4.2 Mitt på bröstet ses ett inlagt snitt (resttillstånd efter organdonation, uttagning av hjärtsklaffar).
- 1.4.3 De yttre könsorganen är oskadade och fria från främmande innehåll.
- 1.4.4 I huden på bröstet till vänster ses en ca 5 x 3 cm stor blodkärlsbildning (s.k. hemangiom, födelsemärke).

2. Inre undersökning

2.1 Huvudet

- 2.1.1 Huvudsvålen är utan blödningar.
- 2.1.2 Skallen är oskadad.
- 2.1.3 Under den hårda hjärnhinnan ses ett tunt lager flytande blod kring hela storhjärnan men framför allt vid hjärnbasen på höger och vänster sida. Blodleverar häftar vid den hårda hjärnhinnan motsvarande högra tinninglobens pol och nacklobernas poler. Den hårda hjärnhinnan är oskadad.
- 2.1.4 Ögonhålorna friprepareras. Blod ses ej.
- 2.1.5 Hjärnundersökning sker före och efter fixering i formalin. Hjärnan är kraftigt svullen och uppmjukad. Mellan mjuka hjärnhinnorna ses svartröda, sammanflytande, tämligen skarpt avgränsade blödningar på tinninglobernas poler, undersidor och utsidor samt på hjässlobernas konvexitet. Skarpt avgränsade, isolerade och symmetriska blödningar ses vid mittlinjen på pannlobernas bakre del inom de s.k. precentrala fårorna, vid mittlinjen på hjässloberna inom de s.k. postcentrala fårorna samt vid mittlinjen på nackloberna. Mindre och mer oskarpt avgränsade blödningar ses även på nacklobernas undersidor. Vid tinninglobernas poler häftar levrat blod. I den underliggande hjärnbarken och vita substansen ses inga säkra blödningar. Kring hjärnstammen samt i hjärnans kammare ses inget blod. Kärlen på hjärnans bas är oskadade och visar inga tecken på skador, sjukliga förändringar eller missbildningar.

2.2 Cirkulationsorganen

Inget onormalt och inga sjukliga förändringar påträffades.

2.3 Andningsorgan

Inget onormalt och inga sjukliga förändringar påträffades.

2.4 Matsmältningsorgan

Inget onormalt och inga sjukliga förändringar påträffades.

2.5 Urinorgan och inre könsorgan

Inget onormalt och inga sjukliga förändringar påträffades.

2.6 Endokrina och lymfatiska organ

Inget onormalt och inga sjukliga förändringar påträffades.

2.7 Skelett

Inget onormalt, inga sjukliga förändringar eller skada.

2.8 Längd och vikter

Kroppslängd	53 cm
Kroppsvikt	2,86 kg
Hjärna	370 g
Hjärta	14 g
Höger lunga	40 g
Vänster lunga	38 g
Lever	106 g
Mjälte	12 g
Njurar	28 g

2.9 Övrigt

Hela kroppens skelett har röntgats.

Inga skelettskador på bål, arm och ben har påvisats.

3. Tillvaratagna prover och föremål

3.1 För rättskemisk undersökning

- muskel
- lever

3.2 För mikroskopisk undersökning vävnadsprov från

- hjärna
- hjärta
- lungor
- lever
- njure
- sköldkörtel

- lymfkörtel
- mjälte
- bukspottskörtel
- bräss

4. Mikroskopisk undersökning

Hjärna: Mellan mjuka hjärnhinnorna och utanför dessa ses rikliga blödningar. På flera ställen inom blödningarna ses riklig förekomst av pigmentladdade makrofager samt riklig förekomst av hemosiderin och utfällt järn motsvarande toppen av flera vindlingar. I barken, på toppen av några vindlingar ses måttlig till kraftig reaktiv glios som fortsätter djupare in i den underliggande vita substansen (immunofärgningsteknik, GFAP). På toppen av en vindling i barken och i anslutning till gliosen ses färskblödningar.

Blödningar av varierande ålder mellan mjuka hjärnhinnorna, under den hårda hjärnhinnan samt i hjärnvävnaden.

(Undersökningen av hjärnvävnaden har gjorts i samarbete och i samråd med specialist i neuropatologi vid SU/Sahlgrenska Sjukhuset)

Hjärta: Vävnaden visar normal bild.

Lunga: Blodstas. I alveolerna ses främmande material. Inflammation ses ej. Inandad magsäcksinnehåll.

Lever: Vävnaden visar normal bild.

Njure: Vävnaden visar normal bild.

Sköldkörtel: Vävnaden visar normal bild.

Lymfkörtel: Vävnaden visar normal bild.

Mjälte: Vävnaden visar normal bild.

Bukspottskörtel: Vävnaden visar normal bild.

Bräss: Vävnaden visar normal bild.

OMSTÄNDIGHETER

2004-09-16 har hon färdats i faderns bil när hon plötsligt blivit blek, börjat kräkas och därefter slutat andas. Återupplivningsförsök har påbörjats av fadern. Vid ambulansens ankomst har hon varken haft spontanandning eller hjärtverksamhet (uppgift från patientjournalen). Återupplivningsförsök har varit förgäves.

Av patientjournalen från SU/Östra Sjukhuset framgår att hon 2004-09-02 har inlagts på sjukhuset på grund av misstänkt *apné* (andningsstillestånd) som uppkommit när hon varit hemma. Under vårdtiden 2004-09-02 har hon plötsligt blivit blek, med lågt blodtryck och reagerat dåligt på stimulering. Man har misstänkt allmän bakteriell infektion och påbörjat behandling med antibiotika. Vid den samtida kompletterande undersökningen (odling) beträffande infektionens art har ej påvisats tecken på infektion. Således har

orsaken till hennes symptom varit oklar. Under de följande dagarna har hennes tillstånd förbättrats och hon har utskrivits från sjukhuset 2004-09-07.

Undersökningsfynd

- blödningar av varierande ålder under den hårda hjärnhinnan, mellan mjuka hjärnhinnorna och i hjärnvävnaden (2.1.3, 2.1.5 samt mikroskopisk undersökning)
- inga skador på kroppens hud, i mjukvävnader under huden eller i kroppens inre organ
- inga skador på skelett (rättsmedicinsk undersökning samt röntgenundersökning)
- inandad magsäcksinnehåll (2.3.1 samt mikroskopisk undersökning)
- resttillstånd efter organdonation

Skadornas uppkomstsätt

Blödningarna under den hårda hjärnhinnan, mellan mjuka hjärnhinnorna och i hjärnvävnaden har orsakats av inverkan av trubbigt våld. De färska blödningarna har uppkommit i direkt anslutning till döden. De äldre skadorna har uppkommit minst en vecka före dödsfallet.

Avsaknad av skador på kroppens skelett, i mjukvävnader under huden eller på inre organ talar för att de färska skadorna uppkommit genom skakvåld.

Även de äldre skadorna kan ha uppkommit genom likartat våld.

Inandningen av magsäcksinnehållet har varit en följd av skadorna.

Rättskemisk undersökning

Läkemedelsscreening negativt i muskel.

Den rättskemiska undersökningen är utförd vid Rättskemiska avdelningen i Linköping.

Dödsorsak

Fynden talar starkt för att döden orsakats av skadorna.

Dödssätt

Den samlade bilden talar starkt för att döden orsakats av annan person.

Signerat av Mario Verdicchio (avdelningsläkare) och vidimerat av Adam Berkowicz (överläkare) den 8 december 2004.

Min kommentar till det ovanstående:

Ovanstående upphovsmans slutsatser angående arten av de iakttagna undersökningsfynden är fullständigt felaktiga, överensstämmer inte med de dokumenterade undersökningsfynden och är oprofessionella och i sanning bisarra. Möjligheten att den givna antibiotikan har orsakat de observerade

symptomen och sjukliga förändringarna, så som har dokumenterats i en mängd medicinsk litteratur, nämns inte med ett ord. Hans okunnighet om andra välgrundade och tänkbara förklaringar utöver våld är oförlätlig. Han borde fräntas sin legitimation och mista sin behörighet att praktisera som läkare och som rättsmedicinare i synnerhet.

Den rimliga alternativa bedömningen av de observerade och dokumenterade symtomen och orsaken till Nadines död ser ut som följer:

1. Nadine föddes för tidigt och hamnar därmed i en kategori som är känslig för all slags medicinering och alla slags rutiner.
2. Nadine gavs antibiotika intravenöst direkt efter födseln.
3. Den givna antibiotikan tillhör den så kallade tredje generationens bredspektrumantibiotika som har konstaterats ge upphov till kraftiga reaktioner till och med hos större och friska barn och vuxna.
4. Det finns en omfattande medicinsk litteratur som beskriver de symtom och sjukliga förändringar som återfanns hos Nadine vilka ledde till hennes död, förorsakad av sådan antibiotika.
5. Effekterna av den givna antibiotikan beror på *non-specific stress syndrome*, * en vedertagen princip inom medicinen som innebär att effekten av ett giftigt ämne är karakteristisk men icke-specifik, dvs. inte specifik för något visst giftigt ämne. Effekterna kan också beskrivas som en anafylaktisk reaktion, en immunologisk överkänslighetsreaktion som kan leda till döden.
6. Nadine uppvisade inga yttre tecken på misshandel ("orsakad av annan person") så som blåmärken någonstans på kroppen och/eller frakturer som skulle kunna sägas ha orsakats av yttre våld. "Slutsatsen" att hon dog på grund av trubbigt våld är inte dokumenterad – den är påhittad, grundlös och fullständigt felaktig. Även om det som orsakade Nadines skador och död inte skulle kunna klarläggas, utgör skada vållad av annan person och mord inte den enda rimliga alternativa förklaringen.
7. Symtomen, de sjukliga förändringarna och i slutänden Nadines död förklaras till fullo av den skadliga påverkan antibiotikan hade – antibiotika som det är dokumenterat att hon gavs.

* Ingen svensk översättning föreligger. Scheibner kallar det i en artikel även *General Adaptation Syndrome*, adaptationssyndrom (GAS). Ö.a.

MIN ANALYS AV TILLGÄNGLIGA FAKTA (SYMPTOM, SJUKLIGA FÖRÄNDRINGAR OCH PROVER) VILKA TILL FULLO FÖRKLARAR NADINES DÖD.

Citat ur relevanta vetenskapliga artiklar.

1. Nadine föddes för tidigt efter 33 veckor och en dags havandeskap och förlöstes med akut kejsarsnitt. Hennes tillstånd var i början instabilt, men hon bedömdes senare vara ett normalt, friskt barn.
2. Utan att några bakteriologiska belägg fanns, antogs Nadine ha en bakteriell infektion och gavs antibiotika intravenöst strax efter födseln.
3. Inga extra tillskott, så som B-vitaminkomplex och/eller bakterier som är gynnsamma för tarmen, till exempel bifido och acidofilus, gavs tillsammans med antibiotikan. Även om Nadine, av den tillgängliga sjukhusjournalen att döma, endast fick antibiotika intravenöst, fick hon utan avsikt ändå antibiotika oralt via modersmjölken, eftersom modern tog antibiotika oralt under amningstiden, utan att själv få B-vitaminkomplex och de gynnsamma organismerna som nämns ovan. Colombel m.fl. (1987) visade i sin artikel i Lancet att tillförsel av yoghurt med *bifidobacterium longum* minskar mag- tarmbesvär orsakade av erytromycin.
4. Nadine togs in på sjukhus med apné och knorrande andning den 2 september 2004. Hon var blek, hade lågt blodtryck, reagerade dåligt på stimuli men var i övrigt normal. Man befارade att hon skulle drabbas av sepsis och gav henne åter antibiotika samt albumin- och glukosinfusioner.
5. Den 7 september 2004, efter det att hon varit inlagd några dagar för observation, avslutades antibiotikakuren och hon fick åka hem på permission.
6. Den 16 september 2004 fördes hon i all hast till sjukhus med hjärtstopp. Hon konstaterades vara död vid ankomsten.

De viktigaste undersökningsfynden var anemi, blododling med växt av koagulasnegativa stafylokocker, urinodling med en gramnegativ blandflora av bakterier men ej streptokocker grupp B eller Listeria samt att obduktionen påvisade stora dubbelsidiga blödningar i hjärnan men inga blödningar i ögonens näthinnor. Den direkta dödsorsaken var hjärtstopp på grund av sepsis, vilken hade orsakats och förvärrats av flera kurer med intravenöst (och utan avsikt även oralt via modersmjölken) given antibiotika. Det fanns inga tecken på att hon hade utsatts för våld.

Shenep m.fl. (1985) skrev: "Det kliniska värdet av ett antibiotikum bedöms vanligen utifrån dess antibakteriella aktivitet och obenägenhet att ge upphov till biverkningar. Men det faktum att man har påvisat att antibiotika kan framkalla frigöranden av endotoxiner in vitro och in vivo kan mycket väl

tillföra en ny aspekt till utvärderingen av antibiotika. Även om den inte är bevisad, är benägenheten hos antibiotika att i blodomloppet frigöra väsentliga mängder endotoxiner från gramnegativa bakterier potentiellt sett av största kliniska intresse."

Ovannämnda författare erhöll blodprovsserier från kaniner med sepsis orsakad av *Escherichia coli*, som hade behandlats med kloramfenikol, gentamicin eller moxalactam. Hos de kaniner som hade behandlats med kloramfenikol fann man inte något frigörande av endotoxiner framkallat av antibiotika, medan ett resultat bland de som hade behandlats med gentamicin eller moxalactam gav indikationer på endotoxiner frigjorda av antibiotika. De drog slutsatsen att deras resultat indikerade att ett frigörande av endotoxiner under behandling av sepsis som orsakas av gramnegativa bakterier är beroende av vilken sorts antibiotika som ges och inte nödvändigtvis är korrelerat med den takt som bakterierna dödas i.

Gunnar m.fl. (1973) undersökte hemodynamiska mätningar vid bakteriemi och septisk chock hos människa. De fastslog att kärlsammandragningar oftare förekom hos patienter med gramnegativa infektioner. Hjärtmuskeln funktion föreföll dämpad och vasodilatation* var mindre markant.

Malloy m.fl. (2003) undersökte varför läkemedelsframkallad hemolytisk anemi hade börjat rapporteras i ökande utsträckning. De skrev att den mest omnämnda orsaken till läkemedelsframkallad hemolytisk anemi var intag av andra och tredje generationens cefalosporin-antibiotika. De beskrev ett fall med en tidigare frisk fyraårig flicka som togs in på sjukhus för lunginflammation och uttorkning. När hon undersöktes på en lokal akutmottagning föreföll hon sjuk, illa till mods och hon andades onormalt snabbt. Flickan fick syrgas via näskanyl. Man fann att hennes slemhinnor var torra. Diffusa krepitationer kunde höras ovanför den vänstra lungan. I laboratoriet fann man en hemoglobinhalt av 10,3 g/dl. Bröströntgen visade infiltrat i den nedre vänstra lungloben. Urinanalys avslöjade ockult blod med 0 till 2 röda blodkroppar per *high power field*.** Patienten förflyttades till Loyola University Medical Center. Man påbörjade en behandling med intravenöst given cefuroxim var 8:e timme, med en dos av 100 mg/kg per dag. Förnyad urinanalys som gjordes vid inläggning på sjukhus var negativ vad gällde blodförekomst. På den femte dagen på sjukhuset var patienten fortfarande febrig och andades onormalt snabbt. En ny bröströntgen visade en stor utgjutning i lungsäcken. Lungsäcksvätska som utvunnits genom dränage gav positivt provsvar vad gällde pneumokockantigen. Cefuroxim dosen ökades till 150 mg/kg per dag. På den sjunde dagen på sjukhuset fick barnet plötsligt hjärtstillestånd. Under det 55 minuter långa återupplivningsförsöket fick hon flera doser av adrenalin och vätskor, inklusive en enhet 0-negativt blod. Det fanns inga tecken på blodförlust. Laboratedata samlade efter återupplivandet visade en hemoglobinhalt av 3,2 g/dl och en hematokrit av 9,2 %.

* blodkärlsvidgning. Ö.a.

** (HPF) inställning av mikroskop med 400 gångers förstoring. Ö.a.

Blodutstryket med perifert blod uppvisade abnorma röda blodkroppar (echinocyte) och polykromatos. Alaninaminotransferas-halten var 600 IE/l, alkaliska fosfater uppgick till 346 IE/l och aspartatnivån var 2 950 IE/ dl.

Mjölksyra-dehydrogenashalten var 215673 IE/l. Den totala bilirubinhalten var 3,1 mg/dl varav 2,1 mg/dl konjugerat bilirubin.

Protrombintiden var 24 sekunder och normaliseringsförhållandet 3,6 (international normalising ratio, INR). Den partiella protrombintiden var 132 sekunder.* Blodbanken lyckades ej bestämma blodgruppen. Man misstänkte att hemolys hade framkallats av cefotaxim och behandlingen avbröts. Kroppslig undersökning av barnet som låg i koma tydde på allvarlig hypoxisk-ischemisk encefalopati. Under tillfrisknandet tillstötte komplikationer: disseminerad intravaskulär koagulation, multipel organsvikt och en fistel i lunga/bronker som föranledde ett kirurgiskt ingrepp. En, tre och tolv månader efter hennes hjärt-andningsstillstånd var hemoglobinnivåerna normala. Tre år senare gick hon i skolan och fungerade på en nivå motsvarande hennes ålder.

I jämförelse med ovanstående fall talade ett par saker till Nadines nackdel – hon var för tidigt född och hon var väldigt ung.

Hebert m.fl. (1991) beskrev serumsjuka hos barn orsakad av cefaklor. Symtomen omfattade hudutslag, ledsvullnad och att fötterna blev blå.

Stricker och Tijssen (1992) beskrev serumsjukeliknande reaktioner på cefaklor. De utförde en *nested case*-kontrollstudie av alla misstänkta fall av biverkningar av cefaklor, amoxicillin och cefalexin under perioden 1968–1987 vilka hade rapporterats till Världshälsoorganisationen WHO:s Collaborating Center for International Drug Monitoring från USA, Storbritannien, Sverige, Kanada och Tyskland. Oddskvoten för biverkningsrapportering definierades som kvoten mellan oddstalet för antalet biverkningsrapporter om serumsjuka orsakad av cefaklor, amoxicillin eller cefalexin och oddstalet för likartade rapporter om icke-serumsjuka orsakad av cefaklor, amoxicillin eller cefalexin. Sedan cefaklor introducerades 1982 har WHO mottagit ett relativt stort antal rapporter om serumsjuka och serumsjukeliknande åkommor som har hänförts till intag av cefaklor. Ett stort antal fall förekom även i Sverige. Biverkningarna utgjordes av mag-tarmbesvär och – mer sällan – övergående leverenzym-avvikelser, utslag och nässelutslag. Man kom fram till att det var ringa tvivel om att detta antibiotikum orsakar serumsjuka (anafylaktisk reaktion).

Parshuram och Phillips (1998) genomförde en retrospektiv undersökning av antibiotikarelaterad serumsjuka hos barn som uppsökt en barnakutavdelning vid Royal Children's Hospital Flemington Road i Parkville, Victoria i Australien. De skrev att serumsjuka karakteriseras av utslag och ledvärk, med eller utan feber, lymfadenopati och njursvikt.

* Protrombintid och INR är mått på blodkoagulationstider. INR visar om t.ex. risk för blodproppsbildning finns. Ö.a.

Sjukdomen kan uppträda i förbindelse med antibiotikaprodukter som ofta förskrivs för barn. I två retrospektiva undersökningar av 42 barn med serumsjuka hade 60 % av dem nyligen exponerats för cefaklor.

Författarna hade retrospektivt undersökt journalerna för 537 barn som hade vårdats på Royal Children's Hospitals akutavdelning mellan maj 1994 och juli 1996 och som hade fått kodade diagnoser på serumsjuka, *erythema multiforme*, nässelutslag, anafylaktisk reaktion eller läkemedelsreaktion. De barn som hade börjat medicinera 5–21 dagar före uppkomsten av utslagen (28 av de 58 barnen) ansågs ha serumsjuka relaterad till medicineringen. 22 barn hade fått cefaklor, 3 amoxicillin, 1 cefaklor och amoxicillin, 1 amoxicillin-clavulanate och 1 ett antibiotikum av okänd sort. Tiden från starten av antibiotikabehandlingen till utvecklandet av utslag var i genomsnitt 10 dagar för cefaklor och 8 dagar för amoxicillin. Ledvärk var symmetrisk i 86 % av fallen, vilka omfattade handleder (50 %), fotleder (50 %) och knän (25 %).

Endast 4 % av de barn som inte fick någon medicinering hade ledbesvär, vilket kan jämföras med 20 % hos de som fick medicinering. Det författarna fann hos australiensiska barn bekräftar uppgifter i rapporter från andra länder om en förhöjd sjukdomsfrekvens relaterad till cefaklor, vilket stod för 24 % av försäljningen av förskrivna medel 1995 men hade samband med 82 % av fallen av medicineringsrelaterad serumsjuka hos barn som sökt vård på akutavdelningen. I motsättning till det här utgjordes 42 % av försäljningen av amoxicillin-produkter, men dessa hade bara samband med 18 % av serumsjukefallen. Ett barn som tar cefaklor löper 8 gånger större risk att drabbas av serumsjuka än ett barn som tar amoxicillin. Det är betydligt mer än de 0,026 % som anges i läkemedlets produktinformation.

Redan så tidigt som 1974 rapporterade Weiss m.fl. om att cefalexin monohydrat och penicillin G* orsakade ett upprepat mönster av markant pleocytos i ryggmärgsvätskan, om histologiska tecken på periventrikulära infiltrat och om tecken på klinisk toxicitet när medlen gavs direkt i subaraknoidalrummet i hjärnan. Tre av sex hundar som fick penicillin G och sju av tio hundar som fick Keflin visade kliniska tecken på irritation, dålig aptit och förhöjd kroppstemperatur.

Bird m.fl. (1975) beskrev utvecklingen av hemolytisk anemi som orsakats av de penicillin-framkallade antikropparna IgG, IgA och IgM. De rekommenderade att man i differentialdiagnostiken av hemolytisk anemi borde leta efter antikroppar.

Arditi m.fl. (1989) skrev att bakteriell meningit fortsätter att vara en allvarlig sjukdom. Dödligheten har bara minskat blygsamt sedan introduktionen av penicillinet och de som överlever sjukdomen lider av åtskilliga långvariga följsjukdomar. Nyare och mer potenta antimikrobiella medel har inte lyckats åstadkomma någon betydande minskning av sjukdomsfrekvensen och dödligheten.

* även kallat bensylpenicillin. Ö.a.

Detta oväntade utfall, trots effektiv antimikrobiell behandling och skyndsamt sterilisering av ryggmärgsvätskan, skulle kunna vara en följd av skadlig interaktion mellan värdceller och delar av bakterier som frigjorts genom antibiotikaframkallad bakteriolyt, som t.ex. peptidoglykan i pneumokockens cellvägg eller lipopolysackarider (LPS) från gramnegativa bakterier.

”Dessa produkter och en mängd mediatorer som de frigör i centrala nervsystemet leder till meningeala och perivaskulära inflammationer i subaraknoidalrummet, stör blod-hjärn-barriärens funktion, orsakar cytotoxiskt och vasogent hjärnödem, ökar det intrakraniella trycket, minskar perfusionstrycket i hjärnan och orsakar ischemi i hjärnan samt anaerob glykolys. Samtliga dessa patofysiologiska förändringar medverkar till framkallandet av irreversibla nervskador, död och långvariga följsjukdomar. Vid både grampositiv och gramnegativ experimentell meningit är bakteriolyt förknippad med tilltagande inflammation i subaraknoidal-rummet.

LPS, eller endotoxiner, som är beståndsdelar i gramnegativa bakteriers yttre membran, står i tydligt samband med många av de systemiska och lokala komplikationerna vid gramnegativa infektioner. Forskningsresultat från experiment och data från människa visar att vissa antibiotika frigör stora mängder endotoxiner från gramnegativa bakterier. Fastän interaktionen mellan LPS och värd har undersökts i stor utsträckning vid både klinisk och experimentell gramnegativ sepsis, har tills nyligen liten uppmärksamhet ägnats den funktion som lokalt frigjorda LPS och LPS- framkallade cytokiner har vid gramnegativ meningit. Vid experiment med *Escherichia coli*-meningit ökade halten av endotoxiner i ryggmärgsvätskan markant strax efter tillförandet av ett starkt bakteriedödande betalaktam-antibiotikum, och denna ökning korrelerade med uppkomsten av hjärnödem.

LPS påträffas konsekvent i ryggmärgsvätskan hos patienter med diagnosen gramnegativ meningit. Begränsade data från människa visar att LPS-koncentrationen i ryggmärgsvätskan under en antibiotikabehandling stadigt sjunker under några dagars tid. Men risken att LPS-koncentrationen inledningsvis stiger strax efter påbörjandet av en antibiotikakur har emellertid inte undersökts hos människa.

Vi strävade efter att fastställa om en sådan ökning av endotoxinkoncentrationen i ryggmärgsvätskan uppträder hos barn med *Haemophilus influenzae*-meningit en kort tid efter en första ceftriaxone-dos, och bestämma förhållandet mellan endotoxinnivåer i ryggmärgsvätskan och andra värden för ryggmärgsvätskan, inklusive bakteriekoncentrationen."

Arditis m.fl. (1989) forskningsresultat visade: "Hos de åtta patienterna med parvis ordnade ryggmärgsvätske-prover hade både de totala och bundna endotoxinkoncentrationerna och de totala antalen bakterier minskat 2–6 timmar efter den första antibiotikadosen.

Emellertid ökade fritt endotoxin markant från ett utgångsvärde (medelvärde +/- SE) 0,75+/-0,21 till 1,29+/-0,23 log₁₀ ng/ml i det andra provet (P mindre än 0,01). * Medan fritt endotoxin endast utgjorde i medelvärde

8,5 % av den totala mängden endotoxin i den obehandlade ryggmärgsvätskan, ökade det markant till ett medelvärde av 63,5 % av den totala mängden endotoxin i de obehandlade ryggmärgsvätskeproverna."

Och

"Ett av 22 barn dog, uppvisande tecken på ökat intrakraniellt tryck och hjärnbråck (kliniskt index: 7,0). Alla åtta barn som fick upprepade lumbalpunktioner inom 6 timmar från det att antibiotikan tillfördes överlevde ... En LPS-nivå överstigande 3 000 ng/ml var påtagligt förbunden med koma (apné, ingen pupillreaktion, ingen smärtreaktion) och chock (systoliskt blodtryck lägre än 60 mm Hg) vid ankomsten, vilket man fann hos 3 av 4 barn med en LPS-nivå högre än 3 000 ng/ml men bara hos 1 av 18 med nivåer lägre än 3 000 ng/ml..."

"Vi observerade också att ökningen av fritt endotoxin i ryggmärgsvätskan åtföljdes av betydande öknings av laktat och laktatdehydrogenas (LDH) i ryggmärgsvätskan och av en minskning av glukos i ryggmärgsvätskan, vilket överensstämmer med ett skifte i hjärnan till anaerob glykolys och minskat cerebralt blodflöde. Dessutom, eftersom LDH i ryggmärgsvätskan antas härstamma från vita blodkroppar, återspeglar ökade LDH-nivåer troligen en ökad inflammation. Behandling med antibiotika har nyligen visats höja koncentrationen av endotoxin i ryggmärgsvätskan inledningsvis, följt av ökad kakektin/tumörnekrosfaktor-aktivitet (tumörnekrosfaktor, TNF) och inflammation vid experimentell *Haemophilus influenzae*-meningit.

Och

"Även om den kliniska betydelsen av våra rön inte är helt klarlagd, antyder data från experimenten att fria LPS och andra bakteriedelar som frigörs i ryggmärgsvätskan efter upplösningar av gramnegativa organismer bidrar till patogenesen vid gramnegativ meningit och till skador framkallade av antigen-antikroppskomplex (complement-fixing antibody, CFA) ... Utöver det framkallar renat *Haemophilus influenzae*-endotoxin eller *Haemophilus influenzae*-endotoxin i cellers yttre membranvesiklar allvarlig dosrelaterad meningit och störning i blod-hjärn-barriärens funktion liknande sådana förändringar som framkallas av levande organismer."

Och

"Vi observerade ett signifikant samband mellan en LPS-koncentration i ryggmärgsvätskan större än 1 000 ng/ml och utvecklandet av kramper."

* SE = Standard Error, medelfel.

(P mindre än 0,01), värde som anger att korrelationen bedöms vara signifikant. Ö.a.

Och

"LPS skadar kärl-endotel direkt eller indirekt och skulle därför helt kunna stå i samband med patofysiologin vid skada på blod-barriären och vid vasogent hjärnödem i samband med meningit. Vidare kan LPS eller LPS-framkallade mediatorer som kakektin/TNF, interleukin-1, faktorer som aktiverar blodplättarna och produkter från aktiverade granulocyter så som aktiva syremetaboliter framkalla och förstärka inflammationen i subaraknoidalrummet, vilket leder till än större skada på vävnad. En direkt påverkan av LPS eller deras mediatorer på antigen-antikroppskomplex (CFA centers) kan svara för de systemiska effekter som observeras vid bakteriell meningit. E coli- eller N. meningitidis-LPS som injiceras i hjärnventriklarna på hundar orsakar feber, onormalt snabb andning, letargi, kräkningar, diarré, lågt blodtryck, neutropeni, blödningar i binjurarna och död."

"För att sammanfatta: vi fann att bruket av potenta bakteriella betalaktam-antibiotika så som ceftriaxone inledningsvis ledde till en kraftigare inflammatorisk reaktion hos värden delvis genom att fritt endotoxin frigjordes i ryggmärgsvätskan. Denna observation ökar vår förståelse av patofysiologin vid hjärnskador orsakade av bakteriell meningit och förser oss med en logisk grund för framtida experiment med behandlingsåtgärder. Det är nödvändigt att göra fler undersökningar för att utforska värdet av terapeutiska strategier som kombinerar medel som hindrar frigörandet eller blockerar effekterna av olika inflammatoriska mediatorer med ett effektivt antibiotikum som dödar bakterier utan att celler lyserar."

Thomas (1994) undersökte neurotoxicitet vid antibakteriell behandling och skrev: "Penicilliner, cefalosporiner, kinoloner och karbapenemerna, som t.ex. imipenem, motverkar den hämmande neurotransmittorn gamma-aminosmörtsyra (GABA). Isoniazid motverkar och förbrukar pyridoxin*. Toxiciteten förknippad med etambutol som kan skada synnerven kan relateras till kelatbildningar med zink. De neuromuskulära syndrom som är förknippade med aminoglykosider, polymixiner och tetracykliner har både presynaptiska (t.ex. tobramycin) och postsynaptiska (t.ex. netilmicin) inslag: minskande tillgång på kalcium vid synapsen kan vara viktig. Aminoglykosiderna och vancomycin är direkt toxiska för örats hårceller (toxiciteten korrelerar med höga koncentrationer i perilymfan som omger sinnesorganen). Aminoglykosider interagerar med fosfolipider i hårcellmembranen och orsakar förluster av magnesium. Magnesium är nödvändigt för en mängd enzymatiska reaktioner."

De kliniska syndromen kan klassificeras som perifera, centrala och att vara följderna av läkemedelsinteraktion.

* vitamin B6. Ö.a.

Ovanstående översikt av medicinsk litteratur som direkt behandlar effekterna av en mängd olika sorters intravenöst (och/eller oralt) givna antibiotika, inklusive dem i den s.k. tredje generationen av bredspektrumantibiotika (så som dem Nadine fick), bringar i dagen de förekommande och dokumenterade allvarliga reaktionerna på sådana läkemedel, däribland kroniska följsjukdomar och döden. Symtomen som beskrivs i de här undersökningarna är de samma som Nadine uppvisade efter intaget av likvärdig antibiotika. Effekten av antibiotika är karakteristisk fast icke-specifik, i meningen ej specifik för någon viss sorts antibiotikum.

Min slutledning är, i frånvaron av annan medicinering och en fullständig frånvaro av tecken på av annan orsakad kroppsskada, att Nadine reagerade allvarligt på den intagna antibiotikan och dog som en direkt följd av intaget av dessa antibiotika.

Det är mycket oroväckande att läkare nu för tiden, när en baby eller ett litet barn reagerar kraftigt eller dör på grund av vacciner (i majoriteten av fallen av *shaken baby syndrome*, skakad baby-syndrom) eller antibiotika (och/eller andra mediciner), hemfaller till att ställa inkorrekta diagnoser och anklaga oskyldiga föräldrar för barnmisshandel. Föräldrarna är tekniskt sett och i praktiken vittnen till medicinsk iatrogenes – sjukdom eller död förorsakad av läkarna. En sådan här farlig trend visar inte bara hur iögonfallande okunniga läkarna i fråga är om allvarliga barnsjukdomar och reaktioner på vacciner och andra läkemedel, utan även vilken fientlig, anklagande och oförsonlig inställning de har till oskyldiga föräldrar. I själva verket anklagar man de oskyldiga föräldrarna för det som bevisligen är reaktioner på läkemedel.

Det här har konstaterats redan för 20 år sedan, så som Kirchner och Stein (1985) visade. De skrev:

"Den förmodade diagnosen barnmisshandel kan visa sig vara ogrundad. Rapporter i litteraturen har inriktats mot ovanliga sjukdomar och metoder inom den folkliga läkekonsten som kan vara förvillande lika misshandel. Vi rapporterar om tio fall där föräldrarna anklagades för misshandel därför att de tjänstgörande läkarna på akuten förväxlade livshotande sjukdom eller artefakter från obduktionen med skador vållade av annan person. I samtliga fall kom familjerna från innerstaden och med två undantag utgjordes de inblandade inrättningarna av små sjukhus utan någon pediatrik personal närvarande på akutavdelningen. Fastän föräldrarnas redogörelser i samtliga fall var sanna och i överensstämmelse med resultaten av läkarundersökningen, misslyckades de tjänstgörande läkarna med att ställa korrekt diagnos. Inte bara bristande erfarenhet av allvarliga barnsjukdomar och dödsfall utan även en misstänksam och/eller fientlig attityd bidrog förmodligen till de här felaktiga diagnoserna."

En annan aspekt av de här falska anklagelserna för *shaken baby syndrome*, skakad baby-syndrom, är juridisk och rättsmedicinsk. Läkare har i allmänhet ringa eller ingen kunskap och saknar begrepp om bevisbörderegler: de tar sin egen åsikt för ett faktum eller hörsägen för ögonvittnesskildring. De har i regel dålig eller ingen alls kännedom om medicinsk litteratur, och deras inställning till föräldrar är fientlig, anklagande och misstänksam. Man hade gärna hoppats att läkare i dagens informationssamhälle, där de senaste forskningsrönen är allmänt tillgängliga, skulle ha större kunskap och att de skulle vinnlägga sig om att inte utslunga anklagelser som inte är baserade på fakta och i sanning är bisarra. Olyckligtvis ser verkligheten annorlunda ut: oerhörd okunnighet om grundläggande medicinsk kunskap och brist på sunt förnuft, okunskap om medicinsk litteratur och forskning parad med maktmissbruk, *ad hominem*-argument* i stället för *ad rem*-argument** och politiska motiv hos läkare som leder till att offren för deras giftiga, ineffektiva och skadliga omvårdnad bestraffas – allt detta närmar sig nu medeltida proportioner.

* riktade mot person och karaktär. Ö.a.

** argument i sak. Ö.a.

REFERENSER

- Colombel JF, Cortot A, Neut C. och Romond C. 1989. Yoghurt with *Bifidobacterium Longum* reduces erythromycin-induced gastrointestinal effect. *Lancet*; July 5: 43.
- Shenep JL, Barton RP och Mogan KA, 1985. Role of antibiotic class in the rate of liberation of endotoxin during therapy for experimental gram-negative sepsis. *J infect Dis*; 151(6): 1012–1018.
- Gunnar RM, Loeb HS, Winslow EJ, Blain C och Robinson J, 1973. Hemodynamic measurements in bacteremia and septic shock in man. *J infect Dis*; 128: S295–S298.
- Malloy CA, Kiss JE och Challapalli M, 2003. Cefuroxime-induced immune hemolysis. *J Pediatrics*; 143: 130–132.
- Hebert AA, Sigman ES och Levy ML, 1991. Serum sickness-like reactions from cefaclor in children. *J Am Acad Dermatology*; 25(5) t 1: 805–808.
- Stricker BH och Tijssen JGP, 1992. Serum sickness-like reactions to cefaclor. *J clin Epidemiology*; 45(20): 1177–1184.
- Parshuram C och Phillips R, 1998. Retrospective review of antibiotic-associated serum sickness in children presenting to a paediatric emergency department. *Med J Australia*; 169 (20 July): 116.
- Weiss MH, Kurze T och Nulsen FE, 1974. Antibiotic neurotoxicity. Laboratory och clinical study. *J neurosurgery*; 41: 486–489.
- Bird GWG, Gunstone RF och Smith AJ, 1975. Acute hemolytic anaemia due to IgM och IgA penicillin antibody. *Lancet*; September 6: 462.
- Arditi M, Ables L och Yogev R, 1989. Cerebrospinal fluid endotoxin levels in children with *H. influenzae* meningitis before och after administration of intravenous ceftriaxone. *J infect Dis*; 160(6): 1005–1011.
- Thomas RJ, 1994. Neurotoxicity of antibacterial therapy. *Southern Medical Journal*; 87(9): 869–874.
- Kaplan EL och Johnson DR, 2001. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G och oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics*; 108: 1180–1186.
- Kirschner RH och Stein RJ, 1985. The mistaken diagnosis of child abuse. A form of medical abuse? *Am J Dis Childhood*; 139: 873–875.

**UTLÅTANDE OM NADINE ANDERSSONS DÖD
ORSAKAD AV INTRAVENÖST GIVEN ANTIBIOTIKA**

Av Dr Viera Scheibner

Översättning:
Words AB
Ginstgatan 7
218 36 Bunkeflostrand
Tel/fax 040-15 88 83
E-post: wordsab@telia.com