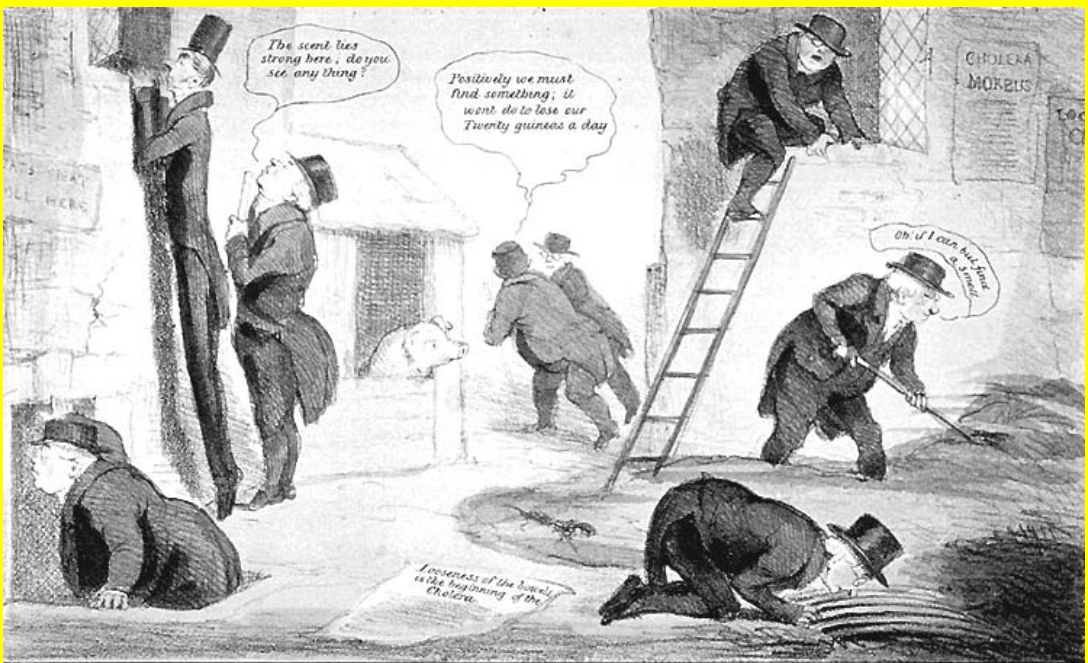
pest-POSTEN

Nr. 3, 2008 - 14. årgang



A LONDON BOARD OF HEALTH HUNTING AFTER CASES LIKE CHOLERA

MEDLEMSBLAD FOR
NORSK FORENING FOR INFEKSJONSMEDISIN

pest-POSTEN
- for kolleger,
- fra kolleger!

REDAKSJONEN :

- ***Ansvarlig redaktør :***

Arild Mæland
Infeksjonsmedisinsk avdeling,
Ullevål universitetssykehus
arild.maeland@ulleval.no

- ***Medredaktør :***

Bente Bergersen
Medisinsk klinikk,
Aker universitetssykehus
b.m.bergersen@medisin.uio.no

- ***Redaksjonssekretær :***

Jon Birger Haug
Medisinsk klinikk,
Aker universitetssykehus
jon.haug@getmail.no

- ***Annonsesjef :***

Eivind Ragnhildstveit
Mikrobiologisk avdeling,
Sykehuset Østfold Fredrikstad
eivrag@so-hf.no

- ***Øvrige medarbeidere :***

Faglig medarbeider -
Trond Bruun
Infeksjonsmedisinsk avdeling,
Haukeland universitetssykehus
trond.bruun@helse-bergen.no

Ansvarlig diktspalten -
Bjørn Myrvang
Infeksjonsmedisinsk avdeling,
Ullevål universitetssykehus
bjorn.myrvang@uio.medisin.no

INNHOLD :

Redaksjonelt	**s. 4**
Referat fra Årsmøtet NFIM	**s. 5**
Tropekurs India	**s. 7**
Editors Cup	**s. 7**
Infeksjonsforum Vest-Norge	**s. 8**
AIDS 2008 Mexico	**s. 11**
Tropemedisinmøte Oslo	**s. 16**
I. Xinjiang-Scand. Conference	**s. 21**
Doktorgrad	**s. 23**
Diktspalten	**s. 25**
Vårmøtet NFMM/NFIM	**s. 27**
***pest*-POSTENs møtekalender**	**s. 40**
Veiledning for forfattere og annonsører	**s. 43**

***"pest-POSTEN"* utgis fire ganger i året, og distribueres til alle som er medlemmer av NFIM.**

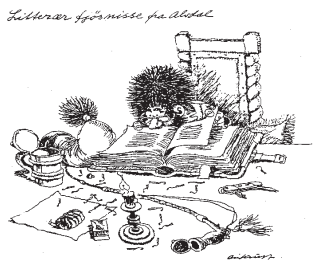
Adresse: **Arild Mæland,**
Infeksjonsmedisinsk avd.,
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Telefon: **22 11 92 86**
Telefax: **22 11 91 81**
E-mail: **jon.haug@getmail.no**

ISSN: 080 - 2510

Forsiden:
Kolera I
«A London Board of Health hunting after cases like cholera»

REDAKSJONELT



pest- SVEITS, *sveitser-*POSTEN

«The Swiss Statement» er en artikkel skrevet av en sveitsisk HIV-kommisjon publisert i Bulletin des Medecins Suisses i januar i år. Kommisjonen mener at HIV-pasienter på effektiv behandling er seksuelt smittefrie og bør fortelles dette av sine leger. Dette gjelder når man tar sine medikamenter som man skal, har upåvisbart virus, går til regelmessig kontroll og ikke har andre kjønnssykdommer.

Artikkelen vakte en viss oppmerksomhet og ble sitert i en del aviser. Imidlertid var artikkelen skrevet på fransk og avstedkom ingen særlig debatt i HIV-miljøet før det kom en «motartikkel» basert på matematiske modeller i Lancet i slutten av juli. På AIDS-konferansen i Mexico i august var det en egen sesjon – konferansens viktigste etter vår mening - over «The Swiss Statement». HIV-eksperter verden over må nå ta stilling til uttalelsen.

Vi synes dette er en modig og etisk riktig og viktig artikkel. Modig fordi mange andre eksperter aldri villet kommet med dette; å være unnvikende ville vært valget for mange eksperter som burde hjelpe til med å omsette vitenskapelig kunnskap til praktisk medisin på et så følsomt område som det seksuelle. Etisk riktig og viktig fordi det viser hvordan vi bør betrakte våre pasienter i 2008: som tenkende individer som har en rett til selv å få gjøre velinformerte valg.

Uttalelsen er ment som en rettledning til leger som steller med HIV-pasienter og deres nærmeste. Spesielt viktig er den for smittete og usmittete som lever i et diskordant parforhold, kommisjonen mener behandlingen muliggjør et normalt seksualliv uten unødig frykt for smitte, og den muliggjør normal befrukting når slike par ønsker barn. Sædvask er hermed å regne som foreldet. Kommisjonen mener det er en viktig oppgave for helsearbeidere og helsevesen å fri folk for ubegrunnet frykt, dette er i seg selv en betydelig helsegevinst. Kommisjonen mener den moderne HIV-behandling også bør få betydning for rettspraksis, den er nok i Sveits like foreldet som den er i Norge, også her i landet er det et stort behov for å oppdatere våre jurister slik at vår rettspraksis på dette felt blir i samsvar med medisinsk kunnskap og gjeldende oppfatninger i samfunnet.

Det kommisjonen ikke tar opp er den globale effekt av uttalelsen. Vi tenker her på behandling av HIV-smittete som verktøy i bekjempelsen av HIV-epidemien. Vi har de siste par år opplevd store skuffelser på dette felt. Man har omsider innrømmet at vi er tiår unna en effektiv vaksine, det kvinnelige kondom var en flopp, microbiocider er en fiasko, herpes-suppresjon hjelper ikke, omskjæring beskytter en hel del men vil ta generasjoner å implementere, det er fortsatt appeller om forsiktighet og kondombruk som er våre viktigste verktøy. Vi har derfor ikke råd til å la være å vurdere om behandling av langt flere enn i dag vil være bidragende til å begrense epidemiens utbredelse.

En smittefri person vil også være en mindre stigmatisert person. Uttalelsen kan således bidra til økt testevirksomhet med flere diagnostiserte, og dermed mindre smitte. Å få flere under behandling kan være det viktigste nye verktøy i bekjempelsen av HIV.

Vi tror «The Swiss Statement» vil bli stående som en milepæl i utviklingen av vår HIV-omsorg og vi tror den vil få stor betydning i den globale HIV-bekjempelse. Også utenfor HIV-feltet bør den få betydning, den bør brukes som eksempel på etisk riktig og viktig pasientomsorg. Vi gratulerer våre sveitsiske kolleger.

REFERAT FRA ÅRSMØTE NFIM

29. mai 2008

Sted: Vårmøtet i Kristiansand, Universitetet i Agder

Tilstede: Om lag 15 deltakere

1. Godkjenning av innkalling og valg av referent.

Innkalling godkjent, med kommentar på at bare saksliste sendt ut på forhånd.

2. Godkjenning av årsmelding for 2007-2008.

Leder Bente Bergersen ønsket velkommen.

Informasjon fra Leder:

Organisasjonsendring: NFIM har blitt en del av Den norske legeforening sentralt. Det har medført mer hjelp til Styret, bedret struktur og egen hjemmeside med saksdokumenter. Kompliment til Alexander Leiva for internettsiden. Nå er revisor nødvendig, og man kjøper regnskapsfører. Eksempelvis må stipendiene settes på egen stipendkonto og tas ut etter regning. Hvis det tas ut som lønn, må man betale skatt av det, og foreningen må betale arbeidsgiveravgift.

Informasjon om medlemsantallet: Antallet medlemmer i Foreningen er 173, i forhold til året før da det var 127 hvorav:

Spesialister 89
Under spesialisering 43
Pensjonister<75 år 8
Pensjonister>75 år 6
Ass.medlemmer 27

(På årsmøtet ble det oppgitt feilaktige tall.
Ovenstående tall er fra Legeforeningen.)

Kriteriene for å være medlem er blitt strengere og bare de som er spesialister i infeksjonsmedisin og i tillegg jobber som infeksjonsmedisinere kan være medlemmer. B-grenkandidater kan være assosierte medlemmer gratis, men de må uttrykke skriftlig ønske til Legeforeningen. Er de det, mottar de informasjon fra NFIM som kan være relevant og interessant for dem. Andre leger som ønsker å være assosierte medlemmer må betale 200 kr for det (i praksis for Pestposten). Leder foreslo at vi som enkeltpersoner tegner oss som assosierte medlemmer i Norsk forening for mikrobiologi.

Reduksjon i antall stipendsøknader: Even Reinertsen informerte om Stipendkomiteen som er felles med Norsk forening for mikrobiologi. Man har dette året kun fått inn kun én søknad til stipend. De firma som donerer pengene har snevret inn hva pengene kan brukes til. Stipendkomiteen ble utfordret på innspill slik at man øker antallet søknader. Even oppfordret deltakerne om til å dra tilbake til sine respektive sykehus og informere om dette ubrukte potensialet. Mer info på NFIM sin hjemmeside.

Årsmeldingen ble godkjent.

3. Godkjenning av regnskap for 2007-2008..

Som del av Legeforeningen får NFIM hvert år 170 000. 50 000 er satt av til troperelaterte saker. Fra dette har tre personer søkt om dekning til oppdateringskurs i tropemedisin i India, der hver har fått innvilget 10 000 hver. I tillegg skal NFIM støtte Tropemøtet i Oslo i midten av juni med internasjonale foredragsholdere. Styret oppfordrer folk til å komme med forslag til hvordan pengene skulle brukes.

Regnskapet ble godkjent.

4. Status endokarditt-register og HIV-register.

Endokarditt-register er under utarbeiding av Jon Birger Haug, Mogens Jensenius og Trygve Husebye (sistnevnte kardiolog på Ullevål). Planen er at utkast og omtale av registrene skal legges ut på hjemmesidene til Foreningen og gi grunnlag for

diskusjon i kvalitetsutvalgets møter. Et sepsis-register ble etterlyst. Det svenske HIV-registeret er ikke direkte overførbart til Norge på grunn av forskjellige regler for personvern. Are Næss mente at det nettopp var behandlet en lov i Stortinget i uka som gikk som sannsynligvis kommer til å gjøre denne prosessen lettere. Forslag: Begynn å registrere data på hvert senter, man kan samordne senere. Annet forslag: Legg ut forslag om opplegg på hjemmesiden slik at medlemmene kan kommentere.

5. Valg av medlemmer forsknings-/ kvalitets-utvalg

Forslag: Styret kontakter hvert av universitets-sykehusene og ber om at hver enhet velger ut 1 deltaker til et slikt utvalg, og at de større universitetssykehusene som Haukeland og Ullevål velger ut 2 kandidater hver.

En av deltakerne informerte om at det hadde vært et slikt kvalitetsutvalg ved Haukeland for noen år siden. Akkurat nå har Styret liggende 3 konkrete forslag som burde vært behandlet av en slik gruppe.

6. Valg av revisorfirma.

Årsmøtet valgte enstemmig firma Kjelstrup og Wiggen. Forslag om akkurat de ble fremmet siden Legeforeningen sentralt har avtale med dem.

7. Informasjonssaker

NFIM har iverksatt undervisning via internett til B-grenkandidater. Det har vært god nasjonal oppslutning av tema som så langt har vært endokarditt, malariabehandling og sepsis. Tore Stenstad fikk særlig takk i den forbindelsen.

8. Eventuelt

Her kom det fram spørsmål fra en representant for Legemiddeløkonomisk avdeling om hvilke punkt som er minst stigmatiserende for HIV pasienter at de får medisinene sine på. Folk flest brukte § 4 punktet for allmennfarlige smittsomme sykdommer i stedet for å oppgi diagnose. Det ble kommentert at velger man andre doser enn det som står i felleskatalogen, virker ikke det punktet, men det jobbes for å forbedre det.

Ellers ble det nevnt at NFIM-styret ved Bente Bergersen ser på ting som kan gi mer penger i kassen for pasienter innen Infeksjonsmedisin. Hun nevnte som eksempel at kirurger har kommet med forslag i forhold til DRG-koding og ved slike initiativ har kunnet påvirke takstene. Fra vårt fag ble nevnt smitteisolasjon som er svært arbeidskrevende, men gir lite DRG. Det samme gjelder konsultasjoner med bruk av tolk. Når de vaksinerer risikopasienter på poliklinikken, får de på Aker ingen refusjon for vaksinene og kan da heller ikke skrive de på blåresept. Dette var imidlertid annerledes andre steder.

Stavanger 24/9-08, Åse Berg

Aktuell lesning I

Unn Ljøstad er nevrolog i Kristiansand og har gjennomført en stor sammenlignende studie av peroralt doxycyclin og intravenøst ceftriaxon ved nevroborreliose. Sykehus kysten rundt har deltatt og studien ble publisert i selveste Lancet Neurology, i augustnummeret. Pasientene fikk enten 200 mg doxycylin eller 2 g ceftriaxon x 1 i 14 dager, og hovedkonklusjonen er at den perorale behandlingen synes å være like effektiv som den intravenøse. Lancet Neurology finner arbeidet så godt og viktig at de også trykker en ledsagende leder til artikkelen. Referansen er: Ljøstad et al Lancet Neurol 2008; 7: 690-95. *pest*-POSTEN gratulerer!

Meld deg på -

Kurs i tropesykdommer og parasittologi

Velore, India i tiden 2/2 - 14/2 2009

Ansvar: Nasjonalt kompetansesenter for Tropemedisin, Haukeland Universitetssykehus, Bergen.

Godkjenning: Godkjent som etterutdanningskurs for spesialister i infeksjonssykdommer: Etterutdanning: Valgfrie kurs: 81t

Målgruppe: Spesialister i infeksjonssykdommer eller mikrobiologi som ønsker å oppdatere sin kunnskap om tropesykdommer med et U-lands perspektiv. Leger under utdanning i infeksjonsmedisin og medisinsk mikrobiologi. Kurset er egnet for alle leger med spesiell interesse for infeksjonssykdommer i U-land, parasittologi og importmedisin.

Læringsmål: Etter endt kurs skal deltakerne ha kunnskap om parasittologiske sykdommers epidemiologi, klinikk, diagnostikk og behandling, om infeksjonssykdommer i U-land og om diagnostikk og behandling av importerte infeksjonssykdommer.

Kurssted: Infectious Diseases Training and Research Center (IDTRC), Christian Medical College, Vellore, India.

Kurskomite Kristine Mørch, Haukeland Universitetssykehus. Dilip Mathai, Christian Medical College, India. Peter Daley, Christian Medical College, India.

Påmelding til: Kristine Mørch, Kompetansesenter for Tropemedisin, Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen. Mailadresse: kristine.moerch@helse-bergen.no. Søknaden skrives på legeforeningens påmeldingsskjema og må også inneholde søkerens mailadresse. Søkerens CV på engelsk skal vedlegges.

Påmeld. frist: 01.01.2009

Maks deltakere: 10

Ant. kurstimer: 81

Andre opplysninger: Kurset foregår på engelsk. Det må søkes visum til India fra den indiske ambassade i Oslo, skjema finnes på ambassadens hjemmeside på internett. Kursdeltakerne vil få praktisk informasjon om reise og opphold fra kursledelsen.

Kurspris Leger: 1000 US dollar.

For flere opplysninger samt foreløpig faglig program se NFIMs hjemmesider.

***pest*-POSTEN** instituerer med dette **Editor's Cup**. Vi regner med at denne innen kort tid vil blir det mest attråverdige trofé innen presseverdenen. Den vil bli gitt til alle som bidrar med innlegg i vårt magasin, den kan faktisk bli din! Det ryktes i pressekretser at så vel Kåre Valebrokk og Per Egil Hegge mistet ansiktsfarven da de ble gjort kjent med denne pris, som, vi antar etter hvert vil sette Pulitzerprisen i skyggen. Men først må man bli antatt. Grip pennen !

Referat fra

INFEKSJONSFORUM VEST - NORGE

6. juni 2008

Av Trond Bruun

Det 31. møtet i rekken fant sted ved Radisson SAS Hotell Norge i Bergen. Hovedtema var trope- og importmedisin, og et interessant og variert program var satt sammen av Kristine Mørch ved Kompetansesenter for tropemedisin og importerte infeksjonssykdommer i Bergen. Til tross for strålende sol og nærmest tropevarme i regnhovedstaden samlet møtet ca. 40 deltakere. Som vanlig var GlaxoSmithKline arrangør.

Møtet ble innledet med en **presentasjon av kompetansesentrene for tropemedisin og importerte infeksjonssykdommer** på Ullevål (UUS) og Haukeland (HUS). Henholdsvis *Bjørn Myrvang* og *Kristine Mørch* orienterte om arbeidet. Begge sentrene har hatt sin status i flere år, og med få ansatte drives kompetansespredning, rådgivning, forskning og utviklingsarbeid. Ikke minst foregår en utstrakt kursvirksomhet både i inn- og utland. Det er tydelig at sentrene har fått en viktig funksjon for utviklingen av dette fagfeltet i Norge.

Bjørn Waagsbø (Sørlandet sykehus) presenterte deretter en dramatisk **kasuistikk.** En kvinne i 50-årene som nylig hadde vært i Phuket (Thailand) hadde flere dager med feber og redusert allmenntilstand. Hun fikk også hodepine, oppkast og etter hvert dyspne og konfusjon. Da hun ble innlagt sykehus hadde hun alvorlig respirasjons- og sirkulasjonssvikt og fikk etter kort tid hjertestans. Rescusitering lyktes ikke, og pasienten døde. Hurtigtest og EIA for Dengue-virus var positiv for IgM og negativ for IgG forenlig med primær Denguevirus-infeksjon. Hun hadde også positiv PCR i blod for Dengue-virus. Obduksjon viste ingen blødning. Hun hadde trolig Dengue sjokksyndrom (DSS), noe som er meget sjelden ved primær Dengue-infeksjon.

Bjørn Myrvang gav så en fyldig oversikt over **infeksjonssykdommer som importeres til Norge**. Omfanget er økende, men statistikken på området er mangelfull, både fordi mange sykdommer ikke er meldepliktige og fordi mange tilfeller som er meldepliktige trolig ikke blir meldt. Tallmessig dominerer bakterielle gastroenteritter, men spekteret av sykdommer er stort, både når det gjelder sykdommer forårsaket av bakterier, virus, sopp og parasitter. Noen sykdommer er svært sjeldne, men de representerer like fullt differensialdiagnoser ved mistanke om importert infeksjon. De diagnostiske utfordringene kan derfor være store.

Som tredje mann ut med samme fornavn snakket *Bjørn Blomberg* (HUS) om **antibiotikaresistens i Afrika**. Dette er et ganske usynlig men like fullt reelt problem. Blomberg har, som ledd i sitt doktorgradsarbeid, selv ledet en stor studie i Tanzania på 1828 barn innlagt med feber. Fjorten prosent av barna fikk påvist bakteriemi. Fjorten prosent av E.coli-isolatene hadde ESBL, og ESBL ble også funnet hos Salmonella og Klebsiella. En klar sammenheng mellom funn av ESBL og morta-

litet ble funnet, også når en korrigerte for andre faktorer assosiert med økt dødelighet.

Blomberg presenterte deretter en **kasuistikk**. En 25 år gammel mann ble innlagt HUS med feber, CRP>200 og lette-moderate utfall i nyre-, lever- og koagulasjonsprøver. Han hadde nylig vært Malaysia og bl.a. badet i innsjøer. Differensialdiagnosene var mange, men serologien var positiv for leptospirose. Faktisk har Bergen i løpet av de siste årene hatt ytterligere et tilfelle med leptospirose hos en som hadde badet i ferskvann, denne gang i Thailand. Denne pasienten var mer alvorlig syk og hadde bl.a. uttalt nyresvikt og konjunktivitt, sistnevnte er typisk for leptospirose.

Kristine Mørch fulgte opp med nok en uvanlig **kasuistikk**. En 58 år gammel mannlig veterinær uten milt ble innlagt HUS med høy feber, myalgier, petekkier og blodrød urin. Blodprøver viste alvorlig nyresvikt, trombocytopeni og uttalt hemolyse. Pga hemolysen ble blodutstryk tatt og vurdert av hematolog. Utstryket viste imidlertid plasmodium-liknende legemer i ca. 30% av erytrocyttene, og flere av erytrocyttene inneholdt mange slike ringformer. Dette viste seg å være babesiose, en sykdom som kan bli alvorlig hos personer uten milt. Han var trolig smittet gjennom kyr han som veterinær nylig hadde behandlet for babesiose. Sykdommen er vanligvis flåttbåren. Kun 22 tilfeller er beskrevet hos menneske i Europa siden 1957.

Giardia-epidemien i Bergen høsten 2004 med over 1300 påviste tilfeller har gitt opphav til flere forskningsprosjekter. *Kurt Hanevik* (HUS) har sett på abdominale plager etter Giardiainfeksjon. Blant 124 pasienter henvist til HUS pga vedvarende plager til tross for metronidazol fikk 40 påvist at de fremdeles hadde parasitten. To år etter utbruddet har så mange som fire av fem plager etter infeksjonen. Mikroskopisk duodenitt er funnet hos mange av pasientene, også hos en del av de Giardia-negative.

Kristine Mørch presenterte en studie med en behandlingstrapp for behandling av 38 pasienter som har hatt vedvarende Giardia-infeksjon til tross for metronidazol. Alle ble behandlet med metronidazol i kombinasjon med albendazol. Syttini prosent ble kvitt parasitten på denne behandlingen. De andre fikk deretter paromomycin. Tre av seks ble vellykket behandlet. De resterende tre fikk så quinacrin kombinert med metronidazol, og alle ble kvitt parasitten. Quinacrin kan ha alvorlige bivirkninger og er derfor ikke noe førstevalg ved metronidazol-refraktær giardiasis.

HIV og Tuberkulose var tema for *Anne Ma Dyrhol-Riise* (HUS) som deltar i et prosjekt om koinfeksjon i samarbeid med MEDUNSA-sykehuset i Sør-Afrika. Omtrent 30% av personer i fertil alder i sykehusets opptaksområde har HIV, og en stor andel har koinfeksjon. I prosjektet har en gjort ulike studier på bl.a. pleuravæske og pleurabiopsier. Tuberkulin-test med Quantiferon på pleuravæske viste seg å gi for mange inkonklusive resultater. Bruk av et nyutviklet real-time-PCR-assay for påvisning av tuberkulose i pleurabiopsier viste seg imidlertid å fungere bra. En tredje studie har vist at immunhistokjemi med bruk av antistoffer mot MTP-64-antigenet til M. tuberculosis-komplekset kan gi supplerende informasjon i biopsier fra HIV-pasienter som ofte ikke har klassiske granulomer.

Dyrhol-Riise la også frem en **kasuistikk** med en 37 år gammel mannlig diabetiker fra Sri Lanka som ble innlagt et lokalsykehus med magesmerter og feber. CT viste abscess i milt. Pasienten ble overflyttet HUS. Det ble påvist fistel mellom milt og colon, og pasienten fikk utført miltekstirpasjon og colonreseksjon. Blodkultur gav vekst av en Gram-negativ stavbakterie resistent overfor cefalosporiner, ciprofloxacin og gentamicin. Ved bruk av bl.a. 16s rRNA-gen-sekvensering ble isolatet identifisert som *Burkholderia pseudomallei*. Pasienten hadde altså melioidose, en sykdom som oftest forekommer i Sørøst-asia. Melioidose kan ha både akutte og kroniske former og kan gi manifestasjoner i ulike organer. Antibiotikabehandlingen strekker seg over flere måneder.

Malaria hører selvsagt med på et tropemedisinsk møte. *Kristine Mørch* har deltatt i en norsk observasjonsstudie av pasienter med **alvorlig malaria behandlet med artesunat**. Ifølge bl.a. WHO er nå artesunat førstevalg for denne pasientgrup-

pen. Ni pasienter er behandlet så langt i studien, og i de fleste tilfellene er artesunat blitt kombinert med doxycyklin. Åtte av pasientene hadde en parasittemi på over 5%. Ett døgn etter behandlingsstart hadde seks av ni en parasittemi på under 1%. Ingen av pasienten hadde alvorlige bivirkninger av behandlingen, og alle ble friske uten sekvele.

Haukeland universitetssykehus og Universitetet i Bergen (UiB) har i mange år hatt et utstrakt samarbeid med helse- og utdanningsinstitusjoner i utviklingsland. *Nina Langeland* (HUS/UiB) har vært engasjert i flere slike samarbeidsprosjekter. Hun tok for seg ulike problemer og muligheter ved **nord-sør-samarbeid for utdanning av helsepersonell**. Mangel på gode læresteder i utviklingsland gjør at mange tar utdanning i bl.a. Norge. En uheldig bivirkning er at mange studenter aldri vender tilbake til hjemlandet. Såkalt «brain drain» er et reelt problem, noe som krever nytenkning. Det er viktig å stimulere til lokal eller regional utdanning. Sør-Afrika har for eksempel muligheten til å være en stor regional ressurs i det sørlige Afrika. «Sandwich-programmer» hvor en avslutter graden lokalt og hvor tiden i Vesten begrenses har vist seg fruktbare. Høsten 2008 vil for øvrig UiB starte en valgtermin i global helse for medisinerstudenter i Bergen, noe som inkluderer seks uker undervisning i Bergen og åtte uker deltakelse i helsearbeid i et utviklingsland.

Lymfatisk filariasis (LF) står på listen over sykdommer som potensielt kan elimineres. *Jan Korsvold* i GSK orienterte om det internasjonale programmet som nettopp tar sikte på dette. Omtrent 40 millioner lider av LF, men hele 1,2 milliarder bor i risikoområder. «LF Global alliance» består av WHO i samarbeid med ulike organisasjoner, og GSK spiller en viktig rolle. Startskuddet for programmet gikk i år 2000. En gir årlig medikamentell behandling i 4-6 år til befolkningen i risikoområdene. Midlene som brukes er albendazol kombinert med DEC eller ivermectin. Hele 46 land er kommet i gang. En tar sikte på å holde på i 20 år, og positive resultater foreligger allerede.

Som avlutning på møtet gav *Randi Ofstad* (Haugesund sjukehus) et historisk tilbakeblikk på **Edvard Griegs tuberkulose**. Grieg (1843-1907) var åpen om sin sykdom bl.a. gjennom brev. Han ble allerede i 1860 sengeliggende med tuberkuløs pleuritt, og han måtte da reise hjem fra Leipzig. Mange år senere døde han av dyspne og utmattelse (cor pulmonale?). Obduksjonsrapporten viste at han hadde fortykket pleura og en destruert venstre lunge. Høyre lunge hadde også arrforandringer, og han hadde en uttalt skoliose. På denne bakgrunnen er hans aktive liv med mange turer og store musikkproduksjon svært imponerende. Ofstad rundet av møtet med en virtuos og stemningsfull fremføring av Griegs «Jølstring».

Tropemedisinsk forum

Programmet for høstens møte(r) er ikke klart når dette nummeret av *pest*-POSTEN går i trykken. Leger som står på e-post-lista, vil som vanlig få møteprogram tilsendt elektronisk. Andre vil finne møteprogram og andre aktulle opplysninger innen det tropemedisinske området på vårt internettsted http://tropesykdommer.ulleval.no

Bjørn Myrvang, professor

Centre for imported- and tropical diseases
Ullevål university hospital

Referat fra

AIDS 2008

Mexico City 3. - 8. august

Av Arne Broch Brantsæter

Over 23 000 delegater møtte til den 17. internasjonale AIDS-kongress i Mexico City 3.-8.august 2008. Slagordet for konferansen var «Universal Action Now !». Norge var sterkt representert med deltagere fra nesten 30 forskjellige organisasjoner og offentlige etater. Blant disse var medisinerne i klart mindretall. Norge hadde egen stand hvor landets arbeid med hiv og aids ble presentert.

På embetsmannsnivå var Norge representert bl.a. med AIDS-ambassadøren Sigrun Møgedal, som satt i panelet og ledet flere sesjoner. Ullevål universitetsykehus' Anne Maagaard holdt et glimrende innlegg. Tittel: *Mitochondrial DNA loss is related to CD38 and PD-1 reflecting persistent immune activation in HIV-infected treatment naïve patients.* Gratulerer!

Den internasjonale AIDS-kongressen tar med to års mellomrom opp den globale AIDS-problematikken i full bredde. Aktivister satte et sterkt preg på kongressen og fikk utfolde seg på et separat område, «The global village». Her fikk en enorm ungdommelig energi utløp med musikk, dans, kunst m.m. Dette var i tråd med et av kongressens gjennomgående budskap - det sivile samfunn og interessegrupper må mobiliseres og lyttes til. Det syntes å eksistere en form for symbiose og respekt mellom aktivistene og de mer etablerte grupper som det var spennende å iaktta.

Åpningsseremonien

En rekke betydningsfulle skikkelser innen internasjonal helse og politikk holdt innlegg på åpningsseremonien. Innleggene satte tonen for konferansen og ble utdypet og belyst på forskjellig vis de følgende dagene. Begrepet «Universal access», tilgang for alle, gikk igjen. Dette innbefatter ikke bare tilgang på medikamenter, men også på effektive forebyggende tiltak. Pedro Cahn, avgående president i International Aids Society, poengterte viktigheten av nettopp dette. Han utfordret FNs medlemsstater til å bekjempe ulike rettigheter basert på kjønn, homofobi og fattigdom. Han, og senere flere andre, tok til motmele mot krefter som hevder at arbeidet mot

Anne Maagaard på talerstolen

HIV og AIDS utarmer de fattige lands helsesystemer. Bedre finansiering av HIV-programmer har faktisk vist seg å være til nytte for hele helsetjenesten. Han applauderte USAs tiltak for å oppheve innreiseforbudet til USA for personer med HIV. Mexicos Sotao Ramirez kunne fortelle at store fremskritt har blitt gjort i Latin-Amerika, hvor 60 % av de som trenger det, i dag har tilgang på antiretrovirale medikamenter. Men fortsatt gjenstår store utfordringer med å redusere stigmatisering og diskriminering.

Peter Piot, leder av UNAIDS gjennom 13 år, konstantere at man nå startet en ny fase i kampen mot AIDS. For første gang ser man nå en nedgang i antallet personer som blir smittet med og dør av HIV. Samtidig poengterte han at man ikke ser enden på HIV-pandemien i den nærmeste fremtid, og denne kan fortsatt komme til å bringe overraskelser. Han avsluttet til applaus med å sitere den kjente karibiske poeten Bob Marley:

Get up, stand up: stand up for your rights!

Get up, stand up: don't give up the fight!

Margaret Chan, generaldirektør i WHO, fortalte at tre millioner mennesker fikk antiretroviral behandling ved utgangen av 2007, og med dette var målene til WHOs 3 x 5-kampanje oppnådd - riktignok to år forsinket. Fortsatt gjenstår mye arbeid med forebygging av smitte, bekjemping av diskriminering og forbedring av behandlingstilbud. Hun og andre uttrykte bekymring for den nye økningen i HIV-smitte observert blant menn som har sex med menn flere steder i verden.

Generalsekretær i FN, Ban Ki-Moon, konstaterte at FNs mål om universell tilgang til HIV forebygging og behandling var svart langt fra målet i mange land. Det er i dag et stor underskudd på ressurser, og budsjetter og donasjoner må økes betraktelig for at man skal oppnå tilgang for alle innen 2010. Han oppfordret også landene til å forby diskriminering.

Matematisk modellering av HIV-epidemien

Geoffrey Garnet, Imperial College London, viste at man i dag er nødt til a ta utgangspunkt i prevalensstudier for å beregne insidens. Når man nå i noen studier ser fallende prevalens, kan dette skyldes intervensjoner, men også representere naturlig utvikling av HIV-epidemien. Matematiske modeller kan benyttes til å beregne effekten av intervensjoner i settinger hvor kasus-kontroll-undersøkelser ikke er mulig. Han viste at kombinasjoner av intervensjoner er nødvendig for at man skal kunne redusere antallet nye infeksjoner.

Bill Clinton

Et av høydepunktene under kongressen var et meget karismatisk innlegg av tidligere president Bill Clinton, som konstaterte at det har vært en gledelig økning i donasjoner til bekjempelse av HIV og AIDS, noe hans egen Clinton Foundation også har nytt godt av. Denne stiftelsen forsyner 1,4 millioner mennesker med antiretrovirale medikamenter. Man har lykkes i å få ned årlige kostnader på legemidler til USD 120 for voksne. Andrelinjemedikamenter er imidlertid fortsatt for dyre. Det er bekymringsfullt at for hver person som settes på behandling er det fortsatt 2-3 nye personer som smittes. Forebygging og smitte må gå hånd i hånd. 80 % av HIV-positve vet i dag ikke at de er smittet. Flere må testes bl.a. for å få ned antall smittede nyfødte. Clinton poengterte også at man må benytte de ressursene man har til rådighet mer effektivt, og at desentralisering av tjenester er et viktig tiltak. Han poengterte at nitid evaluering var absolutt nødvendig for at man skulle kunne lære og benytte ressurser på best mulig vis.

MSD

et **nytt håp** for pasienter
med HIV infeksjon

Nyhet
ISENTRESS®
raltegravir, MSD

ISENTRESS® er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av HIV-1-infeksjon (humant immunsviktvirus) hos tidligere behandlede voksne pasienter med tegn på HIV-1-replikasjon til tross for pågående antiretroviral behandling.

Før forskrivning av ISENTRESS®, vennligst se preparatomtalen.

ISENTRESS® er et registrert varemerke tilhørende Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ, USA.
Copyright © 2008 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved.

MSD MSD (Norge) AS, Postboks 458 Brakerøya, 3002 Drammen, telefon 32 20 73 00, telefaks 32 20 73 10

06-2009-RTG-2008-SCAN(N)-4173-J

C Isentress «MSD»

Antiviralt middel. *ATC-nr.: J05AX08*

TABLETT, filmdrasjert *400 mg:* *Hver tablett inneh:* Raltegravirkalium 400 mg, laktosemonohydrat 26,06 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: titandioksid (E 171), rødt og sort jernoksid (E 172).

Indikasjoner: I kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av HIV-1-infeksjon (humant immunsviktvirus) hos tidligere behandlede voksne pasienter med tegn på HIV-1-replikasjon til tross for pågående antiretroviral behandling. Denne indikasjonen er basert på sikkerhets- og effektdata fra to dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 24 ukers varighet hos tidligere behandlede pasienter.

Dosering: Behandlingen bør initieres av en lege med erfaring innen behandling av HIV-infeksjon. Bør brukes i kombinasjon med annen aktiv antiretroviral behandling (ART) (se Forsiktighetsregler og Egenskaper) ***Voksne:*** Anbefalt dose er 400 mg to ganger daglig, med eller uten mat. Det er usikkert hvilken effekt mat har på absorpsjonen av raltegravir (se Egenskaper). Det anbefales ikke å tygge, knuse eller dele tablettene. ***Eldre:*** Begrenset informasjon angående bruk hos eldre (se Egenskaper), bør derfor brukes med forsiktighet. ***Barn og ungdom:*** Sikkerhet og effekt er ikke fastlagt hos pasienter under 16 år. ***Nedsatt nyrefunksjon:*** Ingen dosejustering er nødvendig. ***Nedsatt leverfunksjon:*** Ingen dosejustering er nødvendig ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Sikkerhet og effekt ved underliggende alvorlige leversykdommer er ikke fastlagt. Bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet overfor ett eller flere av innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Informer pasientene om at aktuell antiretroviral behandling ikke helbreder HIV, og at det ikke er vist at den hindrer overføringen av HIV til andre via blod eller seksuell kontakt. Hensiktsmessige forholdsregler må fortsatt tas. Betydelig inter- og intraindividuelle farmakokinetiske variasjoner (se Egenskaper). Høyere responsrater hos pasienter med genotypisk sensitivitetsskår (GSS)>0. Pasienter med GSS eller fenotypisk sensitivitetsskår (PSS)=0 hadde en høyere risiko for å utvikle resistens mot raltegravir. Bør brukes i kombinasjon med minst ett annet aktivt legemiddel for å øke effekten og redusere risikoen for virologisk svikt og utvikling av resistens mot raltegravir (se Egenskaper). Bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se Dosering). Pasienter med nedsatt leverfunksjon i anamnesen inkludert kronisk hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon under behandling med antiretroviral kombinasjonsbehandling og bør følges opp i.h.t. standard retningslinjer. Ved tegn på forverring av leversykdommen bør det vurderes å avbryte eller seponere behandlingen. Det er svært begrensede data angående bruk av raltegravir hos pasienter med samtidig infeksjon av HIV og hepatitt B-virus (HBV) eller hepatitt C-virus (HCV). Pasienter med kronisk hepatitt B eller C på antiretroviral kombinasjonsbehandling, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Forsiktighet bør utvises når Isentress gis sammen med potente indusere av uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 (f.eks. rifampicin). Hvis samtidig administrering med rifampicin er uunngåelig, kan man vurdere å doble dosen av Isentress (se Interaksjoner). Myopati og rhabdomyolyse er rapportert, men sammenhengen mellom disse hendelsene og Isentress er ukjent. Brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt myopati eller rhabdomyolyse eller har andre predisponerende forhold, for eksempel pasienter som samtidig får andre legemidler kjent for å forårsake disse tilstandene (se Bivirkninger). I kliniske studier var det en litt høyere hyppighet av kreft hos gruppen behandlet med raltegravir enn hos gruppene som bare fikk optimalisert bakgrunnsbehandling. Det finnes ikke tilstrekkelig data til å utelukke muligheten for at raltegravir kan være forbundet med en risiko for kreft (se Bivirkninger). Osteonekrose er rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling. Det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer. Immunt reaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener som kan forårsake alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomene, vanligvis i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Alle symptomer på inflammasjon må evalueres, og behandling må initieres ved behov. Preparatet inneholder laktose og passer ikke for pasienter med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon.

Interaksjoner: Raltegravir er ikke et substrat for cytokrom P450 (CYP)-enzymer og hemmer ikke UDP-glukuronosyltransferaser (UGTs) 1A1 og 2B7 eller P-glykoproteinmediert transport. Derfor forventes det ingen påvirkning av farmakokinetikken til legemidler som er substrater for disse enzymene eller P-glykoprotein. Raltegravir hadde ingen effekt av klinisk betydning på farmakokinetikken til tenofovir eller midazolam. Ingen dosejustering er nødvendig for raltegravir, tenofovir eller midazolam. Raltegravir metaboliseres primært via UGT1A1-mediert glukuronidering, og forsiktighet bør utvises ved administrering samtidig med potente indusere av UGT1A1 (f.eks. rifampicin). Rifampicin reduserer plasmakonsentrasjonen av raltegravir, men virkningen på effekten av raltegravir er ukjent (se Forsiktighetsregler). Virkningen av andre potente indusere av legemiddelmetaboliserende enzymer, som fenytoin og fenobarbital, på UGT1A1 er ukjent. Andre mindre potente indusere (f.eks. efavirenz, nevirapin, rifabutin, glukokortikoider, johannesurt, pioglitazon) kan brukes uten å justere dosen av Isentress. Samtidig administrering med legemidler som er kjente potente hemmere av UGT1A1 (f.eks. atazanavir), kan øke plasmakonsentrasjonene av raltegravir. Tenofovir kan øke plasmakonsentrasjonene av raltegravir, mekanismen er ukjent. Ingen dosejustering av raltegravir er nødvendig når det gis sammen med atazanavir og/eller tenofovir. Ingen dosejustering er nødvendig for noen av preparatene når raltegravir gis sammen med ritonavir eller tipranavir/ritonavir. Hos friske frivillige økte plasmakonsentrasjonene av raltegravir når det ble gitt samtidig med omeprazol. Effekten av økt gastrisk pH på absorpsjonen av raltegravir er usikker, og raltegravir bør derfor ikke brukes sammen med legemidler som øker gastrisk pH (f.eks. protonpumpehemmere og H_2 antagonister).

Graviditet/Amming: *Overgang i placenta:* Tilstrekkelige data ved bruk hos gravide kvinner foreligger ikke. Reproduksjonstoksiske effekter er vist hos dyr. Mulig risiko for mennesker er ukjent. Preparatet bør ikke brukes under graviditet. For å overvåke det maternelle/føtale utfallet hos pasienter som ved en feiltagelse fikk preparatet under graviditeten, er det etablert et antiretroviralt graviditetsregister. Leger oppfordres til å registrere pasientene i dette registeret. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Utskilles i melken hos rotter og når høyere konsentrasjoner enn i morens plasma. Pasienter som tar preparatet bør ikke amme, også for å forhindre mulig overføring av HIV etter fødselen.

Bivirkninger: *Hyppige (>1/100):* Gastrointestinale: Abdominalsmerter, flatulens, forstoppelse. Hud: Pruritus, ervervet lipodystrofi, hyperhidrose. Hørsel: Vertigo. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Neurologiske: Svimmelhet. Øvrige: Tretthet, asteni. *Mindre hyppige:* Blod: Anemi, nøytropeni. Gastrointestinale: Abdominalsmerter, flatulens, gastritt, oppkast. Lever: Hepatitt. Metabolske: Hypertriglyseridemi. Muskel-skjelettsystemet: Muskelspasmer, smerter i ekstremitetene. Neurologiske: Allodyni, hodepine. Sirkulatoriske: Myokardinfarkt. Urogenitale: Toksisk nefropati, nefrotisk syndrom, nyresvikt, kronisk nyresvikt, renal tubulær nekrose. Øvrige: Herpes simplex, utilsiktet overdose, legemiddeloverfølsomhet, overfølsomhet. Hos pasientene som fikk raltegravir + optimal bakgrunnsbehandling (OBB), og hos pasientene som fikk placebo + OBB, var de hyppigst rapporterte bivirkningene (>10 % i begge gruppene) uansett alvorlighetsgrad og uavhengig av årsakssammenheng: diaré hos hhv 16,6 % og 19,5 %, kvalme hos 9,9 % og 14,2 %, hodepine hos 9,7 % og 11,7 % og pyreksi hos 4,9 % og 10,3 %. 2,0 % av pasientene som fikk Isentress + OBB og 1,4 % av pasientene som fikk placebo + OBB seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger. Kreft (Kaposis sarkom, lymfom, skvamøst cellekarsinom, hepatocellulært karsinom og analkreft) ble rapportert hos pasienter som startet med Isentress + OBB, flere var tilbakevendende. Årsakssammenhengen er ikke kjent (se Forsiktighetsregler). Type og insidens var som forventet i en svært immunsupprimert populasjon (mange hadde CD4-celletall under 50 celler/mm^3, og de fleste hadde allerede diagnosen AIDS). De fleste pasientene hadde andre risikofaktorer for kreft, inkl. røyking, papillomavirus og aktiv hepatitt B-virusinfeksjon. Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten er ikke kjent (se Forsiktighetsregler). Sikkerhetsprofilen hos pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon var lik den for pasienter uten samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon. Unormale laboratorieverdier av grad 2 eller høyere som representerer en forverring i forhold til baseline for ASAT, ALAT eller total bilirubin, forekom hos henholdsvis 26 %, 27 % og 12 % av raltegravirbehandlede pasienter med samtidig infeksjon sammenlignet med 9 %, 8 % og 7 % av alle andre pasienter behandlet med raltegravir. *Laboratorieverdier:* Unormale laboratorieverdier av grad 2-4 for kreatinkinase ble sett. Myopati og rhabdomyolyse er rapportert, men sammenhengen mellom preparatet og disse hendelsene er ukjent. Brukes med forsiktighet hos pasienter med økt risiko for myopati eller rhabdomyolyse, f.eks. pasienter som samtidig får andre legemidler kjent for å forårsake disse tilstandene (se Forsiktighetsregler). Unormale laboratorieverdier grad 2-4 (økt bilirubin, økt ALAT, økt ASAT og økt blodkreatinin) ble sett både i behandlingsgruppen (raltegravir + optimal bakgrunnsbehandling) og placebogruppen (placebo+ optimal bakgrunnsbehandling). (Se fullstendig preparatomtale (SPC) for detaljer).

Overdosering/Forgiftning: *Behandling:* Det foreligger ingen spesifikk informasjon om behandling av overdosering. Støttende tiltak som f eks fjerning av ikke-absorbert legemiddel fra mage-tarmkanalen, klinisk monitorering (inkludert elektrokardiogram) og eventuelt støttende behandling bør iverksettes. Det bør tas med i vurderingen at raltegravir foreligger som kaliumsalt. Det er ukjent i hvilken grad preparatet kan dialyseres.

Egenskaper: *Klassifisering:* Integrasehemmer. *Virkningsmekanisme:* Raltegravir hindrer integrase fra å overføre virus-DNA, og er aktiv mot humant immunsviktvirus (HIV-1). Hemmer den katalytiske aktiviteten av integrase, et HIV-kodet enzym som er nødvendig for virusreplikasjon. Integrasehemmingen hindrer den kovalente integreringen av HIV-genomet i vertscellens genom. HIV-genom som ikke integreres, kan ikke styre produksjonen av nye infeksiøse viruspartikler, og en hemming av integrasjonen hindrer derfor spredning av virusinfeksjonen. Raltegravir i konsentrasjoner på 31 ± 20 nM førte til en hemming på 95 % (IC_{95}) av HIV-1 replikasjon (i forhold til en ubehandlet virusinfisert kultur) i humane T-lymfoide cellekulturer infisert med den cellelinjetilpassede HIV-1-varianten H9IIIB. I tillegg førte raltegravir til en hemming av viral replikasjon i kulturer av mitogenaktiverte humane mononukleære celler i perifert blod infisert med ulike, primære kliniske isolater av HIV-1, inkludert isolater som er resistente mot reverstranskriptasehemmere og proteasehemmere. *Resistens:* De fleste virusisolatene fra pasienter som ikke responderte på raltegravir, hadde høy grad av raltegravirresistens på grunn av forekomsten av to eller flere mutasjoner. De fleste hadde en signaturmutasjon i aminosyre 155 (N155 endret til H), aminosyre 148 (Q148 endret til H, K eller R) eller aminosyre 143 (Y143 endret til H, C eller R) sammen med en eller flere andre integrasemutasjoner. Disse signaturmutasjonene reduserte den virale følsomheten for raltegravir, og tilføyelsen av andre mutasjoner gir en ytterligere reduksjon i følsomheten for raltegravir. Faktorer som reduserte sannsynligheten for å utvikle resistens inkluderte lavere virusmengde (viral load) ved baseline og bruk av andre aktive antiretrovirale legemidler. Preliminære data antyder potensiale for noen grad av kryssresistens mellom raltegravir og andre integrasehemmere. *Absorpsjon:* T_{max} ca. 3 timer etter en enkelt dose hos fastende, friske frivillige. AUC og C_{max} øker doseproporsjonalt i doseringsområdet 100 mg til 1600 mg. $C_{12\,t}$ øker doseproporsjonalt i doseringsområdet 100 mg til 800 mg og øker noe mindre enn doseproporsjonalt i doseringsområdet 100 mg til 1600 mg. Doseproposjonaliteten er ikke fastlagt hos pasienter. Dosering to ganger daglig gir farmakokinetisk steady-state i løpet av de to første dagene av behandlingen. Betydelig farmakokinetisk variasjon. Mat ser ut til å øke den farmakokinetiske variabiliteten. Liten til ingen akkumulering i AUC og C_{max}, men tegn på svak akkumulering i $C_{12\,t}$. Store inter- og intraindividuelle variasjoner i $C_{12\,t}$ som kan skyldes forskjeller i samtidig administrasjon av mat og andre legemidler. Absolutt biotilgjengelighet er ikke fastslått. Farmakokinetikken hos barn er ikke fastslått. Det var ingen klinisk betydningsfull effekt av alder på raltegravirs farmakokinetikk i aldersgruppen 16 til 71 år. Det var ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller grunnet kjønn, rase eller kroppsmasseindeks (BMI). *Proteinbinding:* Ca. 83 % bundet til humant plasmaprotein i konsentrasjonsområdet 2 til 10 µM. *Fordeling:* Går raskt over i placenta hos rotter, men penetrerer ikke hjernen i merkbar grad. Halveringstid: Tilsynelatende terminal halveringstid er ca. 9 timer, med en kortere α-fase halveringstid (~1 time) som står for mye av AUC. *Metabolisme:* Ca. 70 % av total sirkulerende radioaktivitet i plasma skyldtes raltegravir, resten skyldtes raltegravirglukuronid UGT1A1 er det viktigste enzymet som er ansvarlig for dannelsen av raltegravir-glukuronid. Dette indikerer at raltegravirs viktigste clearance-mekanisme hos mennesker er UGT1A1-mediert glukuronidering. Ingen dosejustering er antatt å være nødvendig hos pasienter med redusert UGT1A1 på grunn av genetisk polymorfisme. *Utskillelse:* Etter en oral dose med radiomerket raltegravir, ble cirka 51 og 32 % av dosen utskilt i henholdsvis feces og urin. I feces var kun raltegravir til stede, det meste var sannsynligvis derivert fra hydrolyse av raltegravirglukuronid utskilt i gallen. Raltegravir og raltegravirglukuronid ble påvist i urinen og sto for henholdsvis cirka 9 og 23 % av dosen. Det er ukjent i hvilken grad Isentress kan dialyseres, og dosering før en dialyseøkt bør unngås.

Rekvireringsregel: Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

Pakninger og priser: ***Tabletter:*** 60 stk. kr. 9234,70

Sist endret: 25. februar 2008

Refusjon: § 4 Legemidler ved allmennfarlige smittsomme sykdommer.

HIV-resistensovervåking av behandlingsnaive

Det var flere foredrag om HIV-resistensovervåking hos ubehandlede. Dr Ofner fra Canada rapporterte data fra 1997-2005. Alt i alt ble det påvist resistens hos 9.4% av isolatene, høyest blant NRTI-medkamenter, men økende blant NNRTIene. Det var høyere resistens blant personer som var nylig smittet. Dette skyldes ikke nødvendigvis økende smitte med resistent virus, men kan også være relatert til økning av villtypevirus hos enkeltpersoner over tid, og dermed vanskeligere påvisning av resistente stammer. Dr Hamouda presenterte data fra den tyske serokonverterer-studien. For perioden 1997-2007 ble det funnet resistens hos 13.7% av stammene, igjen høyest for NRTIene, og det var ingen signifikant økning over tid.

Forebygging av smitte – økt bruk av omskjæring?

I forbindelse med konferansen ga Lancet ut et temanummer om profylakse, og tisskriftet sponset et symposium om det samme tema som ble belyst fra mange vinkler. Når det gjelder biologiske strategier, er mannlig kondom og mannlig omskjæring vist å være effektivt. Sistnevnte kan redusere smitte fra kvinne til mann med 58%, og økt bruk er lansert som en vei til å redusere smitte. Skepsis til denne strategien kom også til uttrykk, bl.a. begrunnet med fare for at omskjæring skal gi falsk trygghet og medføre økt risikoadferd, økt mottagelighet for smitte de første dagene etter omskjæring og kostnadene ved selve inngrepet. Og kvinner uttrykte bekymring for at omskjæring var et tiltak som kun beskyttet menn.

Pre-eksposisjonell profylakse med Truvada og Maroviroc har vist effekt hos aper, men kan av etiske grunner ikke gjennomføres hos mennesker. Mikrobicider har så langt vist seg virkningsløse, men i fremtiden vil kanskje mikrobicider med antiretrovirale medikamenter få en plass.

Dr. A Kamaruizaman fra Malaysia fortalte at blant verdens 11 millioner sprøytemisbrukere var 3,3 millioner HIV-smittet. Bare 77 land har implementert programmer for sprøyteutdeling til narkomane, og mange steder er det konflikt mellom lovverk og forebyggende tiltak. Metadon og buprenorfin er ikke tilgjengelig i mange land.

Det var stor enighet i panelet om at forbyggingsprogrammer må innbefatte en rekke tiltak, både biomedisinske, adferdsmessige og strukturelle.

HIV og barn

Lina Richter holdt et sterkt foredrag om barns lidelser som følge av HIV. I 2007 levde 12 millioner barn i Afrika sør for Sahara uten én eller to foreldre som følge av HIV. Barn har i dag dårligere tilgang til behandling enn voksne. Verdenssamfunnet har ikke i tilstrekkelig grad tatt i bruk medikamentelle tiltak for å forebygge smitte fra mor til barn og har gitt motstridende og forvirrende budskap om amming.

Fremskritt innen antiretroviral behandling

Anton Pozniak konstaterte at behandling virker - dersom man har tilgang til behandling, og fortsetter å ta den. Han viste at de fleste vestlige land nå anbefaler behandling når CD4 tallet faller under 350. Han fremla imidlertid argumenter for at man kanskje bør starte tidligere og trakk spesielt frem ikke-AIDS-definerende hendelser, herunder sykdom i coronarkar, benmarg, nyrer og lever.

HIV og tuberkulose

HIV og tuberkulose fikk også rikelig oppmerksomhet under konferansen. Behandlingen av HIV og tuberkulose må integreres bedre. Det ble hevdet at globalt er tuberkulose den vanligste HIV-assosierte opportunistiske infeksjonen. WHO anbefaler nå «Tre I»- strategien: **I**soniazid preventive therapy, **I**ntensified case finding and **I**nfection control.

Lær mer fra AIDS2008

Dette var noen korte inntrykk fra en ukeslang kongress fullpakket med parallellsesjoner. De som vil fordype seg mer i konferansen kan gå inn på www.aids2008.org. De fleste av fordragene er også lagt ut på www.kaisernetwork.org/aids2008. Tips til internundervisning i «resource poor» infeksjonsmiljøer i det ganske land.

Referat fra

Tropemedisinmøte i Oslo 20. juni 2008

Av Åse Berg

En strålende forsommer-dag i juni deltok et 80 talls spesielt interesserte tilhørere på et heldags møte om tropemedisin i Oslo. Etter en lærerik London-tur noen år før, der vi ble strålende oppvartet av menn og kvinner med store navn i Tropemedisinen, var engelskmennene nå invitert til Norge.

Siden oppfordringen om referat til Pestposten kom et stykke ut i møtet, blir dette referatet ikke eksakt gjengivelse av innholdet, men mer det som referenten for egen del oppfattet som interessant, nytt eller kontroversielt.

Hvor mye penger bruker Norge til bekjempning av fattigdomsrelaterte helseproblemer? Tore Godal fra Statsministerens kontor redegjorde for de 1000 millioner kroner Norge skal bruke i 2008, om lag halvparten til å fremme milleniummål 4 og 5, og halvparten til GAVI. Halvparten av milleniummålpengene går til mor-barn-helse i Nigeria, Pakistan, India og Tanzania. Han sa at barnedødeligheten generelt har gått ned i verden, unntatt i Afrika sør for Sahara. Det ble referert til David Bloom som har hevdet at får man barnedødeligheten ned, vil man etter 10 år se at kvinnene velger føde færre barn, som igjen vil være med å bidra til bedret befolkningskontroll og dermed økt mat-tilgang. Innlegget hans var litt unyansert i hvor flinke vi nordmenn er i å støtte de fattige i den tredje verden. Med hans ståsted er det kanskje vanskelig å ta opp at de nevnte landene er regnet for å være blant de mer korrupte i verden, hvor mye av de norske pengene når fram dit de er ment og om nedgangen i barnedødelighet har faktisk sammenheng med pengene som er gitt.

Hva er podokoniose? Gail Davey forklarte om silikat-støv fra sanda som trenger inn i føttene, fagocytteres av makrofagene og gir en abnormal reaksjon som medfører lymfe-stase som kan bli invalidiserende og svært stigmatiserende. Det er en sykdom for «the have nots», altså de fattige. I tillegg til en arvelig komponent, er følgende forhold nødvendige for å få sykdommen: Rød leirjord, høy årlig nedbør >1000 med mer/år, høyde over havet>1000 m, lav inntekt slik at man går barfot. Det finnes så langt ingen behandling, annet enn å forebygge infeksjoner og behandle komplikasjoner.

Podokoniose

Hvordan utelukker man filariasis? Når de forsker på podokoniose, må de først utelukke filariasis som er den viktigste differensial-diagnosen. Det gjør de med midnatts kapilær-utstryk og Binax hurtig-test, som er en maken test til den man kan bruke i malaria-diagnostikken. Denne hurtigtesten har etter at den ble produsert gått gradvis ned i kvalitet, med redusert holdbarhet og mindre praktisk bruksområde. Fordelen er at testen kan tas når som helst på døgnet og ikke bare midnattstid slik man må med skin-smears, men den kan være falsk negativ der man har infeksjoner i øyne.

Har Praziquantel noe for seg i behandlingen av genital schistosomiasis? De fleste av oss har hørt Eyrun Kjetland snakke om genital schistosomiasis mange ganger. Men hun greier å engasjere hver gang og hun utfordrer både tilhørerne og seg selv samtidig. Genital schistosomiasis gir økt risiko for HIV på grunn av økt tetthet av CCR5 og CXCR4 reseptorer på CD4-celler og monocytter. I hvilken grad det er økt risiko for HIV-smitte når cervix er full av parasittegg med økt vaskularisering, fikk jeg ikke med meg. Når det gjelder herpes og syfilis, gir de 3-6 x økt risiko for HIV. Det man ikke vet, er om man får den samme HIV-RNA stigningen ved schistosomiasis som ved seksuelt overførte sykdommer (og malaria). Forskningen hennes viser ingen signifikant effekt av Praziquantel-behandling hos kvinner over 20 år. Hun sa samtidig at 20% har persisterende symptomer etter behandling hvis kvinnen er yngre enn 20 år og 40% hadde symptomer etter behandlingen hvis alder>20 år.(?)

Hos hvilke pasienter bør du tenke på lepra i hverdagen din? Diana Lockwood ga en god repetisjon om lepra basert på de 104 pasientene de hadde sett i London i løpet av de siste 13 år. Mer enn 50% av pasientene er fra det Indiske subkontinent. Fordelingen: India 28%, Sri Lanka 13%, Bangladesh 11%, Nigeria 7%, Filippinene 7%, Brasil 4%, Nepal 4%, Uganda 2%, Jamaica 2%, Ghana 2%, Somalia 2%. Inkubasjonstiden er 20 år, og man skal tenke på diagnosen der man har hudforandringer med nedsatt sensibilitet, uforklarlige sår og leddsmerter. Pasientene feildiagnostiseres ofte som kutan TB, sopp, eksem, vaskulitt og sarkoid, og infeksjonsleger stiller diagnosen mye sjeldnere enn hudleger, neurologer og rheumatologer. Diagnosen får man når pas har bodd i lepra-område, skinsmears/ histologi og påvisning av nerveinflammasjon. De vanligste motoriske nervene som affiseres er n.ulnaris, n.medianus og n.pop.lat. De vanligste sensoriske nervene er også ulnaris og medianus, men i tillegg n.post.tib. Når det gjelder behandling, følges WHOs guidelines.

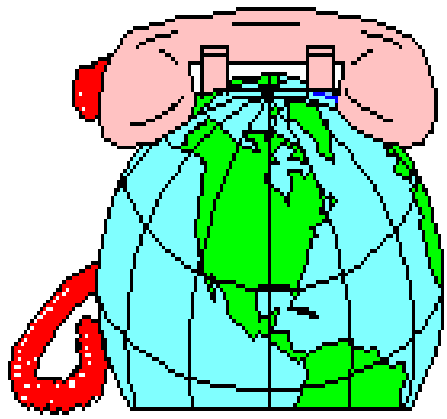
Kan man stole på malaria hurtigtestene? Den lille og veldig britiske gentleman Peter Chiodini snakket om malaria hurtigtest. Man påviser antigen fra p.falciparum, p.vivax eller p.ovale, hvilket vil si at den nye typen p.knowlesi ikke gir utslag. Siden testen er rettet mot antigen, kan den være falsk positiv selv etter vellykket behandling. Ved lav parasittemi, kan den være falsk negativ. Han sa at man kan miste helt opp til 3 % parasittemi, slik at tykk- og tynn-dråpe er fortsatt gullstandard, selv om hurtigtesten er et viktig supplement og anbefalt brukt til det. Den kan gi kryssreaksjon med syfilis og reumatoid faktor. Hvis test-kit er oppbevart ved varme temperaturer som i tropene, kan testen bli enda mer unøyaktig, grad av temperaturfølsomhet varierer mellom de forskjellige fabrikatene. Anbefalt nettsted: http://www.wpro.who.int/sites/rdt/home.htm

Hvor viktig er forsinkelse i diagnostikken av tuberkulose? Gunnar Bjune sa at mens det tidligere så ut som man hadde økende kontroll med tuberkulose i verden, har det siden 1985 igjen vært et økende forekomst og resistens. Epidemiologien endres. Fengslene er den sannsynlige årsaken til den raske økningen man har sett i Russland siden 1991. 1/3 av disse har Bejing-stamme som er assosiert med økt resistens uten at mikrobene har mistet noe av sin fitness slik de vanligvis gjør ved økende resistens. Disse mikrobene danner ikke latent TB og BCG gir ingen beskyttelse. Faktorer som har gitt seleksjon av de nevnte mikrobene er høy befolkningstetthet, BCG, medikamentbruk og HIV. 50 % dør av tuberkulose hvis den forblir ubehandlet, mens bare 4 % av de erkjente og behandlede tilfellene dør. I denne sammenhengen utgjør ikke kroniske pasienter noe stort reservoar.

Hvilke er de 6 sykdommene man mener det er realistisk å utrydde i verden?
Dracunculiasis, polio, kusma, røde hunder, teniasis/cysticercose (=bendelormsykdommene) og filariasis.
Går det an å utrydde filariasis? David Molyneux snakket om «Fra donasjon til eliminasjon. Det globale filariasis-programmet 10 år videre.» 120 millioner mennesker er antatt å leve med filariasis, og det er den andre hyppigste årsaken til invaliditet i verden. Og den viktigste årsaken til invaliditet i verden? Mental sykdom, sa han.

Han presenterte globale programmer bestående av en kombinasjon av velstående privatpersoner, bistandsorganisasjoner og forskningsinstitusjoner som Bill og Linda Gates, DFID (engelsk norad-liknende institusjon), GlaxoSmithKline, CDC, Liverpool School of Hygiene and Tropical Diseases og mange flere aktører i tillegg.

Myggnett har enda bedre effekt enn ved forebygging av malaria. Wuchereria Bancrofti behandlet de i én enkeltdose bestående av enten Albendazol og Ivermectin eller Albendazol og Dietylcarbamazin (DEC). Ivermectin har samtidig effekt på skabb og lus. Albendazol reduserer samtidig hakeorm med 80 % og har effekt på ascaris. Doxycyklin virker mot voksne ormer og hjelper særlig der resistens ovenfor andre medikamenter. Man bruker forskjellige kombinasjoner avhengig av om man behandler filariasis i Afrika eller i SØAsia.



Hva er GeoSentinel? For de som gir råd om Reisemedisin er det verdt å kjenne til GeoSentinel-nettverket der man kan få informasjon om utbrudd eller aktuell helserisiko ved bestemte reisemål, basert på data samlet gjennom et verdens-omspennende nettverk av reisemedisinere og tropemedisinere. De har også publisert mange interessante artikler, bl.a. om hjemvendte reisende og sannsynlighet for hvilke sykdommer de har med seg avhengig av hvor de har vært. Norsk kontaktperson: Mogens Jensenius.

Nettsted: www.geosentinel.org

Aktuell lesning II

p-P omtalte i nr. 1 i år på side 12 Olav Dalgards skandinaviske studie med kortbehandling av hepatitt C. Nå foreligger den andre store skandinaviske studien med kortbehandling av hepatitt C. Det er Martin Lagging fra Gøteborg som er hovedforfatter, med mange av pest-Postens lesere som bidragsytere. Konklusjonen er at 12 uker er mindre effektivt enn 24 uker ved genotype 2 og 3 men bekrefter viktigheten av RVR som prediktor for respons ved kort terapi. Og som det alltid har vært i alle sammenhenger, det er bedre å være ung enn gammel

Referansen er Lagging et al Hepatology 2008; 47: 1837-45

Kaletra® også til kvinner i fertil alder*

KALETRA®
(lopinavir/ritonavir)
– du vet hva du får

* Godkjent preparatomtale 1. august 2008

©2008 Abbott Norge AS • Postboks 1 • 1330 Fornebu • Tlf: 815 59 920 • www.abbott.no • September 2008

Abbott
A Promise for Life

157-SEP-KAL-2008 • Thau 09/08

c **Kaletra** Abbott

Proteasehemmer.

ATC-nr.: J05A E06

MIKSTUR: *5 ml inneh.:* Lopinavir 400 mg, ritonavir 100 mg, etanol (42% v/v), fruktose 0,8 g, propylenglykol, glyserol, acesulfamkalium, natriumsitrat (E 331), sitronsyre (E 330). Sukkerholdig. Sukkerspinnsmak.

T **TABLETTER, filmdrasjerte *100/25 mg og 200/50 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Lopinavir 100 mg resp. 200 mg, ritonavir 25 mg resp. 50 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Behandling av hiv-1-infeksjoner i kombinasjon med andre antiretrovirale midler hos barn >2 år og voksne.

Dosering: Lopinavir/ritonavir skal anvendes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. ***Mikstur tas sammen med mat. Tablettene skal svelges hele, med eller uten mat. Til voksne og unge:*** Anbefalt dose er 400/100 mg (2 tabletter à 200/50 mg)/5 ml 2 ganger daglig. Mikstur anbefales til pasienter som har problemer med å svelge. ***Til barn (≥2 år):*** Anbefalt dose er 230/57,5 mg/m^2 kroppsoverflate[1] 2 ganger daglig. Maks. dose er 400/100 mg 2 ganger daglig. Skal gis med kalibrert doseringssprøyte. Mikstur anbefales for mest nøyaktig dosering.

Doseringsveiledning barn for dosen 230/57,5 mg/m^2:

Kroppsoverflate (m^2)[1]	Døgndosering mikstur
0,4	1,2 ml ≥ 2
0,5	1,4 ml ≥ 2
0,75	2,2 ml ≥ 2
0,8	2,3 ml ≥ 2
1	2,9 ml ≥ 2
1,25	3,6 ml ≥ 2
1,3	3,7 ml ≥ 2
1,4	4 ml ≥ 2
1,5	4,3 ml ≥ 2
1,75	5 ml ≥ 2

Doseringsveiledning barn 100/25 mg tabletter:

Kroppsoverfalte (m^2)[1]	Anbefalt antall 100/25 mg tabletter, 2 ganger daglig
≥0,5 til <0,9	2 tabletter (200/50 mg)
≥0,9 til <1,4	3 tabletter (300/75 mg)
≥1,4	4 tabletter (400/100 mg)

Doseringsveiledning barn for lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletter i kombinasjon med efavirenz, nevirapin eller (fos)amprenavir:

Kroppsoverfalte (m^2)[1]	Anbefalt antall 100/25 mg tabletter, 2 ganger daglig
≥0,5 til <0,8	2 tabletter (200/50 mg)
≥0,8 til <1,2	3 tabletter (300/75 mg)
≥1,2	4 tabletter (400/100 mg)

[1]Kroppsoverflate (m^2) = √(Høyde (cm) ≥ vekt (kg)/3600)

Nedsatt leverfunksjon: Forsiktighet ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Må ikke gis sammen med legemidler som i høy grad er avhengig av CYP 3A for å utskilles og som ved økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilstander (astemizol, terfenadin, oralt administrert midazolam, triazolam, cisaprid, pimozid, amiodaron, ergotalkaloider og vardenafil). Samtidig bruk av johannesurt (Hypericum perforatum) antas å redusere plasmakonsentrasjonene av lopinavir/ritonavir. Samtidig bruk av rifampicin kan medføre store reduksjoner i lopinavirkonsentrasjonen. Lopinavir/ritonavir mikstur er kontraindisert til barn under 2 år, gravide, pasienter med nyre- eller leversvikt og pasienter som behandles med disulfiram eller metronidazol pga. potensiell fare for toksisitet av hjelpestoffet propylenglykol.

Forsiktighetsregler: Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med kronisk hepatitt B og C som behandles med antiretrovirale midler, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Pasienter med kronisk leverdysfunksjon har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser. Ved forverret leverfunksjon bør behandlingen avbrytes eller seponeres. Pasienter med hemofili må gjøres oppmerksom på muligheten for økt blødningstendens. Verdiene av triglyserider og kolesterol bør bestemmes før behandlingen settes i gang og deretter med jevne mellomrom i behandlingstiden. Det må utvises spesiell forsiktighet hos pasienter med høye verdier før behandling og som tidligere har hatt lipidubalanse. Lipidubalanse må behandles klinisk. Pankreatitt må vurderes ved kliniske symptomer (kvalme, oppkast, magesmerter) eller ved unormale laboratorieverdier (f.eks. økte serumlipase- eller amylaseverdier) som kan tyde på pankreatitt. Behandling med lopinavir/ritonavir må stoppes dersom diagnosen pankreatitt stilles. Diabetes mellitus, hyperglykemi eller forverring av eksisterende diabetes mellitus er rapportert. Måling av blodglukose bør overveies. Kliniske tegn på lipodystrofi bør vurderes. Inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener kan oppstå hos pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av behandlingen. Osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer. Lopinavir/ritonavir har forårsaket beskjeden asymptomatisk forlengelse av PR-intervallet hos noen friske frivillige. Pasienter som tar mikstur, spesielt de som har nyresvikt eller nedsatt evne til å metabolisere propylenglykol, må kontrolleres med tanke på bivirkninger relatert til propylenglykoltoksisitet (f.eks. krampeanfall, sløvhet, takykardi, hyperosmolaritet, melkesyreacidose, nyretoksisitet, hemolyse). Spesiell forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av legemidler som induserer QT-forlengelse, f.eks. klorfeniramin, kinidin, erytromycin, klaritromycin. Samtidig bruk av efavirenz, nevirapin, nelfinavir eller amprenavir anbefales ikke. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og østrogenbaserte orale antikonseptiva kan gi nedsatte etinyløstradiolnivåer, og derfor må alternative eller ytterligere prevensjonsmidler benyttes.

Interaksjoner: Nukleoside/nukleotide reverstranskriptasehemmere: Didanosin bør gis minst 1 time før eller 2 timer etter lopinavir/ritonavir. Lopinavir/ritonavir induserer glukuronidering, og har derfor potensiale til å redusere zidovudin- og abakavir-plasmakonsentrasjoner. Tenofovirkonsentrasjonen kan øke med ca. 30%. Høyere tenofovirkonsentrasjoner kan fremkalle tenofovirassosierte bivirkninger, inkl. renale forstyrrelser. Ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere: Efavirenz reduserer lopinavirkonsentrasjonen. En må vurdere å øke dosen fra 400/100 mg (2 tabletter) 2 ganger daglig til 600/150 mg (3 tabletter) 2 ganger daglig, spesielt ved bruk av efavirenz og når det er sannsynlig at pasienten har redusert lopinavirfølsomhet. Proteasehemmere: For amprenavir og nelfinavir, se anbefalingene beskrevet for efavirenz. Lopinavir/ritonavir hemmer den CYP 3A-medierte metabolismen av indinavir og sakinavir og nedjustering av dosen til disse må vurderes. Antiarytmika (systemisk lidokain, biperidil og kinidin): Konsentrasjonene kan øke. Forsiktighet må utvises og det anbefales å overvåke konsentrasjonene hvis mulig. Cytostatika (f.eks. vinkristin, vinblastin): Konsentrasjonene kan øke. Mulighet for økt forekomst av bivirkninger vanligvis assosiert med disse midlene. Antikoagulantia: Konsentrasjonene av warfarin kan påvirkes begge veier. Det anbefales at INR overvåkes. Antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin): Vil indusere CYP 3A4 og kan redusere lopinavirkonsentrasjonenen. Trazodon: Konsentrasjonen kan øke. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og lavere trazodondose bør vurderes. Digoksin: Konsentrasjonen kan øke. Forsiktighet er berettiget og terapeutisk overvåkning av digoksinkonsentrasjonen er anbefalt. Særlig forsiktighet bør utvises når lopinavir/ritonavir forskrives til pasienter som tar digoksin. Dihydropyridin-kalsiumantagonister (f.eks. felodipin, nifepidin, nikardipin): Kan gi økte serumkonsentrasjoner av lopinavir/ritonavir. Serumkolesterolsenkende midler: Konsentrasjonene av lovastatin og simvastatin forventes å øke betydelig. Økte konsentrasjoner kan medføre myopati, inkl. rabdomyolyse, og disse anbefales ikke i kombinasjon med lopinavir/ritonavir. De lavest mulige dosene av atorvastatin kan gis sammen med lopinavir/ritonavir. Interaksjoner med pravastatin og fluvastatin forventes ikke. Deksametason: Kan indusere CYP 3A4 og kan nedsette konsentrasjonen av lopinavir. Fosfodiesteraseinhibitorer: Samtidig administrering av fosfodiesteraseinhibitorer som er avhengig av CYP 3A4-metabolisme, som tadalafil og sildenafil, kan føre til hhv. dobling og 11 ganger økning av AUC. Kan gi bivirkninger som hypotensjon, synkope, synsforandringer og forlenget ereksjon. Særlig forsiktighet må utvises ved forskrivning til pasienter som står på lopinavir/ritonavir. Bivirkningene må overvåkes ekstra nøye. Samtidig administrering av vardenafil kan føre til 49 ganger økning av vardenafils AUC. Samtidig bruk av vardenafil er kontraindisert. Ciklosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus: Konsentrasjonene kan øke. Hyppigere terapeutisk konsentrasjonsovervåkning anbefales inntil plasmakonsentrasjonene av disse produktene har stabilisert seg. Ketokonazol og itrakonazol: Kan gi økte serumkonsentrasjoner av lopinavir/ritonavir. Høye doser av ketokonazol og itrakonazol (>200 mg/dag) anbefales ikke. Vorikonazol: Potensiell reduksjon i vorikonazolkonsentrasjonen. Samtidig administrering bør unngås, med mindre en nytte/risiko-vurdering rettferdiggjør bruken av vorikonazol. Klaritromycin: Det forventes moderate økninger i klaritromycin AUC. Til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon må det vurderes å redusere klaritromycindosen. Metadon: Lopinavir/ritonavir har vist seg å nedsette plasmakonsentrasjonene av metadon. Det anbefales å overvåke plasmakonsentrasjonene av metadon. Østrogenbaserte antikonseptiva: Etinyløstradiolnivåene kan nedsettes. Det må brukes alternative eller ytterligere prevensjonsmidler. Rifabutin: Konsentrasjonen av rifabutin og dens aktive metabolitt kan øke. Det anbefales å redusere rifabutindosen med 75% (dvs. 150 mg hver 2. dag eller 3 ganger/uke). Ytterligere reduksjon kan være nødvendig. Rifampicin: Må ikke brukes i kombinasjon med lopinavir/ritonavir pga. stor reduksjon i lopinavirkonsentrasjonen. Prikkperikum (johannesurt): Serumnivåene av lopinavir og ritonavir kan reduseres ved samtidig bruk. Urtepreparater med innhold av prikkperikum (Hypericum perforatum) bør ikke kombineres med lopinavir/ritonavir. Midazolam: Lopinavir/ritonavir kan forårsake en stor økning i konsentrasjonen til midazolam. Derfor bør lopinavir/ritonavir ikke administreres samtidig med oralt administrert midazolam. Dersom lopinavir/ritonavir gis samtidig med parenteralt administrert midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende, som forsikrer nøye klinisk overvåkning og hensiktsmessig medisinsk kompetanse i tilfelle respirasjonsdepresjon og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis mer enn én enkelt dose med midazolam gis. Flutikasonpropionat: Konsentrasjonen øker signifikant ved samtidig behandling med ritonavir. Systemiske kortikosteroideffekter er rapportert. Samtidig bruk anbefales ikke. Disulfiram, metronidazol: Lopinavir/ritonavir mikstur inneholder alkohol som kan forårsake disulfiramlignende reaksjoner hvis den gis sammen med disulfiram eller andre legemidler som kan gi denne reaksjonen.

Graviditet/Amming: *Overgang i placenta:* Ukjent. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Lopinavir/ritonavir må ikke brukes under graviditet hvis det ikke er helt nødvendig. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Forsøk på rotter viste at lopinavir utskilles i morsmelk. For å unngå overføring av hiv, må ikke hiv-infiserte kvinner under noen omstendighet amme sine barn.

Bivirkninger: Voksne: *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Diaré. Undersøkelser: Forhøyede triglyserider, totalkolesterol og gamma-GT. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, magesmerter, unormal avføring, dyspepsi, luft i magen og magebesvær. Hud: Utslett, lipodystrofi, akne. Nevrologiske: Hodepine, parestesi. Psykiske: Søvnløshet. Undersøkelser: Forhøyede verdier av glukose, amylase og ASAT/ALAT, og endrede leverfunksjonsverdier. Øvrige: Asteni, smerter. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Anemi, leukopeni og lymfadenopati. Endokrine: Hypogonadisme hos menn, Cushings syndrom, hypotyreoidisme. Gastrointestinale: Oppblåst mage, forstoppelse, munntørrhet, svelgeproblemer, enterokolitt, oppstøt, øsofagitt, fekal inkontinens, gastritt, gastroenteritt, blødende kolitt, munnsår, pankreatitt, betennelse i spyttkjertler, stomatitt ev. med sår, periodontitt. Hjerte/kar: Hjertebank, lungeødem, hjerteinfarkt, hypertensjon, tromboflebitt, vaskulitt, åreknuter, dyp venetrombose/tromboflebitt, karsykdommer. Hud: Hårtap, tørr hud, eksem, eksfoliativ dermatitt, makulopapuløst utslett, negleproblemer, kløe, seboré, misfarget hud, sår, ansiktsødem, svetting, strekkmerker i huden. Infeksiøse: Mellomørebetennelse, bronkitt, sinusitt, furunkulose, bakterie- og virusinfeksjon. Kjønnsorganer/bryst: Unormal ejakulasjon, amenoré, forstørrelse av brystene, gynekomasti, impotens, menoragi. Lever/galle: Kolecystitt, hepatitt, hepatomegali, fettleverdeponering, ømhet i leveren. Luftveier: Dyspné, rhinitt, økt hoste. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, artrose, myalgi, ryggsmerter, leddsmerter. Nevrologiske: Svimmelhet, amnesi, ataksi, encefalopati, ansiktslammelser, hypertensjon, nevropati, perifer nevropati, søvnighet, skjelvinger, smaksforstyrrelser, migrene, ekstrapyramidalt syndrom. Nyre/urinveier: Nyresten, unormal urin, albuminuri, hyperkalsuri, nefritt, hyperuremi. Psykiske: Uvanlige drømmer, agitasjon, uro/engstelse, forvirring, depresjon, dyskinesi, følelsesmessig labilitet, nedsatt libido, nervøsitet, unormal tankeviksomhet. Stoffskifte/ernæring: A-vitaminose, dehydrering, ødemer, laktacidose, økt appetitt, fedme, anoreksi, diabetes mellitus, hyperglykemi, hyperlipidemi. Svulster/cyster: Godartet hudtumor, cyster. Undersøkelser: Redusert glukosetoleranse, vektøkning, vekttap, forhøyet bilirubin, endrede hormonnivåer, unormale laboratorieverdier. Øre: Øresus. Øye: Synsforstyrrelser, øyelidelser. Øvrige: Brystsmerter, frysninger, feber, influensasymptomer, ubehag, perifere ødemer, legemiddelinteraksjoner. *Etter markedsføring:* Hud: Stevens-Johnsens syndrom, erythema multiforme. Lever/galle: Ikterus. Muskel-skjelettsystemet: Osteonekrose. Barn: For barn ≥2 år er bivirkningsmønsteret som for voksne. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Forstoppelse, oppkast, pankreatitt. Hud: Utslett, tørr hud. Infeksiøse: Virusinfeksjoner. Lever/galle: Forstørret lever. Nevrologiske: Smaksforstyrrelser. Undersøkelser: Forhøyet tromboplastintid, lav hemoglobin, reduksjon i antall blodplater, forhøyet natrium, kalium, kalsium, bilirubin og ASAT/ALAT, økt totalkolesterol, amylase og urinsyre, redusert natrium, kalium, kalsium og antall nøytrofile. Øvrige: Feber.

Overdosering/Forgiftning: Begrenset erfaring. Behandling av overdosering består i generelle tiltak og observasjon av pasientens kliniske status. Se Giftinformasjonens anbefalinger J05A E.

Egenskaper: *Klassifisering:* Spesifikk hemmer av hiv-protease. *Virkningsmekanisme:* Lopinavir hemmer hiv-1 og hiv-2-proteasen. Ritonavir er tilsatt som farmakokinetisk forsterker. Hemmingen av hiv-proteasen resulterer i dannelse av umoden, ikke-infeksiøst virus. *Absorpsjon:* Maks. plasmakonsentrasjon nås etter ca. 4 timer. *Proteinbinding:* 98-99%. *Halveringstid:* 5-6 timer. *Metabolisme:* Ritonavir hemmer metabolismen av lopinavir, og øker dermed plasmanivåene av lopinavir. Både lopinavir og ritonavir blir metabolisert via CYP 3A. *Utskillelse:* Ca. 83% i feces og 10% i urin. Av uendret lopinavir gjenfinnes 20% i feces og 2% i urin.

Oppbevaring og holdbarhet: Miksturen oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Hvis miksturen ikke oppbevares i kjøleskap, må den oppbevares ved temperaturer ≤25°C. Ubrukt innhold må kastes etter 42 dager (6 uker). Må ikke utsettes for høye temperaturer.

Rekvireringsregel: Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon.

Utlevering: Etter resept/rekvisisjon fra spesialist i infeksjonsmedisin.

Pakninger og priser: ***Mikstur:*** 5 x 60 ml kr 4674,60. ***Tabletter: 100/25 mg:*** 1 x 60 stk. kr 1211,20. ***200/50 mg:*** 1 x 120 stk. kr 4674,60. **Refusjon:** Gjelder mikstur. Se Refusjonslisten, J05A E06.

Sist endret: 15.08.2008

Referat fra

First Xinjiang-Scandinavian Conference on Infectious Diseases

Tre norske infeksjonsmedisinere og ni svenske leger - (pluss noen ledsagere) deltok på «First Xinjiang – Scandinavian Conferenece on Infectious Diseases» 15.–17. september 2008. Konferansen foregikk i Urumqi i Xinjiangprovinsen i nordvest-Kina, som er en provins hvor minoritetene er i flertall med uigurene som den største folkegruppen, og hvor islam er den dominerende religion.

Turen til og fra Urumqi gikk for de fleste via Beijing. Mens andre tok korteste veien fra Europa til Urumqi via Almaty (Alma Ata) i Kazakhstan. Alle fikk interessante reiseopplevelser på veien, kanskje mest de som tok tog fra Beijing til Urumqi.

For alle ble det et opplevelsesrikt møte med denne spesielle del av Kina. Vi fikk i Urumqi delta på en velorganisert konferanse med allsidig program, hvor kinesere og skandinaver nokså broderlig delte på oppgavene som møteledere og foredragsholdere. Blant emnene som ble tatt opp i foredrag og diskusjoner var HIV-infeksjon, hepatitt, tuberkulose, sykehusinfeksjoner, ekinokokkose, antibiotikabruk og resistensproblemer.

Under konferansen var nok de skandinaviske presentasjonen jevnt over de beste, mens kinesernes bidrag i noen grad ble påvirket av at foredragsholdere som snakket engelsk, mestret språket dårlig, og at translatøren som oversatte fra kinesisk til engelsk, hadde problemer med medisinsk nomenklatur. Men vi fikk god informasjon bl.a. om ekinokokkproblemet i området, og også om pågående undersøkelser av HIV-utbredelsen i Xinjiang. Professor Rune Andersson ved Universitetet i Göteborg, som hadde organisert kongressen sammen med dr. Rema Maimaiti og professor YueXin Zhang i

Urumqi, er veileder for Rema i hennes HIV-relaterte doktorgradsarbeid. Det var dette samarbeidet som hadde ført til at konferansen ble avholdt.

I Urumqi var vi også på sykehusbesøk hvor vi så og diskuterte problempasienter, og vi ble omvist på velutstyrte laboratorier, hvor utstyret var moderne og flott, men aktiviteten så ut til å være liten. Det umiddelbare inntrykket var at det ble satset mer på utstyr til forskere enn på å gi klinikere og pasienter gode forhold.

I Urumqi ellers satte mange pris på et besøk på det etnografiske museet, hvor man bl.a. kunne vise fram menneskekropper som hadde ligget sand i over 3000 år.

Opplegget omfattet også tur til Kashgar, sørvest i Xinjiang, som i sin tid var et viktig stoppested på Silkeveien. Byen er også kjent fra reisebeskrivelsene til den svenske eventyreren Sven Hedin, som for om lag 100 år siden fartet omkring i området. I Kashgar bodde han på det russiske konsulatet, som vi besøkte da det tidligere konsulatet lå i nabohuset til hotellet hvor vi bodde. Oppholdet i Kashgar var fullt av minneverdige opplevelser. I byen besøkte vi bl.a. Id Kah-moskeen, den største moskeen i området, og den gamle bydelen hvor vi kunne studere enkle håndverkstradisjoner og huset/familien til Rema Maimaiti, vår viktigste kontakt i Xinjiang. To dager brukte vi til utflukter utenfor byen, en dag til ørkenlandskap og en dag til fjells.

I ørkenen «slo vi leir» i en oase hvor de mest svømmeglade fikk seg en deilig dukkert, mens langt flere kunne glede seg over en langtur på kamelryggen. Dagen til fjells gikk mot sør – til Himalaya, hvor turen gikk gjennom daler, langs bratte fjellsider, elver og sjøer - og endte i nesten 4000 meters høyde, hvor snøkledde fjelltopper dominerte landskapet. Her bor kirgisere i telt, og vi ble servert lunsj i et av teltene. Og etterpå var det stor omsetning av lokale produkter til kjøpelysne skandinaver.

Overalt i Xinjiang ble vi møtt av vennlighet og hjertelighet. Var det noe negativt? Jo. I denne muslimske del av Kina var det enkelte dager vanskelig å finne øl å leske strupen med. Enkelte av oss opplevde slitsomme køer ved passkontroller på flyplasser, og noen kom heim med virus i luftveiene. Men sånt glemmes eller går over, og vi som dro til Xinjiang, kan ikke annet enn å forundres over at ikke flere norske infeksjonsmedisinere valgte å bli med på denne unike turen til en del av Kina som få europeere besøker.

URSUS

Cand.med.vet. **Karin Nygård** forsvarte sin avhandling for graden **dr.philos.** den 21/8-08 ved Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin, Universitetet i Oslo. Avhandlingen utgår fra Avdeling for infeksjons-overvåking ved Folkehelseinstituttet .

Avhandlingens tittel: **«Water and infection. Epidemiological studies of epidemic and endemic waterborne disease»**

Hovedveileder: Preben Aavitsland. Kontaktveileder: Per Nafstad.

Prøveforelesninger: selvvalgt emne «Vector-borne infections in Norway - current status and emerging issues» og oppgitt emne «Epidemiological methods applied in the investigation of suspected waterborne outbreaks.»

Utbrudd knyttet til vann forbindes ofte med dårlige sanitære forhold og knyttes til områder med dårligere levestandard enn her hos oss, men smitte via forurenset vann er fortsatt et problem også i den vestlige del av verden. Utbrudd som skyldes smitte via vann har potensiale til å angå svært mange mennesker, og rask påvisning og oppklaring av utbruddet blir ofte spesielt viktig. Hensikten med avhandlingen har vært å beskrive smittespredning via vann i et nordisk perspektiv, og samtidig illustrere bruk av ulike epidemiologisk metoder og verktøy for å kartlegge og etterforske utbrudd knyttet til smittespredning via vann. Ulike større utbrudd er brukt som eksempler, og illustrerer hvordan valg av metode styres av formålet med studien og forhold og omstendigheter ved selve utbruddet.

Den første delen i avhandlingen inkluderer to studier som ser på endemisk sykdom som kan være forårsaket av forurenset drikkevann. En økologisk studie av risikofaktorer for campylobacteriose i Sverige indikerte at lengre vann-distribusjonsnettverk og høyere andel med privat vannforsyning var forbundet med en høyere forekomst av campylobacteriose i kommunen. Den andre studien kartla forekomst av gastroenteritt i husstander etter arbeid på vannledningsnettet, og det ble funnet en økt risiko for gastrointestinal sykdom etter at slikt arbeid var utført.

I den andre delen beskrives utbrudd forårsaket av forurenset drikkevann. En oversikt over utbrudd i perioden 1988-2002 viste at de fleste utbrudd er knyttet til mindre vannverk med ingen eller mangelfull desinfeksjon. Utbrudd forekommer imidlertid også ved vannverk som har desinfeksjon på plass, som illustrert ved utbruddet av giardiasis i Bergen i 2004. Dette utbruddet viser også hvor lang tid det kan ta å oppdage utbrudd forårsaket av agens som gir uspesifikke symptomer og ikke inngår i rutinediagnostikken ved diarétilstander.

Tredje del beskriver to utbrudd forårsaket av importert salat kontaminert av forurenset vanningsvann. Utbruddene illustrerer at problemer med vannforsyning i andre land også indirekte kan forårsake utbrudd i Norge ved import av forurensede matvarer

Den siste delen beskriver et utbrudd av legionellose i 2005 forårsakes av innånding av aerosolisert vann. Utbruddsetterforskningen avdekket en ny kilde til spredning av legionella; et industrielt luftrenseanlegg. Utvikling av ny teknologi for å bedre levestandarden eller for å beskytte miljøet mot forurensing kan danne nye økologiske nisjer der vannlevende mikroorganismer kan oppformeres og spres i en form som kan føre til smitte av mottakelige individer.

Disse utbruddene illustrerer at vann kan være en viktig faktor i smittespredning i ulike sammenhenger. Samtidig illustreres hvordan etterforskning av utbrudd kan gi ny kunnskap om årsaksforhold og smittespredning og dermed danne grunnlag for forebygging.

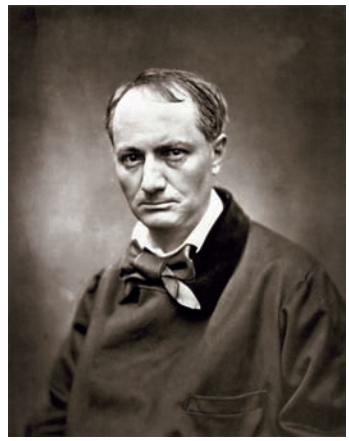
Ecalta™
(anidulafungin IV)

Ref nr: 0156-2008

Pfizer

Partner for bedre helse™

DIKTSPALTEN



Charles Baudelaire (1821-67)

Nå er det vel på tide at kulturnasjonen Frankrike blir representert i «Diktspalten». Og da velger jeg å presentere Charles Baudelaire, en fornyer av fransk litteratur og en av grunnleggerne av moderne poesi. At det i år er kommet to norske gjendiktninger av hans viktigste verker, gjør det ekstra naturlig å velge Baudelaire.

Baudelaires liv må betegnes som uryddig og komplisert med massive problemer av helsemessig, økonomisk og familiemessig art. Hans storhet og betydning som forfatter stilles det i ettertid ikke spørsmål ved, og det er sagt han utøvde en nesten magisk inspirasjon på forfattere i «hele» Europa i tiåra etter sin død. Hans diktning er helt klart preget av han i Paris følte seg sterkt knyttet til byens løse fugler: prostituerte, alkoholikere, lommetyver, rusmisbrukere og andre ikke helt vel ansette grupper. Det skal heller ikke underslås at han foretrakk å leve med prostituerte kvinner og at opium- og alkoholmisbruk bidro til å gjøre hans liv kort og de siste leveåra nokså miserable.

«Les fleurs de mal», er Baudelaires eneste diktsamling og kom i år for første gang i sin helhet i norsk gjendiktning. Ansvarlig for gjendiktningen er 89-åringen Haakon Dahlen, som har gitt verket titelen «Det vondes blomar». Diktsamlingen utkom første gang i Paris i 1857, og skapte skandale da den utkom, mest på grunn av utilslørte henspillinger på seksualitet og perversjoner. Forfatteren ble bøtelagt, og seks av de over 100 diktene ble erklært for utuktige, og disse måtte utelates i seinere utgaver.

Diktet «Smykke» nedenfor (fra «Les fleurs de mal») er ikke fra «Det vondes blomar», men er gjendiktet for 40 år siden av Sigmund Skard, som er velkjent både som lyriker og gjendikter. «Smykke» er godt eksempel på Baudelaires temavalg, som rimeligvis ikke var populært i alle kretser midt på 1800-tallet. Skards gjendiktning er på et fargerikt og vakkert, men kanskje litt vanskelig nynorsk – med en del ord og uttrykk som ikke er i vanlig bruk.

Det andre valgte eksemplet fra Baudelaires diktning, «Berus deg!», ville vel i dag vil få betegnelsen prosadikt, og ble i sin tid oversatt av André Bjerke.

BM

SMYKKE

Mi kvinne var naken, men ho kjende mi lyst:
ho hadde halde att sine halsband og ringar.
Dei klingra overmodig om armar og bryst,
som når mauriske slavinner kåte seg kringar.

Det sildra ein spenneleg og speande låt
når blinkande steinar mot metallet ringla.
Ein forunderleg villskap sette verda på flot
når klangane lyste og glitteret singla.

I tilbeding låg eg for hennar late fot,
der høgt på divanen ho smilande bia,
og lengtande eg lyftest min kjærleik imot
som båretungt havet må mot strendene skrida.

Ho stirde på meg stivt som ei tiger-ho
med' draumsamt prøvande ho skauv seg til rette.
Dei skamlause lippene skuldlaust lo,
og inkje ved leiken hennar lokka meg som dette.

Armar og føter og lender og lår
glinsa som av olje. Ho sveigde seg som svana,
vogga i ei draumsyn forvillande klår,
og brysta, mine druer, som hender snautt kan spana

lyfte seg imot meg or eit synd-djup av gir
og skipla den logn som mitt hjarta hadde vunne,
slengjande mi sjel frå den draumtinden skir
dit einsleg og opphøgd ho vegen hadde funne.

Uhorveleg hoftene boga seg ut,
som hadde hennar skapar i ei vellust-lune
sett Antiopes* lender på en liv-mjå gut –
og eldslogen spela over bogane brune.

Så døydde lampa langsamt, og mørkret saman slo
kring bålet som åleine inni skuggane glødde.
Kvar gong det elda til i ei sukkande glo,
ei båre av blod over ambraskinnet flødde.

* *Gresk kongsdotter som vart elska av Zevs.*

BERUS DEG!

Man må alltid være beruset. Alt dreier seg om dette: det er det eneste problem. For ikke å føle tidens fryktelige åk som knuser dine skuldre og presser deg til jorden, må du uopphørlig beruse deg.

Men på hva? På vin, på poesi eller dyd – hva du vil. Men berus deg!

Og hvis du undertiden våkner opp på palassets trappetrinn, i grøftens grønne gress eller i ditt kammers dystre ensomhet, og hvis rusen alt er i ferd med å svinne eller *er* forsvunnet, spør da vinden, bølgen, stjernen, fuglen eller tårnuret, spør alt som iler, alt som klager, alt som kretser, alt som synger eller taler – spør hvilken time det er. Og vinden, bølgen, stjernen, fuglen og tårnuret vil svare: «Det er timen da du må beruse deg. Berus deg uopphørlig på det at du ikke blir en av tidens treller. Berus deg på vin, poesi eller dyd – hva du vil!»

Referat fra

Vårmøtet NFMM og NFIM

Vårmøtet 2008 ble i år holdt på Universitetet i Agder (UiA), Kristiansand. Arrangør var legene ved Enhet for medisinsk mikrobiologi, SSK, med god hjelp av infeksjonsmedisiner Anders Sundøy.

Over 100 personer hadde latt seg friste av vårt faglige program og funnet veien til Kristiansand. Onsdag kveld var det omvisning ved Overlege Axel Gjellestad på Odderøya karantenestasjon. Kunnskapsrik og morsom guide sammen med godt vær gjorde dette til en flott opplevelse. Etterpå gikk praten livlig rundt middagsbordet på fiskebrygga.

Fagprogrammet var lagt til UiA hvor det var gode forhold både for forelesninger og utstillinger.

Referenter: Guro Furseth Jensen, Ståle Tofteland, Bjørn Waagsbø og Tone Skarpaas.

Årets festmiddag ble virkelig en hyggelig fest. Ikke minst takket være vår hovedtaler Bjarne Bjorvatn som holdt en uforglemmelig festtale. Et annet høydepunkt var utdeling av æresprisen til Halvor Rollag. Schering-Plough prisen ble tildelt Peter Jourdan, Sykehuset i Vestfold for prosjektet: «Indikatorer for HIV-risiko hos kvinner med genital schistosomiasis».

Ivar Bøksle, kjent sørlandsk visesanger og Vilhelm Krag-tonsetter, underholdt oss med viser tilknyttet landsdelen.

Som vanlig ble det etter første møtedag avholdt årsmøte i de respektive fagforeningene. NFMM hadde ikke valg dette år. Se referat på vår hjemmeside.

Arrangementskomiteen er ubeskjedent fornøyd med arrangementet. Vi takker alle møtedeltakerne for at de var med å gjøre møtet til en minneverdig opplevelse både faglig og sosialt.

Flere av foredragsholderne tillot oss å legge presentasjonene ut på nett i en periode etter møtet. For de som ikke fikk med seg det kommer her referat fra foredragene. (Sølvi Noraas).

Torsdag 29. mai

Flåttbårne infeksjoner

Lyme borreliose i Europa og Slovenia. Borrelia subtypar og sjukdomsekspressjon.
Professor Franc Strle Department of Infectious Diseases, University Medical centre Lubljana, Slovenia.

Innledningsvis blei forsamlingen vist mange bilder av pasienter med kliniske presentasjoner av

NÅ KAN DU STOPPE BRENNKOPPER PÅ BARE FEM DAGER[1]

FIRST IN 20 YEARS. FIRST IN A NEW CLASS OF TOPICAL ANTIBACTERIALS.

Altargo®
retapamulin 1% salve

Rask effekt mot brennkopper hos voksne og barn[1]

«GlaxoSmithKline»
Antibiotikum. ATC-nr.: D06A X13

SALVE 1 %: *1 g inneh.:* Retapamulin 10 mg, hvit vaselin, butylert hydroksytoluentil 1 g.
Indikasjoner: Korttidsbehandling av følgende overflatiske hudinfeksjoner: Impetigo. Infiserte mindre lasersjoner, abrasjoner eller suturerte sår. Bruk av Altargo bør skje i.h.t. offisielle retningslinjer vedrørende egnet bruk av antibakterielle midler.
Dosering: Kun til kutan bruk. ***Voksne, ungdom, barn og spedbarn (fra 9 måneder):*** Et tynt lag salve påsmøres det affiserte området 2 ganger daglig i 5 dager. Det behandlede området kan overdekkes med steril bandasje eller gasbind. Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt ved følgende lesjoner: Impetiginøse lesjoner >10 i antall og som overskrider 100 cm^2 i samlet overflate. Infiserte lesjoner >10 cm i lengde eller med en samlet overflate på >100 cm^2. Ved uteblitt klinisk respons etter 2-3 dagers behandling, bør behandlingen reevalueres og alternativ behandling bør vurderes. ***Eldre (>65 år):*** Dosejustering ikke nødvendig. ***Barn: <18 år:*** Total behandlet overflate bør ikke utgjøre mer enn 2 % av kroppsoverflaten. ***<9 måneder:*** Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt. *Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:* Dosejustering ikke nødvendig.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.
Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes til behandling av abscesser eller infeksjoner som skyldes/trolig skyldes meticillin- og oxacillinresistente stafylokokker (MRSA). Ved sensibilisering/ alvorlig lokal irritasjon, bør behandlingen seponeres og passende alternativ behandling påbegynnes. Må ikke svelges eller påføres øyne eller slimhinner. Langvarig bruk kan føre til oppblomstring av ikke-følsomme mikro-organismer, inkl. fungi.
Graviditet/Amming: *Overgang i placenta:* Ingen tilgjengelige data vedrørende bruk under graviditet. Dyrestudier har vist toksisk påvirkning på reproduksjonen etter oral administrering, og er utilstrekkelige m.h.t. effekt på fødsel og føtal/postnatal utvikling. Bør bare brukes under graviditet når topikal antibakteriell behandling er tydelig indisert og når behandling med retapamulin er ansett som bedre enn systemisk administrering av antibakterielle midler. Nytte-/risikovurdering bør foretas. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Påvirkning av det diende barnet er trolig svært liten. Nytte-/risikovurdering bør foretas.
Bivirkninger: *Hyppige (>1/100):* Hud: Irritasjon på applikasjonsstedet. *Mindre hyppige:* Hud: Smerte, kløe og erytem på applikasjonsstedet. Kontaktdermatitt.
Overdosering/Forgiftning: Alle tegn på overdosering, enten topikal eller ved utilsiktet svelging av salven, bør behandles symptomatisk. Intet spesifikt antidot er kjent.
Egenskaper: *Klassifisering:* Semisyntetisk derivat av pleuromutilin, som isoleres ved fermentering av Clitopilus passeckerianus (tidligere Pleurotus passeckerianus). *Virkningsmekanisme:* Hemmer selektivt den bakterielle proteinsyntesen ved å interagere med et unikt område på 50S-subenheten av det bakterielle ribosomet. Involverer ribosomalt protein L3, som finnes på ribosomets P-område og peptidyltrans-ferasesenter. Proteinsyntesen hemmes via flere mekanismer ved at retapamulin hemmer peptidyltransporten, blokkerer delvis interaksjoner på P-området og forhindrer den normale dannelsen av de aktive 50S-subenhetene. Retapamulin har ikke vist «target»-spesifikk kryssresistens med andre typer antibakterielle midler. Det er ikke observert resistensutvikling i studier. Prevalens av nedarvet resistens kan variere geografisk og over tid innenfor utvalgte stammer, og lokal informasjon om resistens er nyttig. Arter som vanligvis er følsomme: Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes og Streptococcus agalactiae. Organismer med nedarvet resistens: Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa og Enterococcus faecalis. Virker fortrinnsvis bakteriostatisk mot S. aureus og S. pyogenes. *Absorpsjon:* Systemisk eksponering ved applikasjon på intakt hud er svært lav. Ved applikasjon på 200 cm^2 avslitt hud er gjennomsnittlig plasma C_{max}-verdien 9,75 ng/ml på dag 1, og 8,79 ng/ml på dag 7. Konsentrasjoner på ≤2 µg/ml har hemmende effekt. *Proteinbinding:* 94 %. *Metabolisme:* Hovedsakelig av CYP 3A4, med mindre bidrag fra CYP 2C8 ogCYP 2D6. Oppbevaring og holdbarhet: Holdbar i 7 dager etter åpning.
Pakninger og priser: 5 g kr 141,90.
Sist endret: 15.10.2007

Referanse: 1. Altargo preparatomtale (SPC).

GlaxoSmithKline
GlaxoSmithKline AS, Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo. Telefon: 22 70 20 00. Telefaks: 22 70 20 04. www.gsk.no

GSK 03/2008

borrelia med vekt på erythema migrans. Strle og hans forskergruppe i Slovenia har flere både avsluttede og pågående studier på Borrelia og presenterte noen resultater.

Tre humanpatogene genotypartypar er vanlige i Europa, Borrelia afzelii, Borrelia garinii og Borrelia sensu stricto. Ulike genotyper har ulik organtropisme og gir typiske kliniske manifestasjoner av borreliose.

I nordamerika dominerer genotypen sensu stricto, som er relativt sjelden i Europa. Ulik klinisk presentasjon og få sammenlignende studier på utfall og effekt av behandling, innebærer at erfaringer ikke uten videre kan overføres mellom kontinenta. Sammenlikning av erythema migrans forårsaka av borrelia afzelii i Slovenia og av sensus sticto i USA, viste at amerikanske pasienter med sensu stricto infeksjon oftere hadde allmennsymptom inkludert feber, kortere sykehistorie og raskere serokonversjon.

Borrelia afzelii, som i hovedsak gir hudsymptom og B. garinii som gir klassisk nevroborreliose dominerer i Europa.

Universitetet i Agder

Ved afzelii kontra garinii isolert fra spinalvæske, viste pasienter med garinii infeksjon et klassisk bilde med radiculære smerter, meningiale tegn, lymfocyttisk pleocyttose (Bannwarth syndrome). Pasienter med garinii isolert fra spinalvæske hadde en distinkt klinisk presentasjon sammenlignet med pasienter med B. afzelii. Infeksjon i CNS forårsaka av B afzelii gav mindre spesifikke symptom noe som gjorde tilstanden vanskeligere å diagnostisere. Gjennomsnittlig tid før diagnose var lenger ved infeksjon med B afzelii.

Nevroborreliose i Norge.
Overlege Unn Ljøstad nevrologisk avdeling, Sørlandet sykehus.

Studie på behandling av nevroborreliose hos voksne.

Antallet meldte tilfeller av disseminert borreliose i Norge er stigende(328 i 2007). Forekomsten av nevroborreliose er høyest fra juli til desember. De fleste tilfellene av borreliose forekommer i befolkningen langs kysten i sør Norge.

Studien inkluderer 102 voksne pasienter med nevroborreliose, flest i aldersgruppa 55-65 år. Pasientene ble stratifisert etter sykdomsvarighet: tidlig nevroborreliose (mindre enn 6 mnd) og sen nevroborreliose med varighet mer enn 6 mnd. Videre ble tilfellene kategorisert som sannsynlig nevroborreliose, mulig nevroborreliose og ikke nevroborreliose. Tre kriterier for sikker nevroborreliose ble brukt: Nevrologiske symptom forenelig med nevroborreliose, uten annen årsak. Pleocytose i CSF og intrathecal antistoffproduksjon.

Studien viste at doxycyclin er like effektivt som ceftriaxon ved behandling av voksne, europeiske pasienter med nevroborreliose. 60 pasienter (59%) rapporterte restsymptom 4 mnd. etter behandling. Halvparten av disse hadde kun subjektive plager, og de andre hadde milde objektive funn. Selv om klinisk bedring etter adekvat behandling kan ta noe tid, ser de fleste pasienter ut til å bli komplett restituerte. Oppfølgingsstudie på langtidsprognosen ved nevroborreliose er i gang.

Tidligere studier av samme forfattere har vist at borrelia sjelden forårsaker perifer fasialisparese uten andre nevrologiske utfall og eller allmennsymptom. Kronisk symmetrisk distal polynevropati er svært sjelden forårsaket av borrelia viss der ikke foreligger ACA eller andre symptom på borreliainfesjon i tillegg.

Lyme borreliose – artritt.
Overlege Inger Johanne W. Hansen Revmatologisk avdeling, Sørlandet sykehus.

Muskel og skjelettplager er vanlig ved alle stadier av Lymes sykdom. Artritt kommer fra uker til måneder etter flåttbitt. Burgdoferi sensu strikto er assosiert med artrittsykdom. Sensu stricto er den eneste kjente humanpatogene borrelia arten i USA, men er relativt sjelden i Europa. DNA fra alle 3 genotypene er funnet i leddvæske hos pasienter med borrelia artritt i Europa. Hvilke borrelia subtyper som hyppigst forårsaker borrelia artritt og om prognosen er avhengig av subtype er ikke tilstrekkelig kartlagt. Antibiotikarefraktær borreliaartritt kan trolig skyldes autoimmune mekanismer.

Diagnostikk er basert på anamnese, funn og positiv borreliaserologi. Borrelia PCR i leddvæske har en sensitivitet på 70- 80% og blir utført i spesielle tilfeller. PCR for Borrelia i synovialvev har større sensitivitet enn i leddvæske, men blir hovedsaklig brukt i forskningssammenheng.

Revmatologisk avdeling har i samarbeid med Enhet for medisinsk mikobiologi og Universitetet i Agder starta et forskningsprosjekt på borreliaartritt. Inklusjonskriterier: Artritt og positiv borreliaserologi hos pasienter over 18 år. Leddvæske blir undersøkt med mikroskopi, celletelling og borrelia PCR. Pasientene blir kategorisert etter klinikk og borrelia PCR i sannsynlig, mulig eller ikke sannsynlig borreliaartritt.

Sjeldne kliniske bilder ved Lyme borreliose.
Overlege Per Bjark SIV **.**

Basale problemer ved diagnostikk av Lyme borrliose (LB) er blant annet at det er stor variasjon i kliniske manifestasjoner og at sykdommen ofte gir «liten systemreaktivering». Kasuistikker og bilder av hudmanifestasjoner av Erythema migrans (EM), Lymphocytoma cutis benigna og kroniske hudmanifestasjoner ble presentert. Det ble presisert at Erythema migrans (EM) utseendet kan være atypisk og at det kan være multiple eller residiverende EM. Diagnostikk av kroniske LB hudmanifestasjoner, Acrodermatitis chronicum atrophicans (ACA), kan være vanskelig. Ved lokalisert sclerodermi forandring og ved panniculitt/ødem, bør man vurdere om det kan være ACA. To kasuistikker med mulig atypisk nevroborreliose, en med nevrologiske manifestasjoner og en med kognitive forstyrrelser ble gjennomgått.

Mikrobiologisk diagnostikk ved Lyme borreliose.
Overlege Tone Skarpaas ved Sørlandet sykehus.

Verken klinisk bilde eller mikrobiologiske undersøkelser gir sikker diagnose ved borreliainfeksjoner. Klinisk informasjon er derfor helt nødvendig dersom mikrobiolog skal bidra til rådgivning mht. til tolkning av resultatene. Påvisning av borrelia bakterien med PCR (Polymerase chain reaction) eller dyrkning har sensitivitet på 50-70% i leddvæske (ved borreliaartritt) og i hud. Ved nevroborreliose er sensitiviteten av agenspåvisning i CSF (spinalvæske) lav. Det har sannsynligvis sammenheng med at borrelia så raskt som mulig forsvinner fra de store væskerom og binder seg til vev. Da direkte påvisning av mikroben ikke har høy nok sensitivitet, må antistoffundersøkelse benyttes som rutineundersøkelse i diagnostikk av Lyme borreliose. EIA (Enzyme immuno assay) er mest benyttet. I Europa er Western blot anbefalt som konfirmasjonstest. Sensitiviteten av antistoffundersøkelse i serum er lav ved EM (Erythema migrans), men høy (~ 100 %) ved borreliaartritt og ACA (Acrodermatitis chronica atrophicans). Ved nevroborreliose er det helt nødvendig å undersøke parallelt tatt serum og CSF og å utføre ratiobestemmelse (CSF/serum) ved funn av antistoff i CSF. I en undersøkelse av pasienter med akutt Lyme nevroborreliose (LNB) var diagnostisk sensitivitet av de testede EIA før behandling 97-98 % (95 % CI 87-100) i CSF og 95-98 % (95 % CI 85-100) i serum og av ratiobestemmelse 74 % (95% CI 58-86) ved sykdomsvarighet < 6 uker og 100 % (95 % CI 68-100) ved varighet e» 6 uker (Skarpaas T/ Ljøstad U et al, 2007). Den diagnostiske spesifisitet er den store utfordringen, spesielt i endemisk område. I Agderfylkene har 15-20 % av friske blodgivere borreliaantistoff i serum. Påvist antistoff indikerer derfor ikke aktiv sykdom. Det kliniske bildet og mikrobiologiske resultater må alltid sammenholdes. Ved de klassiske sykdomsbildene som nevroborreliose, artritt og ACA er diagnostikken relativt god, men ved mer uspesifikke symptomer er det svært vanskelig å konkludere. Test for borrelia er

ikke indisert i følgende situasjoner: flåttbitt med eller uten EM (få har dannet aktuelt antistoff, EM skal behandles uten prøvetaking),»for sikkerhets skyld testing» for å utelukke borrelia eller for å vite sin «borreliastatus», diffuse sykdomsbilder som sannsynligvis ikke er borreliainfeksjon. Kontrollprøve er som oftest ikke indisert verken diagnostisk eller etter terapi.

Det er etablert et forskernettverk mellom klinikere/mikrobiologer ved Sørlandet sykehus (SSHF) og Universitetet i Agder (UIA).

Studie av borrelia i flått og pasientmateriale.
Stipendiat Vivian Kjelland UIA.

Arbeidet omfatter prosjekter med studie av borrelia i flått, vertsdyr og humanmateriale. Vi fikk presentert en oversikt over flåttarter i Norge og deres verter. Det er kun flåtten Ixodes ricinus som overfører humanpatogene mikrober til mennesket. I. ricinus inntar ett blodmåltid mellom hvert av sine tre stadier – larve, nymfe og voksen. Flåtten er hyppigst i kystområdene i sør- og midt Norge. Klima, vegetasjon og mengde vertsdyr er av betydning for flåttbestanden. I Europa har det vært registrert økende mengde flått. Det er sannsynlig at det samme er tilfelle i Norge. I et av prosjektene samles flått over tid på flere bestemte område i Agder. Hensikten er å følge forekomsten av flått og av borrelia i flåtten. I tillegg undersøkes utvalgte vertsdyr. Borrelia påvises med sanntids PCR. Primerne detekterer de humanpatogene borreliaartene. Til subtyping av borreliaarter benyttes to trinns PCR og sekvensering. De samme metoder benyttes til deteksjon og subtyping av borrelia i materiale fra pasienter med nevroborreliose eller artritt.

TBE i Norge.
Overlege Tone Skarpaas ved Sørlandet sykehus.

I Skandinavia er TBE (Tick-borne encephalitis) endemisk i kystområdene rundt Østersjøen. I Norge var den første pasient med sikker innenlandssmittet TBE syk i 1997. I en ti års periode er det rapportert til sammen 25 innenlandssmittede TBE tilfeller, 0-4 tilfeller pr.år i perioden 1997-2006 og 10 i 2007. TBE-virus etablere seg i spots i naturen. Det registrert 22 sykdomstilfeller fra Agder (Tromøy, Arendal, Eydehavn, Homborsund, Søgne, Mandal, Lyngdal, Farsund, Flekkefjord), 2 fra Telemark og 1 fra Vestfold. De første pasientene ble fulgt nøye. Alle hadde intens hodepine, de fleste med svimmelhet og oppkast. Andre alvorlige symptomer var ataxi, redusert bevissthet, mentale forstyrrelser, diplopi, talevansker, pareser og epileptisk anfall (Skarpaas et al. EMJ 2004). Bifasisk forløp med influensaliknende plager et par uker før debut av encefalittsymptomer er ikke uvanlig. De fleste pasientene rapporterte at de var restituert etter 6 mndr. Diagnosen TBE stilles ved antistoffundersøkelse i serum og evt. spinalvæske. Vanligvis er det nødvendig med to serumprøver tatt med 2 ukers mellomrom for å kunne konkludere. Kryssreaksjon med andre flavivirus forekommer, noe som kan være aktuelt ved sykdom etter nylig utenlandsreise og etter flavivirusvaksinasjon. For å kunne bevise at det er TBE i Norge, var det viktig å påvise virus. TBE virus er påvist i flått og hos en pasient (Skarpaas et. al EMJ 2006). Da det nå er fastslått at TBE forekommer i kystområdene i Sør-Norge, bør det undersøkes for TBE hos pasienter med klinisk mistanke om encefalitt når sykdom oppstår 2-3 uker etter opphold i områder der flåttbårne infeksjoner er endemisk.

Toksinmedierte sykdommer

S. aureus toksisk sjokk syndrom.
Lege i spesialisering Bjørn Waagsbø SSHF, Kristiansand.

Kasustikk: 23 år gammel jente, tidligere frisk. Kort sykehistorie med hodepine, frostanfall og vandig avføring. Lite, men smertefullt område med rubor på magen. Komplikasjoner i form av hypotensjon 90/40 og tachycardi 150, acidose pH 7,30, laktat 10 og respirasjonssvikt. Ultralyd abdomen viste abscess (6x10x10 mm) på buk. Dyrkning: Staphylococcus Aureus. Påvist Staphylococcus Aureus med genmateriale for produksjon av toksiner TSST-1 (Toksisk sjokksyndrom toksin-1) og ETB (Exfoliativt toksin B).

Agens ved gram positiv toksinmediert sykdom: Staphylococcus Aureus, Streptococcus Pyoge-

nes, Clostridium Perfringens. Bakterielle og virale proteiner kan ha effekt som superantigen, mange kjente superantigen. Effekter av superantigener: Massiv cytokinfrigjøring, polyklonal T celle proliferasjon. Proloferasjon av B hukommelsesceller. Immunoglobulin sekresjon / hemming av sekresjon. Pyrogen effekt på hypothalamus. Blokkerer RES. Kapillær lekkasje. Emesis.

Behandling av gram positiv toksinmediert sykdom: Tidlig og aggressiv kirurgi. Antibiotikavalg: GAS-infeksjoner er følsomme for penicillin. Stafylokokkinfeksjon ofte følsomme for kloxacillin. Fascitt, brannskader, sepsis, myositt, gangren er assosiert med høy mortalitet selv med â-laktam. Effekter av klindamycin ved TSS: Suprimerer toksin produksjon. Fasiliterer fagocyttose. Hemmer celleveggssyntese. Lang postantibiotisk effekt. Supprimerer TNF á .

Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS).
Ole Bjørn Kittang, overlege ved Barneavdelingen, Sørlandet sykehus

Kristiansand de siste årene, i alderen 1,5 mnd -5,5 år. Kasus en: 3 år gammel gutt med hudavskalling. Etter hvert forverring av allmenntilstand og Nikolskys tegn positiv (ytre hudlag løsner frå underlaget ved fast gnidning på huda). Kasus to:1,5 mnd gammel gutt med sår i panna. Hudavskalling i hudfolder og nedsatt allmenntilstand.

Hos nyfødt er hudavskalling i perineum og periumbilicalt vanligst, mens det hos små barn oftest er ekstremitetene som rammes. De første symptomene er ofte erythem og feber.

Alvorlighetsgrad varierer med distribusjonsmåten til toksinene, fra lokal bulløs impetigo

til generell SSSS, som involverer hele overflaten. Generell SSSS kan gi problemer med temperatur regulering, store væsketap, hypotensjon og nøytropeni. Komplikasjoner som sekundær infeksjoner, sepsis og respiratorisk distress kan oppstå.

3-6% av Staphylococcus aureus isolater er toksin produserende. 60 % av nyfødte er bærere av S.aureus, 3% med toksin produksjon. Exfoliative toxin A og B spres hematogent fra inokulasjonssted. Toksinene forårsaker ruptur av desmosomene mellom cellene i stratum granulosum i epidermis.

Før behandling med antibiotika må prøve tas fra antatt utgangspunkt for infeksjonen. I tillegg prøve fra nese, konjunktiva, perineum, umbilicus, samt blodkultur.

Behandling: kloksa / dikloksacillin og klindamycin.

Andre tiltak: Minimal manipulering. Dekke til sår med Jelonet og NaCl kompresser. Væskebalanse (s-Na, diurese) Obs: overhydrering ved bruk av Parkland formel. Smertebehandling (Paracet, kodein, morfin).

Tarmpatogene E. coli.
Overlege Jørgen Lassen, FHI.

Det kan påvises enteropatogene (EPEC), - toxigene (ETEC), - invasive (EIEC), - hemorrhagiske (EHEC/VTEC/STEC), - aggregative (EAEC) og diffust adhererende (DAEC) E. coli. I tillegg er det overgangsformer da genetisk materiale kan overføres mellom stammene. STEC (shiga toxin produserende E.coli) er synonymt med VTEC (verotoxin produserende E.coli) = alle E.coli med Stx (shiga-like toxin) gen hos mennesker, dyr og i miljø. EHEC er den lille brøkdelen av STEC som er humanpatogenene. **EHEC** klinikk: Diare (først vandig, så blodig) av 4-10 dagers varighet (barn lenger), residiv ikke uvanlig. Komplikasjoner: HUS (10 % hos barn, 2-7 % hos eldre), alvorlige komplikasjoner fra i tarm og nervesystem. Mortalitet 3-10 %. EHEC er eneste tarmpatogene E. coli som er zoonotisk. I en undersøkelse fra utbrudd i USA var kjøtt viktigste smittekilde (52 %). Det er økende andel som er smittet fra andre kilder som for eksempel annen person, frukt og grønnsaker og drikkevann. STEC smittereservoaret er stort og stammene gjennomgår raske genetiske reangementer. Stx (Stx 1 og Stx 2) produksjon er indusert av bakteriofager lokalisert til bakterienes genom. Stx kan induseres til å bli lytisk noe som fører til frigjøring av fag som kan overføres til nye bakterier. I Norge har det de siste

år vært økende antall meldte EHEC tilfeller fra ca.10 i 1996, med et toppår i 2006 med 50 tilfeller, til ca. 25 i 2007 (se MSIS). I Norge er serotype O 150 hyppigst forekommende, deretter O 103 mens det er registrert få tilfeller av ytterligere 9 andre O typer. Utbruddet i 2006 var O 103. Etter dette utbruddet ble det utarbeidet nytt forslag til indikasjon og metodikk som innebærer toksin undersøkelser og langt bredere indikasjoner. Antibiotikabehandling er kontraindisert, men probiotika er vurdert. **ETEC** gir opphav til sekretorisk tynntarmsdiaré, dvs. akutt, vandig diare uten slim, blod eller feber. Inkubasjonstid er ½-2 døgn og varighet 1-3 dager. Alvorlighetsgraden ermoderat, men kan av og til være koleralignende. «Avvenningsdiare» hos diebarn er meget alvorlig. ETEC er hyppigste årsak til mat- og vannbårne diaréer, spesielt i U-land. I I-land er den hyppigste årsak til turist diaré. ETEC produserer varmelabilt (LT I og LT II)- og varmestabilt (ST) toksin samt cytotoksiner (EatA, ClyA). I Norge meldes 20-30 pr år, alltid (?) utenlandssmittet. Det reelle antall tilfeller er imidlertid usikkert da få laboratorier har hatt metoder for diagnostikk. Når det gjelder feltet tarmpatogene E.coli gjøres det nå innsats ved de mikrobiologiske laboratoriene for å forbedre diagnostikken, noe som krever betydelig økt ressursforbruk.

Fredag 30.mai

Luftveisinfeksjoner

Nukleinsyrepåvisning i diagnostikk av luftveisinfeksjoner. Skyter vi spurver med kanoner?
Overlege Svein Arne Nordbø

På andre dag av Vårmøtet startet Nordbø med en rundreise fra den gang moderne influensa-diagnostikk og behandling på Wergelands tid i Kristiansand, til dagens mer nyanserte nukleinsyrepåvisning. Åttedobbel uldteppe brystpakning à ½ time og avføringsklyster x 3 er neppe innenfor dagens anbefalinger for behandling av influenssykdom. Arrangementskomiteen var svært tilfreds med at Norbø, som til daglig jobber ved St Olavs Hospital i Trondheim, og som en av de fremste innen feltet, hadde tatt turen til egen hjemby for anledningen. Tilhørerne fikk gjennom innlegget sneiet overflaten i moderne diagnostikk av luftveisinfeksjoner gjennom påvisning av nukleinsyrer fra agens ved PCR-teknikk, og de muligheter og avgrensninger denne metoden har. Med undertittelen «Skyter vi spurver med kanoner?», var budskapet å fokusere på PCR som et verktøy med høy presisjon for å detektere luftveisagens, men uten at man egentlig vet om pasienten er syk av det påviste agens.

Etiologisk diagnostikk av pneumoni oppstått utenfor sykehus. *Lege i spesialisering/stipendiat Susanne Hernes, Sørlandet sykehus, Arendal*

Ved Sørlandet Sykehus HF Arendal, studerer lege Susanne Hernes forekomst av luftveisagens i nedre luftveier som årsak til røntgenverifisert pneumoni ervervet utenfor sykehus. Gjennom transthorakal finnålsaspirasjon fra infeksjonsfokus håper man å kunne bidra i dokumentasjonen av agens ved infeksjon i nedre luftveier. Tittelen «Veit vi hva vi behandler?» er dermed spørsmålet denne studien prøver å besvare. Studiematerialet er et pilotprosjekt som for tiden er upublisert. Denne dokumentasjonen er svært imøtesett, da tidligere studier kan vise til kun beskjeden agenspåvisning gjennom konvensjonell rutinediagnostikk. Transthorakal punksjon vil imidlertid ikke medføre uforholdmessig høy forekomst av iatrogen pneumothorax, og hittil ser det ut til at andelen med pneumoni med ukjent agens er forholdsvis liten.

Interferon-gamma blodtester for påvisning av tuberkulosesmitte -indikasjoner og retningslinjer.
Kst. overlege Anne Ma Dyrhol Riise, Haukeland Universitetssykehus.

Med ca 300 årlige tilfeller av tuberkulose i Norge, og den økende andelen med smitte fra utlandet, stilles det store krav til nøyaktig diagnostikk. Interferron-gamma blodtest er en relativ ny metode

med forhåpentligvis god anvendbarhet, idet klassisk diagnostikk fortsatt mangler en gullstandard. Dyrhol Riise viste med dette innlegget sin grundige kunnskap på dette emnet. Prinsipielt skiller denne blodtesten seg fra Mantoux ved at den skiller mellom smitte med *M. tuberculosis* og smitte forårsaket av atypiske mykobakterier eller respons på BCG-vaksine. Overordnet mål for testen er å avdekke latent tuberkulose før aktiv, infeksiøs sykdom bryter ut. Indikasjoner for interferon-gamma blodtest omfatter smitteoppsporing, screening av personer fra høyendemiske områder, aktiv ekstrapulmonal tuberkulosesykdom som supplement til klassisk diagnostikk, og til immunsupprimerte. Dyrhol Riise pekte også på problematikken rundt TB og HIV-koinfeksjon, og testens betydning i disse sammenhengene.

Utbrudd

Den siste sesjonen tok utgangspunkt i to aktuelle utbrudd: Listeria-utbruddet ved Rikshospitalet og ESBL-utbruddet ved Uppsala Universitetssykehus.

Listeria: Tre innlegg tok for seg hhv. klinikk og behandling ved Listeria-infeksjon, mikrobiologi og patogenese hos Listeria monocytogenes, og ulike aspekter ved Listeria-utbruddet ved Rikshospitalet med fokus på smittevern.

ESBL: Et hovedinnlegg beskrev ESBL utbruddet i Uppsala. I tillegg ble det holdt tre korte innlegg om hhv diagnostikk, sykehushygieniske aspekter og overvåkning av ESBL som før aslutning i en rundebordsdiskusjon.

Listeria- infeksjon: Klinikk og behandling. *Overlege Dag Torfoss (DT) ved Kreftklinikken Radiumhospitalet/Rikshospitalet HF.*

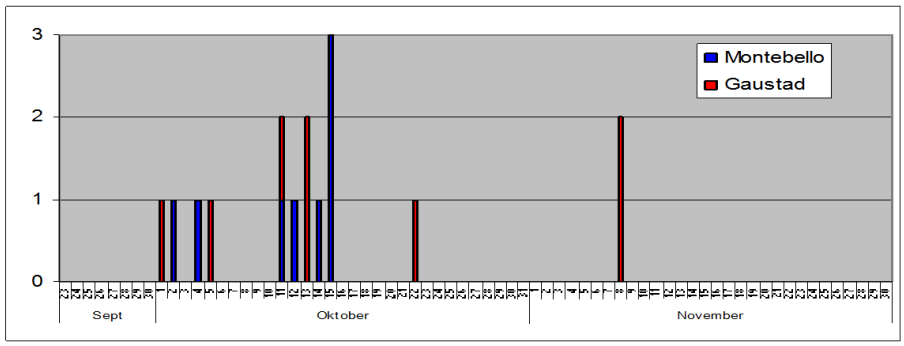
Listeria smitter via mat, og inokulumsørrelsen korrelerer til symptomer og inkubasjonstid. immunfriske kan få selvbegrensende diare ved stort inokulum, mens personer med svekket T-celleforsvar kan få septisk eller meningoencefalalitt –bilder. Fostre og nyfødte er utsatt for sykdom. Det har vært 10-27 tilfeller årlig i Norge i tidsrommet 1998-2006.

I 2007 var det 49 tilfeller. DT beskrev sykdomsbildene til 17 pasienter (median alder 64 år) i utbruddet fra RH/Radiumhospitalet (RR) september og oktober 2007. Alle hadde spist Camemberost produsert ved samme gårdmeieri mens de var innlagt ved RR. En pasient var gravid med trillinger, to av disse døde in utero etter at mor hadde hadde en epidode med febrilitet og facialisparese. I tillegg døde tre andre pasienter (5/20, inkl trillingfostrene). 12 pasienter hadde septisk bilde hvorav tre var transplanterte og åtte hadde framskreden malign sykdom. I sistnevnte gruppe døde det pasienter. Fire pasienter hadde mildere underliggende sykdom der diare var hovedsymptom. Elleve pasienter ble starte på empirisk antibiotikabehandling, stort sett et cefalosporin. Ingen fikk adekvat behandling initialt. Når Listeria var påvist, ble behandling med ampcillin eller TS (1 tilfelle) m/u aminoglykosid innsatt. Betalaktamer er bakteriostatiske, gentamicin vil være indisert til de fleste pasienter med alvorlig sykdom. TS er sannsynligvis like effektivt som ampi+genta. God ref: Hof et al i Clin Microbiol Rev 1997.

Listeria- infeksjon: Mikrobiologi og patogenese. *Overlege Fredrik Muller, mikrobiologisk institutt, Radiumhospitalet/Rikshospitalet HF.*

Listeria monocytogenes forekommer utbredt i naturen og kan finnes i en rekke matvarer (ost, upasteuisert melk, fisk, kylling, kjøtt,..) Kan påvises i feces hos 1-5 % friske bærere. Mikroben vokser ved varierende pH og temperatur (1-45 ºC). Sterile prøvematerialer kan dyrkes på blodskål, materialer fra annen flora (eks feces) trnger selektive medier. Identifiseres som G+ stav, katalase (+), esculin (+), VP (+), motilitet (+), CAMP-test (+). Flere kommersielle fenotypiske tester tilgjengelige. Genotypiske metoder; 16S rRNA sekvensering. serotyping basert på O og H antigener der visse serotyper er assosiert til sykdom. PFGE og MLVA er de hyppigst brukte medoder i typing ifb.utbrudd. Listeria monocytogenes kan tas opp i en rekke celletyper; tarmepitel, endotelceller og hepatocytter via fagosomer. Opptak i makrofager via fagocyttose. Listeriabakterien forlater fagosomet intracellulært, og formerer seg i cytosol. Bakterien bruker humant

Listeria-utbruddet ved RR



Avd. for sykehushygiene

aktin ved dannelsen av aktinhalen som den bruker for motilitet. Bakterien spres intracellulært vha av dannelse av dobbelt mebranet vakuole som består av membran fra forlatende og mottakende celle. Ved Listeriainfekson kan spredningen til CNS være hematogen eller nevrogen axonal transport (sjeldnest). I vertsforsvaret er ervervet cellulær immunitet viktigere enn humoral immununitet, både CD8+ positive celler viktigere enn CD4+ celler.

Listeria- utbruddet ved Rikshospitalet. *Avdelingssjef dr.med. Egil Lingaas (EL), Avdeling for sykehushygiene , Rikshospitalet.*

EL gav en kronologisk oversikt (fig) over RR utbruddet med (sykehushygieniske)tiltak og informasjon ift. pasienter, mydigheter og media. Avdeling for sykehushygiene (AfS) ble varslet 12. oktober. 15. oktober det tatt arrest i kaldmat , det ble varslet internt på syehusene og til Folkehelseinstituttet. Mattilsynet ble varslet 16. oktober. Omfattende kostanamnese (spørreskjema med 93 ulike ikke varmebehandlede matvarer!) av smittede pasienter: 18.oktober stod man igjen med 3 kandidater – Cambenbert ost, spekeskinke og melon. 19. oktober: 3 matvarer var Listeria positive. Over 5000 brev til pasienter, møter med Mattilsyn, Kjøkken, etc. De ble opprettet telefonberedskap - 149 henvendelser kom i tidsrommet 19.-29. oktober.

Epikriser er også brukt for å gi informasjon: Screening av pasienter som har hatt GI symptomer og gravide ansatte som har spist av osten ble utført.

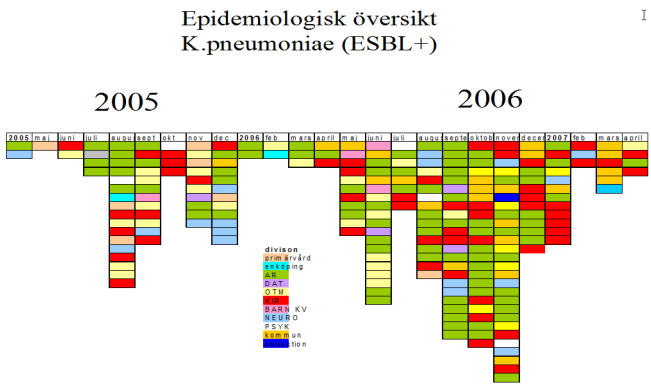
Genotyping viste MLVA profil 7-7-9-10-6 og PFGE med identisk mønstre i pasientprøvene og partier av Cambembert-ost. Osten stammet fra et gårdsmeieri som var godkjent av mattilsynet, brukte pasteurisert melk og som regelmessig testet for Listeria monocytogenes.

EL anslo at 2% av eksponerte ble syke (med alle forbehold). EL fant at nasjonale retningslinjer har akseptert servering av bløte oster til gravide såfremt de ikke serveres mot slutten av graviditeten, og det savnes internasjonale retningslinjer for immunkompromitterte.

ESBL - utbruddet Akademiska sjukhuset i Uppsala. *Overlege/bitr. professor Åsa Melhus (ÅM), Mikrobiologisk avdeling, Uppsala Akademiska sjukhus.*

Uppsala Akademiske sjukhus er et 1100 sengers sykehus med 8000 ansatte. Bygningsmassen er fordelt på mange frittstående. ÅM beskrev det hittil største ESBL utbruddet i norden; et klonalt utbrudd av CTX-M-15 produserende *Klebsiella pneumoniae* (KP).

Før 2005 fant man 15-20 ESBL-produserende KP og *Eschericia coli* (EC) ved sykehuset. I juli 2005 så man en plutselig økning av multiresistente KP, mest fra urinveier. Figuren viser månedsvis isole-



ring av KP-ESBL mai 2005-april 2006. En boks er ett isolat:

Informasjon var en omfattende oppgave – til personalet, ledere, leger og til pasienter og pårørende og til massemedia. Det ble innført merking av journaler. *In vitro* resistensbestemmelse av utbruddsstammen viste resistens for alle cefalosporiner,aztreonam og pip-tazo, koresistens for ciprofloxcin, trimetoprim og tobramycin. Det var varierende S-R resultalter for karbapenem(!), gentamicin og colistin.

Omfattende prøvetaking viste ingen utbredt spredning via miljøet. Screening av feces avdekket en etter hvert betydelig andel ESBL positive EC. Det var vanskelig å avgjøre hvor bredt man skulle screene. Det ble uansett mange prøver og CTX-PCR i poolede prøver på feces anriket i buljong ble benyttet, - og var arbeidsbesparende. KP rammet typisk eldre, multimorbide pasienter, mens EC ble funnet hos mange yngre, friske uten større kontakt med sykehus. Det ble funnet relativt sett flere CTX-M-15 EC-ESBL jo lenger utobver i utbruddet man kom. Hos EC fant man også en heterogen DNA profil. De aller fleste EC-ESBL var CTX-M-15.

En retrospektiv case (n=52)-kontoll studie viste at pasienter med diare, KAD, sondeernæring og sår hadde størst risiko for å ha ervervet KP-ESBL. Høyrisikopasienter ble prioritert for enkeltrom. Dette var pasienter med sår, diare, KAD. Standardtiltak ble funnet å være tilstrekkelig for andre pasienter. Buffetservering opphørte. Det ble iverksatt diverse smittevernsmessige tiltak («samtidig»), inklusive endringer i antibiotikapolitikken: sprit til hånddesinfeksjon (økt forbruk), albue-håndtak til dører, korte ermer på personaltøyet. Siktemål for antibiotikapolitikken: Å benytte penicilliner i stedet for cefalosporiner, kinoloner og trim-sulfa. Man fikk en nedgang i cefuroxim-bruk, noe økt forbruk av pip-tazo, mens ciprofloxacinforbruket forble relativt stasjonært. Ingen mortalitet så langt blant pasienter som har fått behandling med pip/tazo + gentamicin. Bærerskap i tarmen er langt, og det er vanskelig/umulig å eradikere en stamme som utbruddsstammen med antibiotika. Man har siden sommeren 2007 hatt 0-3 tilfelle per mnd og regner med at KP CTX-M-15 utbruddet hadde i overkant av 300 pasienter med en mortalitet på 44%! og med en estimert kostnad på 15-20 millioner SEK.

Fra februar 2007 (09.02.07) ble det av Socialstyrelsen i Sverige innført meldeplikt for ESBL.

ESBL – mikrobiologisk diagnostikk.
Overlege Arnfinn Sundsfjord (AS), K-res, UNN.

AS tegnet det historiske bakteppet for nåværende betalaktamaser. De første betalaktamser ble man klar over like etter introduduksjonen av penicillin på 40 tallet. TEM-1 hos EC ble påvist i 1965. De første ESBL'er på 80-tallet, i starten dominerte TEM og SHV-ESBLer, men på 2000 tallet er det CTX-M («CTX-M pandemic») i tillegg gjør ytterligere andre betalaktamaser seg gjeldende som plasmidmediert ampC resistens og karbapenemaser (MBL,OXA,KPC,…). Betalatamaser hos G-neg

bakterier ligger fof intracellulært i det periplasmatiske rom og beskytter som sådan den individuelle cellen. Dette bidrar til betalaktamase-diversitet og -seleksjon som man ser hos G – bakterier. Både smittevernsmessig og diagnostisk må man ta høyde for at flere mekanismer kan gi nedsatt følsomhet for betalaktamer hos G-bakterier:betalaktamaser (kla-D), porintap – impermeabilitet, efflux og endringer i penicillinbindende proteiner (PBP). Begrepene og definisjonene innenfor feltet bredspektrede betalaktamaser kan være i endringe. De definisjonemessige begrepene som knytter seg til bredspektede betalaktamaser kan være i endring, dagens kan være egnet til forvirring. En OPERASJONELL definisjon av det vi i dag legger i ESBL er:1) nedsatt følsomhet (MIC > 1 mg/L) for 3-4. generasjons cefalosporiner (cefotax og/eller ceftazidim) og 2) klavulanatsynergi. Betalaktaktamase hemmere som klavulansyre og tazobaktam binder irreversibelt og i støkiometrisk 1:1 forhold til klasse A betalaktamser (som ESBL). Denne synergi utnyttes diagnostisk. Den hydolyttiske profilen variere mye mellom betalaktamasene (eks CTX-M 9 gruppen har ceftazidim-MIC rundt 1 mg/L). Behandling skjer i hht MIC-verdi, men av smittevernsmessige hensyn bør ESBL diagnostiseres. ESBL kan påvises med ulike manuelle (Etest ESBL, disk approksimasjon – og kombinasjonslappe test) og automatiske (Vitek2, BD Phoenix, etc) metoder. I NORM 2007 var 1,2% EC-ESBL, den norske ESBL studien fra 2003 gav den første publiserte beskrivelsen av norsk ESBL epidemiologi og viste at CTX-M- var dominerende CTX-M type, og at 70% av stammene var koreistente mot e» 2 non-betalaktamer (Tofteland et al, JCM 2007). Selektive medier ble benyttet i screening av feces i forbindelse med ESBL utbruddet med klonale (pulsfeltidentiske) CTX-M 15 EC ved Stavanger univeristetssykehus juli-september 2004 (Naseer et al, APMIS 2007). 7 pasienter ble syke, 3 døde i dette ESBL utbruddet sommer det første publiserte i Norge.

ESBL – sykehushygieniske aspekter.
Avdelingssjef dr.med. Egil Lingaas, Avdeling for sykehushygeiene, Rikshospitalet.

Følsomme og resistente mikrober av samme art smitter/overlever på samme måte, drepes like lett eller vanskelig av varme og kjemiske desinfeksjonsmidler. Smittemengden (inokulum) kan være større med resistente bakterier pga den dårlig behandlingseffekten. Infeksjoner med multiresistente bakterier er 1) vanskeligere å behandle, 2) har høyere morbiditet og mortalitet og 3) smittespredningen er større og varer lengre pga nevnte behandlingsproblemer. Overlevelse i miljøet: gram negative bakterier overlever generelt lenge i fuktig miljø og kan oppformeres her, men har mindre evne enn gram positive bakterier til å overleve på flater.

Smittespredning av gram negative bakterier er større ved infeksjon er enn kolonisering, til gjengjeld er beredskapen da lavere. Smittemåtene er kontaktsmitte og dråpesmitte (dvs smitteavstand >1 meter, min anm.) indirekte (via for eksempel helsepersonellets hender). Dråpesmitte er aktuelt fra

NFIF/NFMMs ærespris til Halvor Rollag

pasienter med NLI/UVI/ukontrollerbar sårinfeksjon/brannskade. (Til forskjell fra gule stafylokokker er ikke luftsmitte via støvpartikler aktuelt fordi gram neg staver ikke overlever på tørre støvpartikler, min anm.). Smitteregimer: Kontaktsmitte- eller dråpesmitteisolering. Kontaktsmitte innebærer enerom helst med eget bad/WC, ved berøring bruk av smittefrakk og hansker, håndhygiene. Dråpesmitte av tidligere nevnte pasientkategorier innebærer i tillegg bruk av munnbind/sprutbeskyttelse ved behov.

ANNOUNCING ATRIPLA

A new

*** ATRIPLA is indicated in HIV-1 infected adults with virological suppression.**

ATRIPLA® ABBREVIATED PRESCRIBING INFORMATION

Presentation: Atripla film-coated tablet. Each tablet contains 600mg of efavirenz, 200mg of emtricitabine and 245mg of tenofovir disoproxil (as fumarate). **Indications:** For treatment of HIV-1 infected adults with virologic suppression to HIV-1 RNA levels of <50 copies/ml on their current combination therapy for more than 3 months. Patients must not have experienced virological failure on prior antiretroviral therapy and must not have resistance to any of the three components of Atripla. **Dosage & Administration:** Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of HIV infection. Adults: One tablet once daily taken orally on an empty stomach at bedtime. Children and adolescents: not recommended. Elderly: Insufficient data are available on which to make dose recommendations for patients over the age of 65 years – caution should be exercised. Not recommended in patients with moderate or severe renal impairment (CrCl < 50ml/min). No dose modification necessary in patients with mild to moderate liver disease. **Contraindications:** Hypersensitivity to efavirenz, emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarate, or any of the excipients. Atripla must not be used in patients with severe hepatic impairment. It must not be administered concurrently with terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil or ergot alkaloids, because competition for CYP3A4 by efavirenz could result in inhibition of metabolism and create the potential for serious and/or life-threatening undesirable effects (e.g. cardiac arrhythmias, prolonged sedation or respiratory depression). Herbal preparations containing St. John's wort must not be used while taking Atripla due to the risk of decreased plasma concentrations and reduced clinical effects of efavirenz. Atripla must not be administered concurrently with voriconazole because efavirenz significantly decreases voriconazole plasma concentrations, while voriconazole significantly increases efavirenz plasma concentrations. **Warnings and Precautions:** Atripla should not be administered concomitantly with other medicinal products containing any of the same active components or with other cytidine analogues such as lamivudine. Appropriate precautions must be used to prevent the risk of transmission of HIV to others through sexual contact or contamination with blood. Hepatic: Discontinue Atripla in patients developing symptomatic hyperlactataemia, metabolic/lactic acidosis, progressive hepatomegaly or rapidly elevating aminotransferase levels. Use with caution in patients with hepatomegaly, hepatitis, other risk factors for liver disease and hepatic steatosis, co-infection with HCV and treatment with alpha interferon and ribavirin – monitor closely. Caution in administering Atripla to patients with mild or moderate liver disease. Patients with pre-existing liver dysfunction should be monitored; interruption or discontinuation of treatment must be considered if evidence of worsening liver disease or persistent elevations of serum transaminases >5 times ULN. HBV Co-infection: Patients with HIV co-infected with either HBV or HCV treated with combination antiretroviral therapy are at increased risk of severe and potentially fatal hepatic adverse reactions. Co-infected HIV/HBV patients should be closely monitored for at least four months following discontinuation of Atripla for symptoms of exacerbation of hepatitis. Psychiatric: Advise patients to contact their doctor immediately if they experience psychiatric symptoms such as severe depression, psychosis or suicidal ideation. Nervous system symptoms such as dizziness, insomnia, somnolence, impaired concentration and abnormal dreams may begin during the first 1 or 2 days of therapy and generally resolve after the first 2 - 4 weeks. Exercise caution in any patient with a history of seizures. Renal: Atripla is not recommended for patients with moderate or severe renal impairment. Avoid use if Atripla with concurrent or recent use of nephrotoxic medicinal product. If concomitant use of Atripla with a nephrotoxic agent is unavoidable, monitor renal function weekly. Renal failure and impairment, elevated creatinine, hypophosphataemia and proximal tubulopathy (including Fanconi syndrome) have been reported with use of tenofovir disoproxil fumarate in clinical practice. It is recommended that CrCl is calculated in all patients prior to therapy initiation and renal function monitored every 4 weeks for the first year and every 3 months thereafter. In patients at risk of renal impairment, consideration should be given to more frequent monitoring of renal function. If CrCl is decreased to <50ml/min or serum phosphate is decreased to <1.5 mg/dl, renal function should be re-evaluated within one week. Treatment with Atripla should be interrupted if CrCl is confirmed to be <50ml/min. Refer to SPC for further recommendations regarding monitoring, dose adjustment and discontinuation of therapy. Skin reactions: Discontinue Atripla in patients who develop severe rash associated with blistering, desquamation, mucosal involvement or fever. Lipodystrophy and metabolic: Combination antiretroviral therapy has been associated with lipodystrophy in HIV patients. Consider monitoring fasting serum lipids and blood glucose and manage lipid disorders as appropriate. Other: Administration of Atripla with food may increase efavirenz exposure. Mitochondrial dysfunction. Immune Reactivation Syndrome. Osteonecrosis. Decreased bone mineral density. Co-administration of Atripla and didanosine is not recommended as exposure to didanosine is

Bristol-Myers Squibb

GILEAD

era

in HIV therapy*

ATRIPLA®

efavirenz 600mg/emtricitabine 200mg/
tenofovir disoproxil (as fumarate) 245mg Tablets

One pill. All HAART

significantly increased. Avoid in antiretroviral experienced patients with strains harbouring K65R, M184V/I or K103N mutations. Contains sodium – consider in patients on sodium-restricted diet. **Interactions:** Efavirenz is an inducer of CYP3A4 and an inhibitor of some CYP450 isoenzymes including CYP3A4. Other compounds that are substrates of CYP3A4 may have decreased plasma concentrations when co-administered with efavirenz. Efavirenz exposure may also be altered when given with medicinal products or foods (e.g. grapefruit juice) which affect CYP3A4 activity – see contraindications above. Atripla should not be co-administered with lamivudine, atazanavir/ritonavir or didanosine. Avoid co-administration of Atripla with medicinal products that reduce renal function or compete for active tubular secretion (e.g. cidofovir). Avoid use of Atripla with concurrent or recent use of nephrotoxic medicinal product. Refer to SPC for drug interaction details for protease inhibitors, NRTIs, NNRTIs, antimicrobial and antifungal agents, anticonvulsants, antidepressants, cardiovascular agents, lipid-lowering agents, hormonal contraceptives, opioids and herbal products. **Use in pregnancy and lactation:** Atripla should not be used in pregnancy unless clearly necessary. Barrier contraception should always be used in combination with other methods of contraception. Avoid breast-feeding. **Side effects:** Very commonly reported adverse events (≥1/10): dizziness, headache, diarrhoea, nausea, vomiting, elevated creatine kinase, rash (all grades), hypophosphataemia, abnormal dreams. Commonly reported adverse events (≥1/100, <1/10): neutropenia, stupor, lethargy, disturbance of attention, somnolence, dyspepsia, abdominal pain and distension, flatulence, dry mouth, elevated serum lipase, elevated amylase including elevated pancreatic amylase, allergic reaction, pruritus, maculopapular rash, urticaria, vesiculobullous rash, pustular rash, skin hyperpigmentation, dermatitis, decreased or increased appetite, hypertriglyceridaemia, hyperglycaemia, hot flush, fatigue, fever, pain, asthenia, hyperbilirubinaemia, increased AST and ALT, anxiety, depression (including severe), suicide ideation, nightmares, insomnia, sleep disorder, euphoric mood, vertigo. Uncommonly reported adverse events (≥1/1,000, <1/100): Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. Refer to SPC for full list. Adverse events of unknown frequency: pancreatitis, renal failure (acute and chronic), acute tubular necrosis, proximal tubulopathy including Fanconi syndrome, nephritis (including acute interstitial nephritis), nephrogenic diabetes insipidus, increased creatinine, proteinuria, photoallergic dermatitis, myopathy and osteomalacia (both associated with proximal renal tubulopathy), osteonecrosis (particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long term exposure to CART), lactic acidosis, hepatitis, hepatic failure, completed suicide, psychosis and neurosis. Combination antiretroviral therapy has been associated with metabolic abnormalities including hypercholesterolaemia, insulin-resistance and hyperlactataemia as well as lipodystrophy. HIV patients with severe immunodeficiency at the time of initiation of CART may experience Immune Reactivation Syndrome. Refer to SPC for further information on adverse events. **Overdosage:** If overdosage occurs, monitor for evidence of toxicity. Apply standard supportive treatment if necessary. Emtricitabine and tenofovir, but not efavirenz, can be removed by haemodialysis. Administration of activated charcoal may be used to aid removal of unabsorbed efavirenz. **Pharmaceutical Precautions:** No special requirements for use and handling. Store in the original package in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed. **Package Quantities:** Bottle of 30 film-coated tablets. **Price:** 9823,60 NOK. **Prescription Group:** C. Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Atripla (efavirenz 600mg/emtricitabine 200mg/tenofovir disoproxil (as fumarate) 245mg tablets) is a prescription only medication. This text is based on the December 2007 Atripla Summary of Product Characteristics.

CONSULT THE SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS BEFORE PRESCRIBING PARTICULARLY IN RELATION TO SIDE EFFECTS, PRECAUTIONS AND CONTRAINDICATIONS.

Gilead Sciences, Hemvärnsgatan 9, 17154 Solna, Stockholm, Sweden. Tel: + 46 (0) 8 5057 1800.
Bristol-Myers Squibb, Kjørboveien 29, Postboks 244, 1301 Sandvika. Tel: +47 (0) 67 55 53 50.
Atripla is a registered trademark.
Date of API Preparation: April 2008.
Date of preparation: April 2008.

Please refer to the full SPC before prescribing.

ATR-NO-0804-2

Det ble utformet retningslinjer for håndtering av pasienter med gram negative stavbakterier i sykehus for helseregion Sør i september 2000 (Fredrik Muller og Egil Lingaas).

Overvåkning av ESBL.
Overlege Bjørn Iversen , Folkehelseinstituttet

BI minte om ast for enhevr obvervåkning bør det gjelde at man har et klart definert behov, og en målsetting for og konsekvens av overvåkningen. (Skille mellom rutinovervåkning, screening og utbruddsoppklaring. Hva er konsekvensen av et positivt funn? Vurdere kostnader/arbeid mot nytte). BI viste til det svenske tiltaksprogrammet mot for ESBL (november 2007, STRAMA). og trakk fram at man fra februar 2007 hadde hatt en laboratoriebasert melding av ESBL (ikke kliniske, men demografiske opplysninger registreres). ESBL ville ha utgjort ca 7% av alle meldinger i MSIS. Ihht det svenke tiltaksprogrammet utføres screening av pasienter som har vært pasienter i utenlandske sykehus ila siste 6 mndr eller ved utbrudd. Konsekvens av et ESBL-funn i sykehus er plassering av pasienten i enkeltrom, isolaing dersom det foreligger diare eller inkontinens, ellers standartiltak.

Elementer i overvåkning i Norge i dag:

1. Rutineovervåkning skjergjennom NORM.
2. Mikrobiologisk overvåkning for å iverksette tiltak i sykehus- betinger at rutinemesiig diagnostikk fanger opp ESBL isolter i norske sykehus.
3. Detaljert epidemiologisk kunnskap om risikofaktorer for å erverve ESBL kan for eksempel oppnås nominativ melding i MSIS av alle pasienter som får påvist ESBL.
4. Alle utbrudd (inkl ESBL) er meldepliktige.

Hva bør vi gjøre framovr? Bedre mikrobiologisk diagnostikk, bedre samarbeid mellom laboratorium og smittevern, overvåkning gjennom NORM, nøktern antibiotikapolitikk, generelle smitteverntiltak kombinert med spesielle tiltak ved utbrudd.

Sesjonen ble avsluttet med en rundebordsdiskusjon.

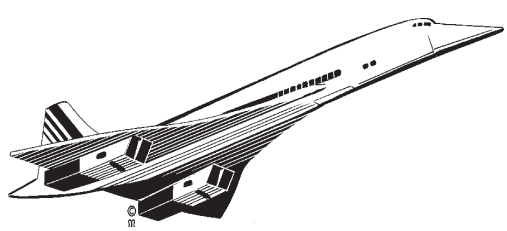
pest-POSTEN's møtekalender

2009

Roche	Rochedagen	Oslo 6 mars
EASL	København	22 – 26 april
ECCMID	Helsingfors	16 – 19 mai
IAS	Cape Town	19 – 22 juli
SSAC	Tromsø	3 - 6 september
ICAAC	San Francisco	11 - 14 september
BMS	17. Skandinavisk HIV-møte	Oslo 8 – 9 oktober
IDSA	Philadelphia	29 oktober – 1 november
AASLD	Boston	30 oktober – 3 november
EACS	Køln	11-14 november

2010

ECCMID	Wien	10 – 13 april



CUBICIN®
daptomycin

Hvilken vei velger du?

- **Hurtig bakteriedrepende effekt uten cellelysis[1]**
- **Like effektiv på MRSA som MSSA[2]**
- **Veltolerert i kliniske studier med dosering opptil 42 dager[2]**

Cubicin refunderes etter §4 (Legemidler ved allmennfarlige smittsomme sykdommer) eller §3 (individuell søknad).
* se vedlagte fk-tekst for full indikasjonsbeskrivelse
Ref:
1)SPC, 2) Fowler et al. N Engl J Med 2006;355:653–665
Id-kode: 4719/08.2008

NOVARTIS **Novartis Norge AS** • Postboks 237 Økern • 0510 Oslo
Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 69 • www.novartis.no

CUBICIN®

Cubicin «Novartis»
Antibakterielt middel til systemisk bruk. ATC-nr.: J01X X09
PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning *350 mg og 500 mg:* *1 hetteglass inneh.:* Daptomycin 350 mg, resp. 500 mg, natriumhydroksid.
Indikasjoner: Behandling av kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner (cSSTI), høyresidig infeksiøs endokarditt (RIE) forårsaket av Staphylococcus aureus, S. aureus-bakteriemi (SAB) når den er assosiert med RIE eller cSSTI, hos voksne. Kun effekt mot grampositive bakterier. Administreres sammen med passende antibakterielle midler i blandede infeksjoner dersom gramnegative og/eller visse typer anaerobe bakterier mistenkes. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.
Dosering: Gis som i.v. infusjon i løpet av 30 minutter. *cSSTI uten samtidig S. aureus-bakteriemi:* Anbefalt dose: 4 mg/kg én gang hver 24. time i 7-14 dager eller til infeksjonen er helbredet. *cSSTI med samtidig S. aureus-bakteriemi:* Anbefalt dose: 6 mg/kg én gang hver 24. time. Behandlingsvarighet >14 dager kan være nødvendig avhengig av risiko for komplikasjoner. *Kjent eller mistenkt høyresidig infeksiøs endokarditt (RIE) forårsaket av S. aureus:* Anbefalt dose: 6 mg/kg én gang hver 24. time. Behandlingsvarighet bør være i samsvar med gjeldende offentlige retningslinjer. *Nedsatt nyrefunksjon:* Pga. begrenset klinisk erfaring bør daptomycin kun brukes ved nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <80 ml/minutt) dersom det vurderes at forventet klinisk nytte oppveier potensiell risiko. Behandlingsrespons og nyrefunksjon bør overvåkes nøye hos alle pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ved kreatininclearance <30 ml/minutt hos pasienter med cSSTI uten S. aureus-bakteriemi og hos pasienter på hemodialyse eller CAPD (kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse), bør dosen reduseres til 4 mg/kg én gang hver 48. time. Administreres etter fullført dialyse på dialysedager, så langt det er mulig. Anbefalt dose for pasienter med RIE eller cSSTI forbundet med S. aureus-bakteriemi med kreatininclearance ≥50 ml/minutt er 6 mg/kg én gang daglig. *Nedsatt leverfunksjon:* Forsiktighet bør utvises ved alvorlig nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» klasse C) pga. manglende data. ***Eldre: >65 år:*** Data vedrørende sikkerhet og effekt er begrenset. Forsiktighet bør utvises. ***Barn og ungdom: <18 år:*** Anbefales ikke pga. manglende data.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for virkestoffet eller hjelpestoffet.
Forsiktighetsregler: Ved identifisering av et annet fokus for S. aureus-infeksjonen enn cSSTI eller RIE etter initiering av daptomycinbehandling, bør instituering av alternativ antibakteriell behandling vurderes. Effekt hos pasienter med infeksjoner i kunstig hjerteklaff eller med venstresidig infeksiøs endokarditt forårsaket av S. aureus er ikke vist. Pasienter med dype infeksjoner bør få nødvendig kirurgisk behandling. Daptomycin kan gi økning av kreatinfosfokinase (CK) i plasma og CK bør monitoreres ved behandlingsstart, samt minimum 1 gang/uke under behandling. Regelmessige undersøkelser for tegn og symptomer på myopati anbefales. CK bør monitoreres >1 gang/uke ved CK >5 ganger øvre normalgrense (ULN) ved behandlingsstart, og hos pasienter med høyere risiko for å utvikle myopati. Hvis uforklarlig muskelsmerte, -sårhet, -svakhet eller -krampe oppstår, skal CK måles annenhver dag. Bør seponeres ved uforklarlige muskelsymptomer, hvis CK blir >5 × ULN. Ved tegn eller symptomer på perifer neuropati skal pasienten undersøkes, og seponering overveies. Nedsatt nyrefunksjon er rapportert.Alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan i seg selv predisponere til forhøyede nivåer av daptomycin, som kan øke risikoen for myopati. Pga. begrenset informasjon om sikkerhet og effekt, bør forsiktighet utvises hos svært overvektige (BMI >40 kg/m^2). Bruk av antibiotika kan fremme overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer. Hvis superinfeksjon oppstår, må relevante tiltak iverksettes. Antibiotikaassosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt av mild til livstruende alvorlighetsgrad, er rapportert ved bruk av antibakterielle midler. Dette bør tas i betraktning dersom diaré oppstår under eller like etter behandling.
Interaksjoner: Enkelte tilfeller av markert CK-økning og rabdomyolyse er sett ved samtidig behandling med andre legemidler som kan forårsake myopati. Andre legemidler forbundet med myopati bør seponeres midlertidig under behandlingen, med mindre fordelene ved samtidig behandling oppveier risikoen. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås skal CK måles >1 gang/uke, og pasientene overvåkes nøye for tegn eller symptomer på myopati. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av andre legemidler som kan redusere renal clearance (f.eks. NSAIDs og COX-2-hemmere). Daptomycin kan interferere med protrombintid-analyser og gi en tilsynelatende forlenging av protrombintid (PT) og forhøyet INR. Ved uforklarlige abnormaliteter i PT-INR, bør en mulig in vitro interaksjon med laboratorietesten tas i betraktning. Muligheten for feilaktige resultater kan reduseres ved å ta prøver for PT-INR nær tidspunktet for «trough»-plasmakonsentrasjon av daptomycin.
Graviditet/Amming: *Overgang i placenta:* Kliniske data foreligger ikke. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke potensielle fordeler oppveier mulig risiko. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Amming bør avbrytes under behandling.
Bivirkninger: *Hyppige (>1/100):* Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, diaré. Hud: Utslett. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Soppinfeksjoner, reaksjoner på infusjonsstedet. *Mindre hyppige:* Blod: Trombocytopeni, anemi, eosinofili. Gastrointestinale: Forstoppelse, buksmerter, dyspepsi, glossitt. Hud: Pruritus, urticaria. Lever: Gulsott. Metabolske: Hyperglykemi. Muskel-skjelettsystemet: Myositt, muskelsvakhet, muskelsmerter, artralgi. Neurologiske: Svimmelhet, parestesi, smaksforstyrrelser. Psykiske: Angst, søvnløshet. Sirkulatoriske: Supraventrikulær takykardi, ekstrasystoli, hypertensjon, hypotensjon. Urogenitale: Urinveisinfeksjon, vaginitt, nedsatt nyrefunksjon, inkl. nyresvikt. Øvrige: Anoreksi, rødming, pyreksi, svakhet, tretthet, smerte. Følgende er rapportert etter markedsføring: Anafylaksi, overfølsomhet (inkl. pulmonal eosinofili, væskefylt utslett, følelse av orofaryngeal hevelse). infusjonsreaksjoner (inkl. takykardi, tetthet i brystet, pyreksi, kulderystelser, «flushing», vertigo, synkope, metallsmak), rabdomyolyse, perifer nevropati og økte transaminaser i forbindelse med myopati. *Laboratorieverdier:* Økte leverenzymer (ALT, AST, alkalisk fosfatase), økt CK, elektrolyttubalanse, økt serum-kreatinin, myoglobin og LDH.
Overdosering/Forgiftning: *Behandling:* Støttende. Sakte utskillelse ved hemodialyse (ca. 15% i løpet av 4 timer) eller peritonealdialyse (ca. 11% i løpet av 48 timer).
Egenskaper: *Klassifisering:* Syklisk lipopeptid mot grampositive bakterier. *Virkningsmekanisme:* Bindes til bakteriemembraner (i nærvær av kalsiumioner) til celler i voksende og stasjonær fase, og fører til depolarisering og rask hemming av protein-, DNA- og RNA-syntese. Dette resulterer i bakteriell celledød med ubetydelig cellelyse. *Proteinbinding:* Ca. 90%. *Fordeling:* Distribueres fortrinnsvis i høyt vaskularisert vev, trenger i mindre grad gjennom blod-hjernebarrieren og placentabarrieren. Distribusjonsvolum: Ca. 0,1 liter/kg, tilsv. primært ekstracellulær distribusjon. *Metabolisme:* Minimal. *Utskillelse:* Hovedsakelig via nyrene.
Andre opplysninger: Rekonstitueres i NaCl 0,9% eller vann til injeksjonsvæsker. Aseptisk teknikk skal benyttes. Aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin og lidokain er kompatible med daptomycin infusjonsvæske. Se for øvrig pakningsvedlegg.
Pakninger og priser: ***350 mg:*** Hettegl.: 1 stk. 964,60. ***500 mg:*** Hettegl.: 1 stk. 1446,70.

Sist endret: 04.03.2008 (SPCer 19.12.2007)

Cubicin refunderes etter §4 (Legemidler ved allmennfarlige smittsomme sykdommer) eller §3 (individuell søknad).

* se vedlagte FK tekst for full indikasjonsbeskrivelse

Ref: 1)SPC, 2) Fowler et al. N Engl J Med 2006;355:653–665

Id-kode: 4719/08.2008

NOVARTIS **Novartis Norge AS** • Postboks 237 Økern • 0510 Oslo
Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 69 • www.novartis.no

VEILEDNING FOR FORFATTERE

Artikler og andre bidrag til "*pest-POSTEN*" skal sendes til ansvarlig redaktør. Manuskriptene ønskes levert i Word Perfect eller Word tekstbehandlings-format, eller skrevet i DOS (ASCII) format. Bruk så lite redigeringskoder og spesialtegn som mulig. Helst ønskes bidrag levert på 3 1/2 " eller 5 1/4 " diskett, som vil bli returnert etter bruk. Papirbaserte bidrag må leveres med bred marg og dobbelt linjeavstand. Illustrasjoner må være i svart/hvitt, rene kopier i ca. dobbelt av endelig størrelse. Fotografier må være i sort-hvitt, og kan være ferdig rastet i endelig størrelse (i forhold til manus A4). For scanning bør de være litt større. Referanser skrives som angitt i veiledningen til "Tidsskrift for Norsk Lægeforening". Tidskriftnavn forkortes som angitt i "Index Medicus".

Doktorgradsreferat kan være på 1 til 1/2 side enkel linjeavstand. Referatet skal inneholde:
1) Overskrift = doktorgradens tittel, 2) doktorandens navn, aktuelle adresse og institusjonen hvor arbeidet er utført, 3) universitetet hvor disputasen er holdt og navn påopponent(er), 4) referat med hensynstagen til opponentens faglige innvendinger, 5) fulle referanser til avhandlingens delarbeider.

Abstract skrevet av nordmenn i utenlandske tidsskrifter kan være på 1/3 - 1/2 side, lengre abstracts kun etter avtale. Abstracts skal inneholde:
1) Overskrift = artikkelens tittel, 2) forfattere og tidskrift som i referansen over, 3) navn / adresse på forfatter som skal ha event. korrespondanse, 4) abstract, helst på norsk, skrevet for infeksjonsmedisinere.

Forskergrupper kan eventuelt lage en synopsis av sitt arbeide, med nøyaktig referanseliste.

Foredrag holdt ved møter i regi av Norsk Forening for Infeksjonsmedisin samt prisforedrag kan være på èn til flere sider etter avtale. Artiklene bør inneholde referanseliste og de beste illustrasjonene.

Meningsytringer, omtale av aktuelle problemer, eller andre korte bidrag av generell faglig interesse mottas gjerne. Redaksjonen forbeholder seg retten til å redigere / forkorte bidrag.

VEILEDNING FOR ANNONSØRER

Vi er takknemlige for bidrag i form av annonser i "*pest-POSTEN*". Bladet blir trykket i et opplag på ca. 300 og distribuert gratis til alle medlemmer av Norsk Forening for Infeksjonsmedisin.

Annonsepris (sort/hvitt): kr. 2.000.- inkl. moms pr. 1/1 side. Omslagssider (2. side, nest siste og siste side) kr. 2.500.- Fargeannonse kr. 3.000.- pr. 1/1 side (ikke omslagside). Alle priser er inkl. moms. Prisene gjelder *ferdige* annonser.

Manusformat A4, positivt trykk på papir eller film. Husk at manuskriptet skal forminskes til C5 format. Vi må ta et forbehold om annonseplass i forhold til stoffmengden forøvrig.