

Försök med möss ger annat resultat än i cellkultur?

Ingen biolog tror att möss och provrör är samma sak, men ändå visade sig skillnaderna vara större än förväntat. I en jämförande studie av hur bakteriers antibiotikaresistens påverkar deras tillväxtförmåga, kunde bakterier som växt i möss snabbare kompensera kostnaden för resistensen och konkurrera ut bakterier som utsatts för samma selektion in vitro. Det visar docent Dan Andersson och medarbetare vid Smittskyddsinstitutet i Solna och Uppsala universitet i ett uppmärksammat arbete.

Gruppen har jämfört hur bakterien *Salmonella typhimurium* muterar när den blivit resistent mot streptomycin eller fusidinsyra. Bakterierna odlades antingen i näringslösning eller i möss och förekomsten av kompenserande mutationer studerades. När det gällde resistens mot streptomycin krävs att ett ribosomalt protein, S12, muteras för att bakterien ska klara av tillväxt trots närvaro av antibiotikum. Gruppen kunde då konstatera att de bakterier som vuxit i näringslösning kompenserat för den tillväxtminskning som muterat S12 ger, genom att förändra andra ribosomala proteiner, medan de bakterier som istället vuxit i möss fick ytterligare en mutation i S12. Bakterier som växer in vivo



FOTO: LEIF JACOBSSON PRESENS BILD

utstår alltså ett helt annat mutationstryck än de som lever i lösning och de på så vis uppkomna mutationerna ger bakterien en överlevnadsfördel.

En förklaring till skillnaden i mutationsspektrum kan vara att bakterierna in vivo, som förökar sig inuti musens makrofager, där utsätts för kväve- och syreradikaler som är mutagena. Bakterierna utstår därför ett starkare och annerlunda mutationstryck, jämfört med dem som växer in vitro. Detta återstår dock att visa experimentellt.

Nu planerar man vidare försök på människa, där normalflora av antibiotikakänsliga och resistenta ickepatogena

stafylokocker på huden ska ympas i försökspersonens armbågsveck. Där ska de få konkurrera med varandra och prov på maktkampen kan därefter samlas in och analyseras under en månads tid.

Normalt används inte streptomycin mot salmonellabakterier utan experimenten är utformade för att enkelt kunna utföras och tolkas. Men de visar tydligt hur dynamiken i resistensutvecklingen kan se ut. Resultaten bör därför vara särskilt intressanta för läkemedelsföretag som utvecklar nya sorters antibiotika. Hittills är det främst antibiotikas förmåga att döda bakterier in vitro som studerats, men då undviks den viktiga frågan om vad det kostar för bakterierna att utveckla resistens.

– Ett bra antibiotikum ska initialt ge en väldigt låg frekvens av resistensutveckling. Men framförallt ska det kosta så mycket för bakterien att vara muterad att så snart selektionstrycket tas bort ska de resistenta bakterierna konkurreras ut. Därför ska också kompensatoriska mutationer förekomma i mycket liten utsträckning, sammanfattar docent Dan Andersson.

*Lotta Fredholm
fredholm@bahnhof.se*

Science; 287: 1479-82

Prognosen för barn med reflux och njurskada är oftast mycket god med modern uppföljning

Barn med en dåligt behandlad akut pyelonefrit löper en betydande risk att utveckla njurskada som hos enstaka barn blir mycket allvarlig och kan leda till terminal njurinsufficiens. Modernt omhändertagande av dessa barn har avsevärt minskat denna risk.

Naturalförloppet hos en oselektad grupp barn och ungdomar med vesikoureteral reflux (VUR) och/eller njurskada är ofullständigt känt. Martin Wennerström har gjort en 20-årsuppföljning av 1221 barn från Göteborg som fick sin första akuta pyelonefrit 1970–1979.

Trettiofem procent av barnen hade reflux, 8 procent var dilaterad (dvs grad III–V). Refluxen visade oväntat stor spontanläkningsfrekvens. 73 procent av dilaterande reflux och mer än 90 procent av grad II-refluxer minskade under uppföljningen till grad I eller ingen reflux. Detta kunde dock i vissa fall ta ett helt decennium.

Martin Wennerström visar att sammanlagt 74 barn utvecklade njurskada, 10 bilateralt. Intressanta könsskillnader förelåg. Pojkarna hade till allra största

delen (18/21) en primär, kongenitalt förvärvad njurskada ofta associerad med dilaterad reflux medan flickorna i 2/3 av fallen hade en förvärvad njurskada.

Glädjande nog kunde man inte finna någon som helst skillnad i njurfunktionen mellan barn som hade unilateral njurskada och barn utan urografiskt påvisbar njurskada. Barn med bilateral njurskada (7 st) hade vid uppföljningen ett GFR på 84 ml/min/1,73 m² jämfört en filtration på 101 ml/min/1,73 m² hos barn med unilateral skada och 99 ml/min/1,73 m² hos barn utan njurskada.

Martin Wennerström följde sina patienter med 24 timmars blodtryck. Både systoliskt och diastoliskt blodtryck var identiskt i grupperna med och utan njurskada. Serumnivåerna av renin, angiotensin II och aldosteron var också helt likvärdiga.

Kommentar

Dessa data bekräftar det som vi sett i kliniken det senaste decenniet, att prognosen för barn med reflux och/eller njurskada i de allra flesta fall är mycket

god med modern uppföljning. Det har senaste åren vid flera tillfällen, senast i en ledare i *Journal of Pediatrics*, december 1999, påpekats att vi saknar vetenskapliga data om vilka av våra åtgärder för barn med pyelonefrit som har givit de goda resultaten.

Intuitivt tror många av oss att tidig upptäckt och aggressiv behandling av den akuta infektionen är mycket viktig. Hur viktig den utförliga radiologiska uppföljningen är återstår att visa vetenskapligt.

Martin Wennerströms mycket intressanta resultat innebär alltså en viktig utgångspunkt för fortsatta studier för att vetenskapligt definiera hur ett framtida omhändertagande av barn med akut pyelonefrit bör se ut.

*Kjell Tullus
ketu@child.ks.se*

Children with symptomatic urinary tract infection in Göteborg 1970–1979 followed for two decades. Avhandling av Martin Wennerström, Drottning Silvias Barnsjukhus i Göteborg, mars 2000