pest-POSTEN

Nr. 1, 2012 - 18. årgang

MEDLEMSBLAD FOR
NORSK FORENING FOR INFEKSJONSMEDISIN

pest-POSTEN

- for kolleger,
- fra kolleger!

REDAKSJONEN

- Ansvarlig redaktør :
Arild Mæland
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus Ullevål
arild.maeland@ulleval.no

- Medredaktør :
Alexander R. Leiva
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus
rafael.leiva@helse-bergen.no

- Kulturredaktør :
Bjørn Myrvang
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus Ullevål
bjmy@uus.no

- Redaksjonssekretær :
Jon Birger Haug
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus Ullevål
jobhau57@gmail.com

- Annonsesjef :
Trond Bruun
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus
trond.bruun@helse-bergen.no

- Øvrige medarbeidere :
Faglig medarbeider Sør-Øst
Faglig medarbeider Vest
Faglig medarbeider Midt
Faglig medarbeider Nord

NB: STILLINGENE ER LEDIGE!

INNHOLD

Redaksjonelt	s. 4
pest-POSTEN gratulerer	s. 5
Etiopia fotofortelling	s. 6
PhD'ere - hvor er dere?	s. 13
Fotogåten	s. 13
Eksamen tropesykdommer OUS	s. 14
Møtekalender 2012	s. 14
Diktspalten	s. 15
De viktige ting i livet...	s. 17
Det meste er sagt før	s. 18
Referat Tropemedisinsk forum	s. 23
PODOKONIOSE i Etiopia	s. 24
Vårmøtet NFIM/NFMMLillehammer	s. 27
Svar på Fotogåten	s. 30
Høring Nasjonal antibiotikaretn	
Veiledning for forfattere og annonsører	s. 35

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

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

Telefon: **22 11 92 86**
Telefax: **22 11 91 81**
E-post: **arild.maeland@ous.no**

ISSN: 080 - 2510

Forsiden: "The Plague"
Raimondi Marcantonio, ca 1480- ca 1530

REDAKSJONELT

pest-HEPATITT, *hepatitt*-POSTEN

Hvem skal ta seg av våre pasienter med kronisk hepatitt B eller kronisk hepatitt C? La oss se på HCV først. Vi har nå hatt diagnostikk og terapi i over 20 år. Her i landet var vi flinke til å lage kliniske behandlingsstudier fra første stund av og dette skyldtes et godt samarbeide mellom gastroenterologer og infeksjonsmedisinere, og dette samarbeidet ble videreutviklet på grunn av slike studier. Vi har egentlig bare godt å si om denne «æra» i norsk hepatitt C terapi, men en utilsiktet bivirkning var faktisk at enkelte infeksjonsavdelinger ikke stelte noe særlig med hepatittpasienter fordi på samme sykehus var det gastroenterologer som tok seg av dette. Behandlingen med interferon og ribavirin var på en pussig måte ikke vanlig infeksjonsbehandling, vi visste ikke så mye om virkningsmekanismer, og det var ingen resistensutvikling. Enten så virket disse medikamentene eller så virket de ikke. Men vi står nå overfor et paradigmeskifte i hepatitt C behandlingen. Det er passende å bruke dette ordet som vi første gang brukte da vi fikk proteasehemmerne mot HIV i 1996, fordi vi nå har proteasehemmere mot HCV og vi har sågar trippelterapi mot HCV som mot HIV. Og å låne dette ordet fra HIV-historien er ikke mindre passende når det nettopp er mot HCV hos HIV-pasienter disse nye HCV-proteasehemmerne viser sin fantastiske potens, det synes som de tar vekk hele ulempen ved å ha HIV når man skal behandle HCV.

Så HCV-terapi blir nå mer antiviral terapi, nesten for hver dag som går. Det er ikke mange år før vi vil ha interferon-fri peroral terapi for de fleste genotyper. Og vi må lære oss mer om resistensutvikling, som kanskje vil være viktigere ved HCV-terapi enn det er hos HIV-pasienter og vi må lære om interaksjoner, nettopp saker vi disse tyve årene har måttet lære om mht. HIV-medikamenter.

Behandling av kronisk hepatitt B har ikke de siste årene hatt en så rivende utvikling som HCV terapi.. Men sannelig er det også her en HIV-forbindelse, det er jo nettopp et middel utviklet for terapi av HIV, tenofovir, som er blitt et sentralt HBV-middel. Og hepatitt B virologien også utenom behandling roper jo etter infeksjonsmedisinere.

Så vi tror hepatittbehandlingen her i landet blir bedre når også de infeksjonsavdelinger som hittil har latt sine lokale kolleger på gastro stelle med dette, tar opp omsorg og terapi for hepatittpasienter på sitt reportoire. Et annet aspekt er utdanningen av våre nye infeksjonsspesialister. En slik kan i dag ikke sies å være skikkelig spesialist i infeksjonsmedisin hvis han ikke har fått det meste av sin utdannelse på en avdeling som også steller med kroniske hepatitter. Her har også de instanser som godkjenner våre spesialister et ansvar.

Det ovenstående betyr ikke at ikke norske gastroenterologer fortsatt bør ha en rolle i omsorgen for pasientene. Vi vil fortsatt ha pasienter med langtkommet leversykdom og komplikasjoner av sin hepatitt. Den gode fremtid vil være når infeksjonsmedisinere og gastroenterologer på våre sykehus har et nært samarbeide om disse pasientene. Så det vil fortsatt være behov for gastroenterologer som kan hepatitt B og hepatitt C. Men vi mener brorparten av våre ukompliserte pasienter bør tas hånd om av infeksjonsmedisinere.

Også internasjonalt er dette aktuelle tanker. I mange land er det ofte kun hepatologer som kan hepatitt, mens infeksjonsmedisinere kan for lite om dette. I USA er Clinical Infectious Diseases

bekymret over dette og har bestemt seg for fremover å bringe flere artikler om hepatitt enn hittil. Barbara H. McGovern presenterer denne nye redaksjonelle linjen i en artikkel hun kaller HCV and the ID physician: A perfect match. Denne vil dukke opp i et av de kommende numre av CID og bør leses av alle som tenker fremover. Også EASL – European Association for the Study of the Liver – tenker fremover, og vil i høst for første gang ha en egen konferanse om hepatitt C. Kanskje du eller en av dine kolleger bør være i Praha i september?

Arild Mæland

pest-POSTEN GRATULERER

★★★★★★★

Bjørn Peter Berdal

som fylte 70 år 28.12.2011, og har forlatt stillingen som leder av Forsvarets mikrobiologiske laboriatorium (FML)

og

Kjell Block Hellum

som fylte 70 år 06.03. 2012, noe som fører til at lederjobb blir ledig på AHUS.

★★★★★★★

Etiopia på kryss og tvers - en fotofortelling

Noen av oss, deriblant p-P's utsendte, var så heldige å få være med på studie-tur til Etiopia som Kompetansesenter for import og tropesykdommer arrangerte i februar. Vi reiste via Istanbul til Addis hvor vi i fire dager med golfklubbens gjestehus som utgangspunkt besøkte sykehus og medisinske institutter før turen gikk i vår trivelige buss en tyve mil sydover til Rift Valley og Langanosjøen, for nye inntrykk. Vi ble alle sjarmert av et flott land med blide og vakre mennesker og vi så ikke skyggen av en eneste sky de ti dagene, så vi tror reklamen har rett; Etiopia har tretten måneder med solskinn. De fleste studiedeltagerne koblet på en historietur til Nord-Etiopia etter selve studieturen. Pest-POSTEN prøver seg her med en ny vri, vi bringer våre inntrykk fra dette både fattige og rike landet i form av noen fotos. Og vårt vanlige spørsmål er: Hvorfor var ikke du med ?

Ikke alle studieturer har sin egen pin. Denne vil nok bli solgt for noen hundre tusen hos Sotheby's eller Christie's om et par tiår. Men inntil da; slik ser det etiopiske flagget ut.

Turens høydepunkt var besøket på AHRI – Armauer Hansen Research Institute. Her er lederen, dr Abraham Aseffa, ved siden av den gode bergenser. AHRI har i vel 40 år gitt betydelig kunnskapsøkning og helsehjelp til gode for Etiopia og er et forbilde for fruktbart samarbeide mellom Europa og Afrika. Og vi bringer deg en pop-quiz: hvilken sangerinne døde på dagen 100 år etter at Armauer døde?

Turens to arrangører Bjørn Myrvang og Nega Berhe har grunn til å smile, turen var en strålende suksess fra ankomst til avgang og røpet grundig planlegging. Det var ingen skjær i sjøen underveis, ikke overraskende; Etiopia er «landlocked» .

En leprolog krysser sine spor, her er Bjørn ved laboratoriebenken han brukte da han var med å starte AHRI i 1970. Lepra er i dag fortsatt en aktuell sykdom i Etiopia, og AHRI som er et forskningsinstitutt er nært knyttet til All Africa Leprosy Rehabilitation and Training Centre (ALERT) hvor det er poliklinikk og sengeposter.

Vi holdt seminar på Black Lion Hospital i Addis, her er det ”The African Tick Bite Man” Mogens Jensenius som foredrar. Han hadde på Etiopia-skjorte han hadde fått av pasient i Oslo.

Dette hadde jeg hørt om men trodde aldri jeg skulle få se: Diffus Kutan Leishmaniasis. Selv om Addis ligger på høyde med Galdhøpiggen finnes her kutan leishmaniasis, i lavere områder av Etiopia fins visceral sykdom.

Her har du valget; vann med schisto eller ikke vann i det hele tatt. Og du lurer; vil elven tørke ut før regnet kommer?

Skal du fuglefotografere må du vekke interesse uten mistenksomhet. Her er det lokket på matfatet som gjør nytten!

Sør-Etiopia er et fugleparadis, du går selv tidlig ut for å varmes av morgensolen og det gjør fuglene også. Her er det en Little Bee-Eater som villig poserer på noen meters hold.

Vi kom fra minus tyve til pluss tyve, det er deilig å spise ute i februar, og tørsten lindres med St. George, Etiopias øl og også landets skytshelgen.

Etiopia et fattig men rikt land, rikt på historie, natur, kultur og livsglede, vakre kvinner og dans. Her fremføres en variant av den tradisjonelle «skulderdans».

Vi sparer deg for å se denne jenta i øynene når du planlegger ditt nye bilkjøp. Men husk, hennes økonomiske status er ikke langt fra gjennomsnittet i Etiopia, og Etiopia er langt nærmere verdens gjennomsnitt enn det annerledeslandet du bor i.

Vi slutter med Nega og noen unger, som pga. Nega får schistoprofylakse. Det er folk som Nega, som etter å ha sett livet hos oss, likevel reiser tilbake og gjør en jobb for sitt land. Vi ble alle meget glade i Nega og vi har stor respekt for hans arbeide med å utvikle helsehjelp for 80 millioner landsmenn. La oss be Nelson Mandela's bønn: **God bless Africa - Guide her Leaders - Save her Children - And give her Peace - Amen**

PhD'ere - hvor er dere?

Nybakte doktorander etterlyses! I alle år bladet har eksistert har vi etterlyst "doktorgradsreferat" for presentasjon (Se Veiledning side 35) men svært få blir innlevert spontant, og de vi klarer å innhente selv er trolig bare en liten andel av de som avlegges. Så dropp beskjedenheten, "PhD'ere" - husk medlemsbladet har også en historisk funksjon. Send inn, send inn. Og veiledere der ute - tenk *pest*-POST dere også. Takk!

FOTOGÅTEN

Vi spør:

Hvem er denne mannen med stetoskopet?

(Svar finner du på side 30)

Eksamen i tropesykdommer og parasittologi

Eksamen arrangeres for leger som ønsker å søke om å bli godkjente spesialister i grenspesialiteten infeksjonssykdommer. Leger som har gjennomgått de obligatoriske kurs i tropemedisin/ parasittologi, kan melde seg til eksamen dersom mindre enn ett år gjenstår av spesialistutdanningen.
Som det framgår av spesialistreglene, kan kandidater som har bestått eksamen i tropemedisin ved godkjent lærested i utlandet, fritas for denne eksamen.

Sted: Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Tid: tirsdag 22.mai 2012, kl 09.00 - 16.00.

Eksamen består av en skriftlig og en praktisk/ muntlig del.

Påmelding innen 10. mai til
Bjørn Myrvang
Kompetansesenter for import- og tropesykdommer, Oslo universitetsykehus, Ullevål,
Postboks 4956, Nydalen, 0424 Oslo
e-postadresse: bjmy@uus.no

Møtekalender 2012

May 23-25: International Symposium **HIV and Emerging Infectious Diseases**. Marseille, France.

5 - 6. juni: **NFIM/NFMM Vårmøte.** Lillehammer, Norge.

June 13-16: 15th **International Congress on Infectious Diseases.** Bangkok, Thailand

September 7-9: **The Viral Hepatitis Congress.** Frankfurt, Germany.

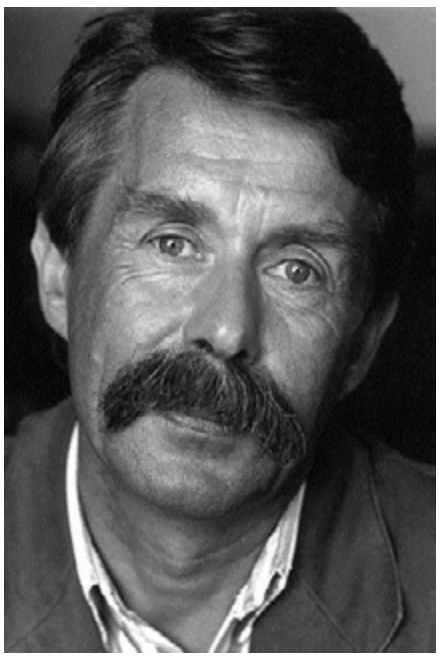
17.-21. oktober: **IDweek,** San Diego, California,USA.

September 9-12: 52nd **ICAAC.** San Fransisco, California, USA.

October 18-20: The 2nd **World Congress on Controversies in the Management of Viral Hepatitis (C-Hep).** Berlin, Germany

November 11-15: 11th **International Congress on Drug Therapy in HIV Infection.** Glasgow, UK.

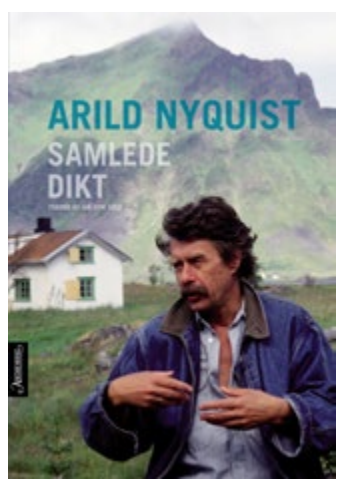
DIKTSPALTEN



Arild Nyquist (1937 – 2004)

Arild Nyquist, som døde 67 år gammel, var en meget produktiv forfatter. Han debuterte i 1963, og lista over utgivelser gjennom 40 år er lang og mangfoldig. Han skrev romaner, noveller, skuespill, dikt og barnebøker, samtidig som han uttrykte seg gjennom musikk og billedkunst. Flere priser ble han til del, og i 1994 ble han nominert til Nordisk Råds Litteraturpris for romanen Ungdom.

Nyquist kombinerte og vekslet mellom naivistiske, surrealistiske, humoristiske og satiriske skrivemåter i dikt og i prosa. Det to diktene som her presenteres, er vel mest av den naivistiske - humoristiske sorten. Selv om mange forfattere har skrevet dikt og biografier om sine foreldre, er det knapt noen som har behandlet foreldrene og deres samliv på en så utleverende måte, som Nyquist gjør i sitt forfatterskap, noe "Fattern elska rødvin" er et eksempel på. Men hukommelsen kan være en løgner, kanskje er mye av Nyquists skriverier fiksjon. Det samme gjelder også det andre diktet "Arilds dag", som beskriver en dag i hans eget liv.



FATTERN ELSKA RØDVIN. .

Fattern elska Mozart
og muttern Rolling Stones
fattern elska plukkfisk
og muttern vannmelon

Fattern elska rødvin
og muttern akevitt
fattern elska system
og muttern rot og dritt

Ofte var det leven
og ofte var det bråk
og muttern sa til fattern
finn deg en annen kåk.

Ja, ofte var det leven
og ofte gikk det vilt
og fattern sa til muttern
i morra blir vi skilt.

Så dro de fra hverandre
en vakker dag i mai
de skiltes utpå trappa
og sa bay bay bay bay,

Men fattern elska muttern
og muttern fattern min
så de snudde neri porten
med hvert snåle grin.

Nå bor de hos hverandre
i samme jævla kåk
og fattern elsker rødgrøt
og det blir ofte bråk.

Ja, nå bor de hos hverandre
i samme jævla kåk
og muttern elsker Beatles
og ofte blir det bråk.

Men fattern elsker muttern
og muttern fattern min
så de rusler gjennom livet
med akevitt og vin.

ARILDS DAG

Klokka tolv våkner Arild med et stønn,
Han folder sine hender og ber denne bønn:

I aften må jeg ikke drikke no vin,
for hodet mitt er tomt som en kanne bensin.

Klokka to skriver Arild et dikt som så fint som det.
Så skjenker han fra kannen en lys kopp te.

Til middag smaker det med spaghetti og kål,
og til dessert en bit av litt røket ål.

Så går han til ruten og ser ut av den.
Der ute er byen, å huff å huff!

Og aftenen renner så sakte omkring,
fra byen høres trikkens: ding! ding! ding! ding!

Arild han tenker: Litt vin skulle smake, men bare et glass!
Etterpå setter jeg meg ned og leser Petter Dass!

Og klokken henger på veggen og slår,
og Arilds hjerte det humper og går.

Og snart er jeg full som den fulleste dupp,
og dette var diktet, og nå er dets slutt.

BM

De viktige ting i livet....

En professor stod foran en gruppe studenter med en del effekter foran seg.
Da forelesningen begynte, tok han et stort tomt syltetøyglass som han fylte med steiner, som var ca. 5 cm i diameter. Da det ikke var plass til flere steiner i glasset, spurte han studentene:
”Er glasset fullt nå?”
Alle var enige om at det var det.

Så tok professoren noen småsteiner fram, og han puttet dem forsiktig ned i glasset mens han rystet glasset. Dermed falt småsteinene ned gjennom sprekkene mellom de store steinene.
Da glasset var fylt opp til kanten, spurte han på nytt studentene:
”Er glasset nå fullt?”
Alle var enige om at nå var det definitivt fullt.

Da professoren nå tok fram en pose med sand, lo studentene, for professoren kunne selvsagt helle en del sand ned mellom sprekkene mellom de små og store steinene, noe professoren følgelig gjorde.

”Nå” sa professoren ”vil jeg gjerne at dere forestillere dere at glasset er deres liv. De store steinene er de betydningsfulle ting i livet deres: familien, ektefellen/kjæresten, barna og helsa – altså ting som fortsatt vil være viktige selv om dere mistet alt annet i livet. De små steinene er ikke så viktige ting, som f. eks. jobben, bilen og huset. Og sanden er alt annet.

Derfor, hvis dere fyller glasset med sand, så blir det ikke plass til små og store steiner. Det samme gjelder livet deres. Dersom dere bruker livet på små og ubetydelige ting, så blir det ikke plass til de store og betydningsfulle tingene i livet.
Ha derfor fokus på hvilke ting som er viktige for nettopp deg, så får du et godt liv: Hygg deg med familien og venner, leik med barna, pass på helsa. Og fortsatt vil det være noe tid til småstein og sand”.

”Fyll livet ditt med store stein – ting som virkelig betyr noe for deg.
Hold styr på hva som skal prioriteres som store steiner. Resten er stort sett småstein og sand”.

Professoren så deretter utover studentgruppen, tar fram ei flaske med øl som han forsiktig heller ned i glasset – i de siste små mellomrommene mellom steinene og sanden.

Så vender han seg mot studentene og sier:
”Og moralen er: Uansett hva som skjer i livet ditt, så er det alltid plass til en øl”.

BM

Det meste er sagt før

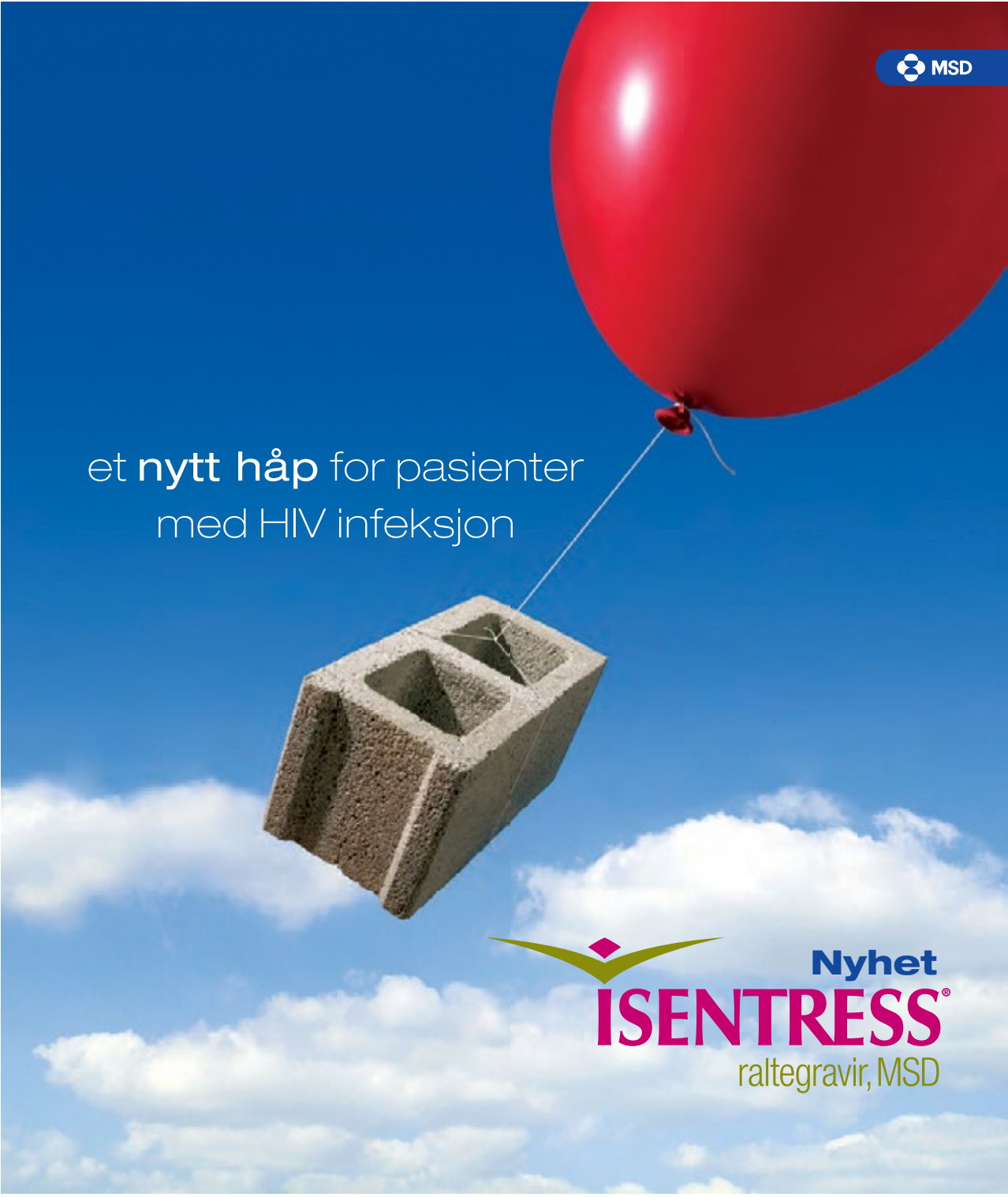
Sitatet nedenfor er angivelig fra Cajus Petronius, romersk embetsmann under keiser Nero. Noe vil sikkert hevde at det likeså godt kunne være forfattet i våre dager.

BM

”Vi arbeidet hardt, men hver gang vi begynte å fungere ble nye omorganiseringsplaner iverksatt.

Jeg lærte meg senere i livet at vi er tilbøyelige til å møte enhver situasjon med omorganisering.

Og jeg lærte også hvilken vidunderlig metode dette er til å skape illusjoner om fremgang, mens det i virkeligheten forårsaker kaos, ineffektivitet og demoralisering.”



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 (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 unngåelig, 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 HꝊIIIB. 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 raltegravirglukuronid. 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 dialysøkt 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.

Tilgjengelig nå!

NYHET VICTRELIS®
boceprevir, MSD

Victrelis er indisert for behandling av kronisk hepatitt C (CHC) genotype 1-infeksjon, i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin hos voksne pasienter med kompensert leversykdom, som ikke tidligere er behandlet eller som ikke har respondert på tidligere behandling.

Før forskrivning av Victrelis®, se preparatomtalen

MSD

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen,Telefon 32 20 73 00, Faks 32 20 73 10, www.msd.no.
Copyright © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskap av Merck & Co., Inc. All rights reserved. 06-2013-VIC-2011-SCAN(NO)-5443-J

Antiviralt middel. ATC-nr.: ennå ikke tildelt

KAPSLER, harde 200 mg: *Hver kapsel inneh.:* Boceprevir 200 mg, laktosemonohydrat 56 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171), gult og rødt jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Behandling av kronisk hepatitt C (CHC) genotype 1-infeksjon, i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin hos voksne pasienter med kompensert leversykdom, som ikke tidligere er behandlet eller som ikke har respondert på tidligere behandling. **Dosering:** Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring fra behandling av hepatitt C. Gis i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (standardbehandling). Må ikke administreres i fravær av peginterferon alfa og ribavirin. Preparatomtalene for peginterferon alfa og ribavirin må konsulteres før behandlingsstart. Bør ikke brukes av pasienter med «Child-Pugh» score >6 (klasse B og C). Anbefalt dose er 800 mg 3 ganger daglig tatt sammen med mat. Maks. daglig dose er 2400 mg. Behandlingsvarighet iht. retningslinjene «Response Guided Therapy» (RGT) hos pasienter uten cirrhose som ikke tidligere er behandlet eller som ikke har respondert på tidligere behandling med interferon og ribavirin:

	Vurdering (HCV-RNA-resultater)		Tiltak
	Ved behandlings-uke 8	Ved behandlings-uke 24	
Tidligere ubehandlede asienter	Ikke-detekterbar	Ikke-detekterbar	Behandlingsvarighet = 28 uker. Standardbehandling i 4 uker, deretter trippelbehandling (peginterferon alfa og ribavirin + Victrelis) i 24 uker.
	Detekterbar	Ikke-detekterbar	Behandlingsvarighet = 48 uker. Standardbehandling i 4 uker, deretter trippelbehandling i 32 uker etterfulgt av 12 uker standardbehandling.
Pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling	Ikke-detekterbar	Ikke-detekterbar	Behandlingsvarighet = 48 uker. Standardbehandling i 4 uker, deretter trippelbehandling i 32 uker etterfulgt av 12 uker standardbehandling.
	Detekterbar	Ikke-detekterbar	

Regler for seponering: Hepatitt C-virus ribonukleinsyre (HCV-RNA)-verdier ≥100 IE/ml ved uke 12: Avslutt trippelbehandlingen. Bekreftet detekterbar HCV-RNA ved uke 24: Avslutt trippelbehandlingen. *Cirrhotiske pasienter og null-respondere:* Anbefalt behandlingsvarighet er 48 uker: 4 uker standardbehandling + 44 uker trippelbehandling. Etter de første 4 ukene med peginterferon alfa og ribavirin bør trippelbehandlingen ikke være kortere enn 32 uker. Ved bivirkninger (spesielt anemi), kan det vurderes å gi kun peginterferon alfa og ribavirin de siste 12 ukene istedenfor trippelbehandling. Dersom en pasient har en alvorlig bivirkning, bør peginterferon alfa- og/eller ribavirindosen reduseres. Se preparatomtalen for peginterferon alfa og ribavirin for ytterligere informasjon. Det er ikke anbefalt å redusere dosen av Victrelis. Dersom man går glipp av en dose og det er <2 timer til det er tid for neste dose, bør den glemte dosen utelates. Hvis det er ≥2 timer til det er tid for neste dose, bør den glemte dosen tas sammen med mat og deretter fortsettes det normale doseringsregimet. ***Barn:*** Sikkerhet og effekt hos barn <18 år er ikke fastslått. ***Eldre:*** Ikke tilstrekkelig data fra personer ≥65 år, men klinisk erfaring har ikke vist responsforskjeller mellom eldre og yngre pasienter. ***Administrering:*** Tas sammen med mat (fullt eller lett måltid). Administrering uten mat kan føre til effektreduksjon. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Autoimmun hepatitt. Samtidig administrering av legemidler som er sterkt avhengig av CYP 3A4/5 for eliminasjon, og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. F.eks. oralt administrert midazolam og triazolam, bepridil, pimozid, lumefantrin, halofantrin, tyrosinkinasehemmere og sekalealkaloider (ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin). Graviditet. Se preparatomtalen for peginterferon alfa og ribavirin for ytterligere informasjon **Forsiktighetsregler:** *Anemi:* Anemi er rapportert ved standardbehandling før uke 4. Tillegg av Victrelis til standardbehandling er forbundet med en ytterligere reduksjon i Hb-konsentrasjonen på ca. 1 g/dl ved uke 8. Fullstendig blodtelling bør utføres før behandling, i uke 4, uke 8 og deretter når klinisk hensiktsmessig. Dersom Hb er <10 g/dl kan det være hensiktsmessig å igangsette anemibehandling. Se preparatomtalen for ribavirin for informasjon om dosereduksjon og/eller opphold eller seponering av ribavirin. *Nøytropeni:* Trippelbehandlingen resulterer i høyere forekomst av nøytropeni. Frekvensen av alvorlige eller livstruende infeksjoner ser ut til å være høyere hos de som fikk Victrelis. Nøytrofiltallene bør evalueres før behandlingsstart og deretter jevnlig. *Kombinert bruk sammen med peginterferon alfa-2a sammenlignet med alfa-2b:* Kombinasjonen Victrelis og peginterferon alfa-2a og ribavirin er assosiert med høyere forekomst av nøytropeni og infeksjoner enn kombinasjonen Victrelis og peginterferon alfa-2b og ribavirin. Det gjenstår å fastsette den optimale behandlingen av null-responderne. Victrelis må ikke brukes alene pga. den høye sannsynligheten for økt resistens uten anti-HCV-kombinasjonsbehandling. Det er ukjent hvilken effekt behandling med Victrelis vil ha på aktiviteten til senere administrerte HCV-proteasehemmere, inkl. gjenopptatt behandling med Victrelis. Sikkerhet og effekt av Victrelis alene eller i kombinasjon med standardbehandling til behandling av kronisk hepatitt C genotype 1-infeksjon, er ikke fastslått hos pasienter med samtidig hiv-infeksjon eller hepatitt B-virus (HBV)-infeksjon og HCV, hos pasienter som har gjennomgått transplantasjon av lever eller andre organer, eller hos pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling med Victrelis eller andre HCV-proteasehemmere. Sikkerhet og effekt av Victrelis alene eller sammen med peginterferon alfa og ribavirin til behandling av andre kronisk hepatitt C-genotyper enn genotype 1 er ikke fastslått. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med risiko for forlenget QT-intervall (medfødt forlenget QT-intervall, hypokalemi). Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Behandling med Victrelis i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin kan påvirke noen pasienters evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er rapportert tretthet, svimmelhet, synkope, blodtrykkssvingninger og tåkesyn. **Interaksjoner:** Legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP 3A4/5 kan få forlenget terapeutisk effekt eller økning i bivirkninger. Boceprevir er et P-gp og brystkreft-resistent protein (BCRP)-substrat in vitro. Inhibitorer av disse transportproteinene kan potensielt øke boceprevirkonsentrasjonen. Den kliniske betydningen av disse interaksjonene er ukjent. Metaboliseres delvis av CYP 3A4/5. Samtidig administrering med CYP 3A4/5-induktorer eller -hemmere kan øke eller redusere eksponering for Victrelis. Samtidig bruk av potente CYP 3A4-induktorer (rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) anbefales ikke. Kan administreres sammen med aldoketoreduktasehemmere. Samtidig bruk med rifampicin eller krampestillende legemidler (som fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av boceprevir signifikant. Kombinasjon med disse legemidlene anbefales derfor ikke. Forsiktighet bør utvises ved bruk av preparater som forlenger QT-intervallet, slik som amiodaron, kinidin, bruk med ketokonazol eller triazolderivater (itrakonazol, posakonazol, vorikonazol). Dosejusteringer er ikke nødvendig for boceprevir eller tenofovir ved samtidig bruk. Plasmakonsentrasjoner av boceprevir ble redusert ved samtidig administrering med efavirenz. Klinisk betydning er ukjent. Teoretisk forventes ikke kombinasjonene boceprevir og hiv-proteasehemmere/ritonavir eller boceprevir og raltegravir å gi klinisk signifikante interaksjoner. Det er imidlertid viktig å følge nøye med der kombinasjonene brukes. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av drospirenon. Alternativ prevensjon bør vurderes. Forsiktighet bør utvises ved predisposisjon for hyperkalemi, og hos pasienter som tar kaliumsparende diuretika. Nøye klinisk overvåking for respiratorisk depresjon og/eller forlenget sedasjon bør utføres ved samtidig administrering med intravenøse benzodiazepiner (alprazolam, midazolam, triazolam). Dosejustering av benzodiazepiner bør vurderes. Terapeutisk legemiddelmonitorering anbefales ved samtidig administrering med CYP 3A4/5-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. tacrolimus, ciklosporin, simvastatin, atorvastatin, metadon). Enkelte pasienter kan ha behov for tilleggstitrering av immunsuppressiver, statiner eller metadon når Victrelisbehandling startes eller avsluttes, for å sikre klinisk effektive blodverdier. **Graviditet/Amming:** *Overgang i placenta:* Kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin er kontraindisert hos gravide. Ingen data på bruk hos gravide. Pasienter som behandles og deres partnere må bruke 2 effektive antikonsepsjonsmetoder. Se preparatomtalene for ribavirin og peginterferon alfa for ytterligere informasjon. *Overgang i morsmelk:* Utskilles i melk hos rotter. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Fordelene av amming for barnet må vurderes opp mot fordelene av behandling for moren, før det besluttes om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Victrelis skal avsluttes/avstås fra. **Bivirkninger:** Hyppigst rapportert er tretthet, anemi, kvalme, hodepine og dysgeusi. Den vanligste årsaken til dosereduksjon er anemi. *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymfe: Anemi, nøytropeni. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast, munntørrhet, dysgeusi. Hud: Alopesi, tørr hud, kløe, utslett. Luftveier: Hoste, dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine. Psykiske: Angst, depresjon, søvnløshet, irritabilitet. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt, vektreduksjon. Øvrige: Asteni, frysninger, tretthet, feber, influensaliknende sykdom. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Leukopeni, trombocytopeni. Endokrine: Struma, hypotyreoidisme. Gastrointestinale: Abdominal smerte, inkl. smerte i øvre abdomen, forstoppelse, gastroøsofageal reflukssykdom, hemoroider, abdominalt ubehag, abdominal utspiling, anorektalt ubehag, aftøs stomatitt, leppebetennelse, dyspepsi, flatulens, glossodyni, sår i munnhulen, oral smerte, stomatitt, tannlidelser. Hjerte/kar: Palpitasjoner, hypotensjon, hypertensjon. Hud: Dermatitt, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesvette, perifere ødemer, psoriasis, erytematøst utslett, flekkete utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, hudskader. Infeksiøse: Bronkitt, cellulitt, herpes simplex, influensa, soppinfeksjon i munnhulen, sinusitt. Kjønnsorganer/bryst: Erektil dysfunksjon. Luftveier: Neseblødning, nesetetthet, smerter i svelget, tette luftveier, tette bihuler, hvesende pust. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerte, smerter i ekstremiteter, muskelspasmer, muskelsvakhet, nakkesmerter. Nevrologiske: Hypoestesi, parestesier, synkope, hukommelsestap, oppmerksomhetsforstyrrelser, hukommelsesforstyrrelser, migrene, parosmi, tremor, vertigo. Nyre/urinveier: Pollakisuri. Psykiske: Følelsesmessig ustabilitet, agitasjon, libidoforstyrrelser, humørforandringer, søvnforstyrrelser. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, hyperglykemi, hypertriglyseridemi, hyperurikemi. Øre: Tinnitus. Øye: Tørre øyne, retinaeksudat, tåkesyn, synsforstyrrelser. Øvrige: Ubehag i brystet, brystsmerter, utilpasshet, følelse av at kroppstemperaturen endres, tørre slimhinner, smerte. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Hemoragisk diatese, lymfadenopati, lymfopeni. Endokrine: Hypertyreoidisme. Gastrointestinale: Smerte i nedre abdomen, gastritt, pankreatitt, anal kløe, kolitt, dysfagi, misfarget avføring, hyppig avføring, blødninger fra tannkjøttet, smerter i tannkjøttet, gingivitt, tungebetennelse, tørre lepper, svelgesmerter, proktalgi, rektal blødning, hypersekresjon av spytt, sensitive tenner, misfarging av tungen, sår på tungen. Hjerte/kar: Takykardi, arytmi, unormal hjertelyd, økt hjerterytme, kardiovaskulære lidelser, dyp venetrombose, rødming, blekhet, perifer kaldhet. Hud: Fotosensibilitetsreaksjon, sår i huden, urticaria. Infeksiøse: Gastroenteritt, pneumoni, stafylokokkinfeksjon, candidiasis, øreinfeksjon, soppinfeksjon i huden, nasofaryngitt, onykomykose, faryngitt, luftveisinfeksjon, rinitt, hudinfeksjon, urinveisinfeksjon. Kjønnsorganer/bryst: Amenoré, menoragi, metroragi. Lever/galle: Hyperbilirubinemi. Luftveier: Smerte i brysthinnen, lungeemboli, tørr hals, dysfoni, økt sekresjon fra øvre luftveier, blæredannelse i svelget. Muskel-skjelettsystemet: Muskel-/skjelettsmerter, inkl. i brystet, artritt, hevelse i ledd. Nevrologiske: Perifer nevropati, kognitiv lidelse, hyperestesi, sovesyke, tap av bevissthet, mentale forstyrrelser, nevralgi, presynkope. Nyre/urinveier: Dysuri, nokturi. Psykiske: Aggresjon, drapstanker, panikkanfall, paranoia, stoffmisbruk, selvmordstanker, unormal oppførsel, sinne, apati, forvirringstilstand, endringer i mental status, rastløshet. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, appetittforstyrrelser, diabetes mellitus, podagra, hyperkalsemi. Øre: Døvhet, øreubehag, nedsatt hørsel. Øye: Retinal iskemi, retinopati, unormal følelse i øyet, konjunktival blødning, konjunktivitt, øyesmerte, øyekløe, øyehevelse, øyelokksødem, økt tåreflom, okular hyperemi, fotofobi. Øvrige: Unormal følelse, svekket helingsevne, ikke-kardiale brystsmerter. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Hemolyse. Gastrointestinale: Nedsatt bukspyttkjertelfunksjon. Hjerte/kar: Akutt hjerteinfarkt, atrieflimmer, sykdom i koronararteriene, perikarditt, hjertesekkeffusjon, venetrombose. Immunsystemet: Sarkoidose, ikke-akutt porfyri. Infeksiøse: Epiglotitt, otitis media, sepsis. Kjønnsorganer/bryst: Aspermatisme. Lever/galle: Kolecystitt. Luftveier: Lungefibrose, ortopné, respirasjonssvikt. Nevrologiske: Cerebral iskemi, enkefalopati. Psykiske: Bipolar lidelse, selvmord, selvmordsforsøk, hørselshallusinasjon, synshallusinasjon, psykiatrisk svekkelse. Svulster/cyster: Neoplasmer i skjoldkjertelen (noduler). Øye: Papillødem. **Overdosering/Forgiftning:** Daglige doser på 3600 mg er tatt av friske frivillige i 5 dager, uten uheldige symptomatiske effekter. *Behandling:* Generelle støttende tiltak, inkl. overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Intet spesifikt antidot. **Egenskaper:** *Klassifisering:* HCV NS3-proteasehemmer. *Virkningsmekanisme:* Bindes til det NS3-proteaseaktive bindingssetet serin (Ser139) og hemmer virusreplikasjon i HCV-infiserte vertsceller. Hos tidligere ubehandlede pasienter og pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling, viser tillegg av boceprevir til peginterferon og ribavirin en signifikant økning i varig virusrespons. *Absorpsjon:* Median T_{max} på 2 timer etter oral administrering. Steady state AUC, C_{max} og C_{min} øker mindre enn doseproporsjonalt og individuell eksponering overlapper betydelig på 800 mg og 1200 mg, noe som tyder på redusert absorpsjon ved høyere doser. Akkumulering er minimal og farmakokinetisk steady state oppnås etter ca. 1 dag ved dosering 3 ganger daglig. Mat øker eksponeringen av boceprevir med opptil 60% ved doser på 800 mg 3 ganger daglig. Biotilgjengeligheten er uavhengig av måltidstypen (f.eks. mye fett/lite fett). *Proteinbinding:* Ca. 75% etter en enkeltdose på 800 mg. *Fordeling:* Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum (Vd/F) ca. 772 liter ved steady state. *Halveringstid:* Gjennomsnittlig plasmahalveringstid ca. 3,4 timer. Gjennomsnittlig total clearance (Cl/F) ca. 161 liter/time. *Metabolisme:* Hovedsakelig i lever. *Utskillelse:* Etter en oral enkeltdose utskilles ca. 79% og 9% hhv. i feces og urin, hvor hhv. ca. 8% og 3% uforandret. **Pakninger og priser:** 336 stk. kr 32868,40**. Sist endret:** 24.08.2011

Folketrygden yter stønad til legemidler ved allmennfarlige smittsomme sykdommer etter §4.

Før forskrivning av Victrelis®, se preparatomtalen

MSD

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, Telefon 32 20 73 00, Faks 32 20 73 10, www.msd.no.

Copyright © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskap av Merck & Co., Inc. All rights reserved.

REFERAT

Tropemedisinsk forum

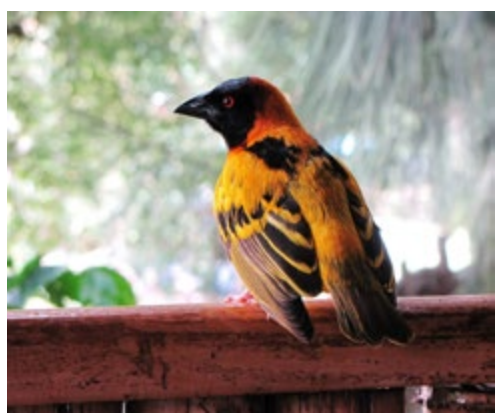
Kompetansesenter for import og tropesykdommer, Ullevål sykehus, arrangerer møter i "Tropemedisinsk forum" fire ganger årlig. Årets første møte ble arrangert 13.3.2012 med om lag 20 interesserte til stede.

Som vanlig var det fire faglige innlegg under møtet.Først oppsummerte Peter M. Jourdan og Ursula Smaaland Goth sine doktorgradssarbeider. Peter M. Jourdan som har Eyrun F. Kjetland som hovedveileder, har studert"Schistosoma haematobium infection in the female genital mucosa", og står i ferd med å innlevere sin avhandling til bedømmelse.

Ursual Småland Goths avhandling om"Innvandreres bruk av fastlegeordningen" er allerede funnet verdig til å forsvares, og vi ser fram til en spennende disputas.

Ingvild Nordøy fra Rikshospitalet presenterte deretter en pasient med lepromatøs lepra med erythema nodosum leprosum.som utviklet hemophagocytisk syndrom, en tilstand som visstnok aldri tidligere er rapportert ved lepra. Til tross for intensiv og omfattende behandling døde pasienten.

Møtet ble avsluttet med et strålende innlegg av Arild Mæland om studieturen til Etiopia som kompetansesenteret arrangerte i februar. Arild er en fantasisk fotograf og flotte bilder av deltakerne, pasienter med ulike tropesykdommer, smilende etiopiere, vakre landskaper og Arild favorittmotiv - fugler, inngikk i foredraget. Pga det siste innlegget bestod serveringen denne gang av etiopisk kaffe og honningkake, bakt av honning fra Mekele i Etiopia.



Flere etiopiske fugler, men denne gang ikke tatt av Arild Mæland som var på reise da vi måtte gå i trykken...

PODOKONIOSE i Etiopia

Av Bjørn Myrvang

Vi som deltok på studieturen som ble arrangert til Etiopia i februar, fikk se mange interessante pasienter på sykehusene vi besøkte. Mange hadde knapt sett pasienter med f.eks lepra og leishmaniasis tidligere. Og jeg var nok den eneste som tidligere hadde sett pasienter med podokoniose, en tilstand som klinisk svært likner lymfatisk filariasis.

Jeg så pasienter med podokoniose da jeg arbeidet Addis Ababa i perioden 1969-73. Men det var før tilstanden hadde fått noe navn. Dr. EW Price som var "Medical director" ved All Africa Leprosy Rehabilitation and Traning Centre" (ALERT), var svært interessert i pasienter fra Sør-Etiopa, som hadde hovne legger og føtter, ofte med sår, hvor han ikke fant holdepunkter for at de hadde lymfatisk filariasis. EW Price publiserte sin første artikkel om tilstanden i 1972 (1), og flere artikler og ei bok om podokoniose fulgte i åra deretter.

Vi dro under studieturen til området hvor sykdommen er utbredt i Etiopa, og vi fikk se flere pasienter i byen Sodo, som er sentrum for utbredelsen og omsorgen for pasienter med podokoniose. Bildene på de neste sidene er av to pasienter med podokoniose. Den ene pasienten (side 29) har øden av foten og utbredte nekrotiske sår i forfoten, mens bildet hos den andre pasienten (side 30) er preget av lymføden av legg og fot og nokså rent sår langs stortåa medialt.

Man har estimert at over en million mennesker i Etiopia har sykdommen, og i Sodo-området viser en fersk undersøkelse at prevalensen av podokoniose er 7.4% (2). Sykdommen har sin årsak i at man går barbeint i jord av vulkansk opprinnelse, særlig rød leirjord, som inneholder silisiumforbindelser. Mikroskopiske silikatpartikler trenger inn i huden og forårsaker en betennelsesreaksjon i lymfeårer som obstrueres. På legger og føtter utvikles lymfødem, hyperkeratoser og fibrose. Hudforandringene kan bli store og utbredte. Sårdannelse med superinfeksjon med bakterier og sopp er vanlig og kan spre seg til dypere lag inkludert fotens knokler. Vond lukt fra infeksjoner gjør at sykdommen er sosialt stigmatiserende.

Podokoniose er helt klart assosiert med fattigdom, og kan forebygges i endemiske områder ved bruk av sko og ved god fothygiene. Ved lette tilfeller kan disse tiltak også føre til helbredelse. Behandlingen retter seg ellers mot infeksjoner og sår og følger generelle prinsipper for behandling av sekundært lymfødem. Kirurgisk debridement av utvekstene kan bli aktuelt.

EW Price antok allerede i 1972 at en genetisk faktor kunne spille rolle for hvor vidt man utviklet podokoniose ved elephantiasis, som ikke skyldtes filaria (2), og i en nylig publisert artikkel i New England Journal of Medicine (3) har man funnet at disposisjonen for

å utvikle sykdommen er assosiert med genetiske varianter i HLA-loci. I artikkelen framkastes ideen om at podokoniose kan være en T-cellemediert betennelsessykdom, noe som kan ha behandlingsmessige konsekvenser. Podokoniose og lymfatisk filariais er også tema for en leder av David H. Molyneux i samme nummer av New England Journal of Medicine (4).

Foto: Vigdis H. Myrvang

Litteratur

1.Price EW. A possible genetic factor in non-filarial elephantiasis of the lower legs. Ethiop Med J 1972;10:87-93.

2. Geshere OG, Ayele FT & Petros B. Parasitological, serological and clinical evidence for high prevalence of podoconiosis (non-filarial elephatiais) in Midakegn district, central Ethiopia. Trop nMed Int Health. 10.1111/j.1365-3156.2012.02978.x. (Epub ahead of print).

3. Ayele FT, Adeyemo A, Finan C. et al. HLA Class II Locus and susceptibility to Podoconiosis. N Engl J Med 2012;366:1200-8.

4. Molyneux DH. Tropical Lymphedemas – Control and Prevetion. N Engl J Med 2012;366:1169-71.

Dette må være første nummer i historien uten reisereferat fra kongresser. Har det en bestemt årsak; reiser ikke kolleger lenger eller finner man ikke bryet verd å dele med de (etterhvert flere) som ikke *før* reist? Skjerpings...

Foto: Vigdis H. Myrvang

HUSK!

Høringsfrist for **Nasjonale retningslinjer for bruk av antibiotika i sykehus: 14. mai**

Høringsversjonen finner du som Web-verson på

www.antibiotikabruk.info

Innspill sendes på E-post til Helsedirektoratet, se anvisning på deres Web-side (www.helsedirektoratet.no) under fanen: Om oss/Høyringar

SVAR PÅ FOTOGÅTEN

fra side 13.

Mannen med stetoskopet var

Johannes Heimbeck

som sammen med Olaf Scheel, som var avbildet i forrige nummer av *pest*-POSTEN, gjorde pionerarbeid med BCG-vaksinen i 1920-30-åra.

En meget leseverdig artikkel av Kjell Bjartveit om begge og deres pionerinnsats finner du i Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1076-81.

Sykehuset Innlandet HF

Invitasjon ▸ Konferanse

Vårmøte 2012

Medisinsk mikrobiologi og infeksjonsmedisin

Radisson Blu Lillehammer Hotell ▸ 5.–6. juni

PRAKTISKE OPPLYSNINGER

Sted
Radisson Blu Lillehammer Hotell
Turisthotelveien 6, 2609 Lillehammer
Telefon: 61 28 60 00
www.radissonblu.no/hotell-lillehammer

Målgruppe
Medlemmer i NFMM og NFIM. Overleger og leger i spesialisering i medisinsk mikrobiologi. Overleger og leger i spesialisering i infeksjonsmedisin.

Priser
Deltagelse vårmøte: **kr. 2.000,-**

Overnatting:

Helpensjon per døgn: **kr. 1.985,-**
Prisen inkluderer:
- Enkeltrom m/frokost
- Dagpakke begge dager
- Festmiddag 5. juni

Tilknytningsdøgn (ekstra overnatting):
Enkeltrom m/frokost, per døgn: **kr 995,-**
Dobbeltrom m/frokost, per døgn: **kr 1.195,-**

Uten overnatting (dagdeltagere):
Dagpakke per møtedag: **kr 430,-**
3-retters festmiddag: **kr 595,-**

Påmelding og betalingsinformasjon
- Påmeldingen gjøres elektronisk på: sykehuset-innlandet.no/Mikro2012
- Påmeldingen er bindende. Faktura blir sendt ut når påmeldingsfristen er ute.
- Overnatting og pensjon gjøres opp direkte med hotellet.

Påmeldingsfrist: 21. mai 2012

Mer informasjon
Spørsmål vedrørende konferansen kan rettes til:
- carola.grub@sykehuset-innlandet.no
  Mobil 909 62 530

Arrangør
Avdeling for medisinsk mikrobiologi, Sykehuset Innlandet, for Norsk forening for medisinsk mikrobiologi.

Godkjenninger
Søkes godkjent som tellende timer hos Dnlf for legers videre- og etterutdanning.

Posterpresentasjon
Frist for innsending av abstracts til poster er 19. mai 2012. Sendes til:
- aase.ryager@sykehuset-innlandet.no

PROGRAM TIRSDAG 5. JUNI

09.00–10.00 Registrering

10.00–10.05 **Velkommen til Vårmøtet 2012**

F. tularensis

10.05–10.30 **Klinikk ved F. tularensis infeksjon**
- *Seksjonoverlege Ivar Jo Hagen, Medisinsk avdeling, SI Lillehammer*

10.30–11.15 **F. tularensis**
- *Anders Johansson, MD, PhD, Dept. Clinical Microbiology and Dept. Hospital Infection Control, Umeå University Hospital, Sweden*

11.15–11.30 Pause

11.30–11.50 **Mikrobiologisk diagnostikk av harepest og epidemiologi i Norge i 2011**
- *Overlege Kjersti Wik Larssen, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St.Olavs Hospital, Trondheim*

Hepatitt C

11.50–12.20 **HCV-behandling som smitteforebygging**
- *Overlege Olav Dalgaard, Avdelingen for infeksjonsmedisin, Akershus universitetssykehus*

12.20–13.20 Lunsj

13.20–14.00 **HCV-behandling anno 2012**
- *Overlege Olav Dalgaard, Avdelingen for infeksjonsmedisin, Akershus universitetssykehus*

Laboratoriesmitte og sikkerhet

14.00–14.45 **Laboratoriesmitte- og sikkerhet**
- *Overlege Per Sandven, Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi, Divisjon for smittevern, Nasjonalt folkehelseinstitutt*

14.45–15.05 Kaffe

15.05–15.50 **Posteksposisjonell profylakse**
- *Overlege Arne Broch Brantsæter, Infeksjonsmedisinsk avdeling og Nasjonalt kompetansesenter for NBC-medisin, Medisinsk klinikk, Oslo universitetssykehus HF*

16.30–17.15 **Årsmøter NFMM og NFIM**

18.30–19.30 **Omvisning Lillehammer kunstmuseum** m/aperitiff
- *Sommerutstilling: Christian Krohgs SENE KUNST*

20.00 **Festmiddag med prisutdeling**

Det tas forbehold om endringer i programmet.

PROGRAM ONSDAG 6. JUNI

08.30–09.00 **Legeforeningens ærespris for infeksjonsmedisin og medisinsk mikrobiologi**

Hantavirusinfeksjoner

09.00–09.20 **Klinikk ved Puumala virusinfeksjon**
- *Seksjonsoverlege Kolbjørn Høgåsen, medisinsk avdeling, nefrologisk seksjon, SI Lillehammer*

09.20–10.05 **Hantavirus**
- *Marika Hjertqvist, Epidemiolog, Smittsskyddsinstitutet, Enheten för epidemiologi och utvärdering, Sverige*

10.05–10.20 Pause

Antibiotika i sykehus: Nytt nasjonalt kompetansesenter og nye retningslinjer

10.20–10.35 **Antibiotikaintervensjon**
- *Seksjonsoverlege Even Reinertsen, medisinsk avdeling, SI Gjøvik*

10.35–11.20 **Nytt kompetansesenter**
- *Overlege Per Espen Akselsen, Nasjonalt kompetansesenter for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten, Haukeland universitetssjukehus*

11.20–12.00 **Ny antibiotikaveileder**
- *Overlege Jon Birger Haug, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus*

12.00–12.30 **IT-løsninger for bruk av veileder og retningslinjer**
- *Forsker Linn Brandt, SI Gjøvik*

12.30–13.30 Lunsj

Nytt om HIV

13.20–13.50 **Nytt norsk HIV-register**
- *Overlege Bente Bergersen, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus*

13.50–14.10 **HIV-behandling som forebygging: Nye retningslinjer**
- *Overlege Bente Bergersen, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus*

14.10–14.35 Pause

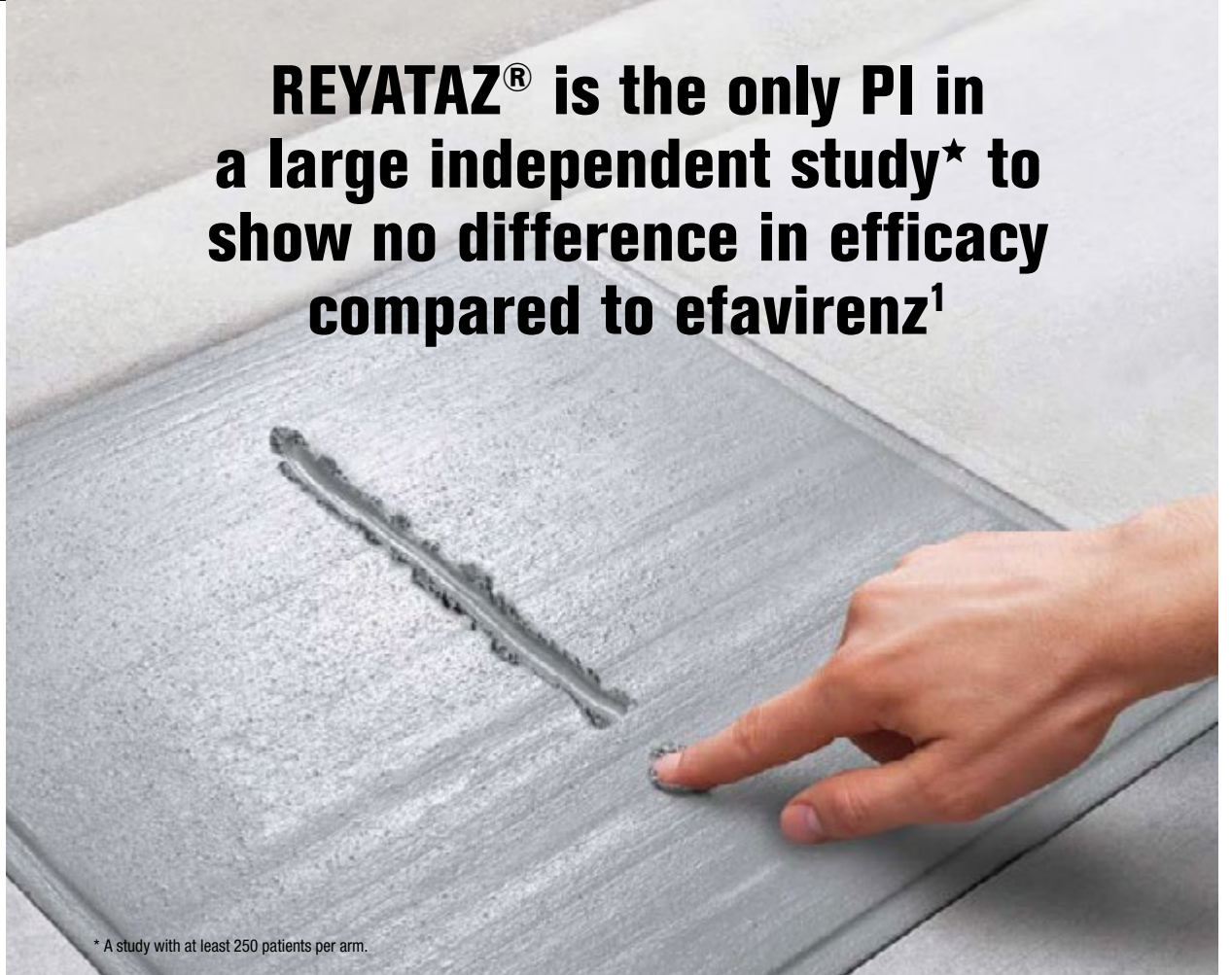
Ernæring og infeksjoner

14.35–14.50 **Vitamin D og infeksjoner**
- *Overlege Carola Grub, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, SI HF*

14.50–15.25 **Sink og infeksjoner**
- *Forsker Tor Strand, MD, PhD, Divisjon medisinsk service, Sykehuset Innlandet*

Vel hjem!

REYATAZ® is the only PI in a large independent study* to show no difference in efficacy compared to efavirenz[1]



* A study with at least 250 patients per arm.

Reference:
1. Daar ES et al."Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of three drug regimen for initial treatment of HIV-1: A randomized trial" Ann Intern Med 2011.

Reyataz® (atazanavir): Se felleskatalogtekst.

Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb, Postboks 244, 1301 Sandvika
Karenslyst allé 8 b, 0278 Oslo, www.b-ms.no

Reyataz Bristol-Myers Squibb

Proteasehemmer.

ATC-nr.: J05A E08

KAPSLER, harde 150 mg, 200 mg og 300 mg: Hver kapsel inneh.: Atazanavirsulfat tilsv. atazanavir 150 mg, resp. 200 mg og 300 mg, laktose, 82,18 mg, resp. 109,57 mg og 164,36 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin (E 132), titandioksid (E 171). **Indikasjoner**: Behandling av hiv-1-infiserte voksne og pediatriske pasienter fra 6 år og eldre, gitt sammen med lavdose ritonavir og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. **Dosering**: Behandlingen bør startes av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon. Voksne: Anbefalt dose er 300 mg 1 gang daglig i kombinasjon med ritonavir 100 mg 1 gang daglig. Hvis atazanavir med ritonavir administreres sammen med didanosin, anbefales det å ta didanosin på fastende mage, 2 timer etter atazanavir med ritonavir. Pediatriske pasienter (6-<18 år): Dosen er basert på kroppsvekt, som vist i tabell, og skal ikke overskride den anbefalte dosen til voksne.

Kroppsvekt (kg)	Atazanavirdose	Ritonavirdose[1]
15-<20	150 mg	100 mg[2]
20-<40	200 mg	100 mg
≥40	300 mg	100 mg

[1]*Ritonavir kapsler, tabletter eller mikstur.*

[2]*Ritonavir mikstur (80-100 mg) kan brukes til pediatriske pasienter fra 15-<20 kg når de ikke kan svelge kapsler/tabletter.*

Anbefales ikke til pediatriske pasienter <15 kg. Pediatriske pasienter (<6 år): Ikke anbefalt. Nedsatt leverfunksjon: Bør brukes med forsiktighet ved mild leversvikt. Administrering: Kapslene svelges hele og tas sammen med mat. **Kontraindikasjoner**: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Moderat til alvorlig leversvikt. Samtidig bruk av azatanavir/lavdose ritonavir med rifampicin. PDE5-hemmeren sildenafil er kontraindisert når den brukes kun til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH). Samtidig bruk av CYP 3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, oralt midazolam, ergotalkaloider) og prikkperikumpreparater. **Forsiktighetsregler**: Forholdsregler må benyttes for ikke å smitte andre med hiv gjennom blod eller seksuell kontakt. Samtidig administrering med ritonavir ved doser på >100 mg 1 gang pr. dag er ikke klinisk evaluert. Bruk av høyere doser ritonavir kan endre sikkerhetsprofilen av atazanavir (bivirkninger på hjertet, hyperbilirubinemi) og anbefales derfor ikke. Bare når atazanavir og ritonavir er administrert samtidig med efavirenz kan en doseøkning av ritonavir til 200 mg 1 gang daglig vurderes, men nøye klinisk overvåkning må tilsikres. Nedsatt leverfunksjon: Bør brukes med forsiktighet ved mildt nedsatt leverfunksjon. Skal ikke brukes ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon, deriblant kronisk aktiv hepatitt, har større hyppighet av unormale leverfunksjoner under antiretroviral kombinasjonsbehandling og skal overvåkes iht. vanlig praksis. Ved tegn på forverring av leversykdom, må avbrudd eller seponering av behandlingen vurderes. Nedsatt nyrefunksjon: Atazanavir med ritonavir anbefales ikke ved hemodialyse. Overledningsproblemer: Preparatet bør brukes med forsiktighet ved overledningsproblemer (2. grads eller høyere AV-blokk eller kompleks grenblokk), og bare hvis fordelene er større enn risikoen. Spesiell forsiktighet må utvises når atazanavir forskrives sammen med legemidler som har potensiale til å forlenge QT-intervallet og/eller hos pasienter med tidligere eksisterende risikofaktorer (bradykardi, medfødt QT-forlengelse, elektrolyttforstyrrelser). Økt blødningstendens: Hos pasienter med hemofili A og B er det rapportert om økt blødningstendens med spontane hudhematomer og leddblødninger ved behandling med proteasehemmere. Pasienter med hemofili bør derfor gjøres oppmerksomme på muligheten for økt blødningstendens. Metabolske forstyrrelser: Kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler er forbundet med lipodystrofi hos hiv-pasienter. Kliniske tegn på lipodystrofi bør vurderes. Kombinasjonsbehandling med antiretroviral terapi (CART) er assosiert med dyslipidemi. Det bør tas hensyn til målinger av fastende serumlipider og blodglukose. Hyperglykemi: Ny forekomst av diabetes mellitus, hyperglykemi og forverring av eksisterende diabetes mellitus er rapportert ved bruk av proteasehemmere. Hyperbilirubinemi: Reversible økninger i indirekte (ukonjugert) bilirubin forbundet med hemming av UDP-glukoronyltransferase (UGT) kan forekomme. Økning i hepatiske transaminaser som forekommer med økning i bilirubin hos pasienter som får atazanavir bør evalueres for alternative etiologier. Annen antiretroviral behandling enn atazanavir bør ev. vurderes dersom gulsott eller skleral ikterus er uakseptabelt. Dosereduksjon av atazanavir anbefales ikke da det kan resultere i tap av terapeutisk effekt og utvikling av resistens. Nefrolitiasis: Nefrolitiasis er rapportert. Hvis det oppstår tegn eller symptomer må det vurderes å midlertidig avbryte eller seponere behandlingen. Immunt reaktiveringssyndrom: Inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener kan oppstå hos hiv-infiserte med alvorlig immunsvikt ved behandlingsstart, og medføre alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer, spesielt de første ukene eller månedene etter behandlingsstart. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes, og om nødvendig behandles. Osteonekrose: Osteonekrose er rapportert i særlig grad ved fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer. Kapslene inneholder laktose og skal ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Preparatet må brukes med forsiktighet, og kun hvis fordelen er større enn risikoen, hos pediatriske pasienter med tidligere ledningsforstyrrelser (≥2. grad atrioventrikulær- eller kompleks grenblokk). Basert på tilstedeværelsen av kliniske funn (f.eks. bradykardi) anbefales overvåkning av hjertet. **Interaksjoner**: Samtidig administrering av andre proteasehemmere anbefales ikke. Samtidig administrering med indinavir anbefales ikke da indinavir er forbundet med indirekte ukonjugert hyperbilirubinemi pga. hemming av UGT. Atazanavirkonsentrasjonen reduseres ved samtidig bruk med tenofovir. Tenofovirkonsentrasjonen øker ved samtidig bruk med atazanavir og ritonavir. Pasienter skal monitoreres nøye for tenofovirassosierte bivirkninger, inkl. renale sykdommer. Samtidig administrering av nevirapin eller efavirenz anbefales ikke. Hvis samtidig administrering av et NNRTI er nødvendig, kan en vurdere å øke både atazanavir og ritonavirdosene til hhv. 400 mg og 200 mg, i kombinasjon med tett klinisk monitorering. Dosjusteringer er ikke nødvendig for raltegravir. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av klaritromycin, ketokonazol og itrakonazol. Høye doser av ketokonazol og itrakonazol anbefales ikke. Samtidig administrering av vorikonazol anbefales ikke med mindre en nytte-risikovurdering rettferdiggjør bruk. Pasienter bør monitoreres nøye for bivirkninger og/eller tap av effekt. Anbefalt dose av rifabutin er 150 mg 3 ganger/uke når det gis samtidig med atazanavir/ritonavir. Økt overvåkning må tilsikres, og dosereduksjon av rifabutin til 150 mg 2 ganger/uke er anbefalt til pasienter som ikke tolererer dosen. Rifampicin og atazanavir/lavdose ritonavir er kontraindisert. Samtidig administrering med tenofovir og H2-reseptorantagonist anbefales ikke. Dersom kombinasjonen ikke kan unngås, er det nødvendig med nøye monitorering. Ved samtidig administrering med H2-reseptorantagonist til pasienter som ikke tar tenofovir, skal en dose tilsv. famotidin 20 mg 2 ganger daglig ikke overskrides. Ved behov for høyere dose kan økning av atazanavirdose til 400 mg i kombinasjon med ritonavir 100 mg vurderes. Samtidig administrering med protonpumpehemmere anbefales ikke. Dersom kombinasjonen ikke kan unngås, er det nødvendig med nøye monitorering og økt atazanavirdose til 400 mg i kombinasjon med ritonavir 100 mg. Dosen av protonpumpehemmere bør ikke overskride dose tilsv. omeprazol 20 mg. Atazanavir med ritonavir skal administreres 2 timer før eller 1 time etter antacida eller bufrede legemidler. Samtidig bruk med alfuzosin gir potensiale for økte alfuzosinkonsentrasjoner som kan føre til hypotensjon, og er derfor kontraindisert. Samtidig administrering med warfarin kan potensielt føre til en reduksjon eller, mer uvanlig, en økning i INR. Det anbefales å overvåke INR nøye, spesielt når behandlingen startes. Atazanavir hemmer UGT og kan interferere med metabolismen av irinotekans metabolisme, noe som kan gi økt irinotekantoksisitet. Pasientene må monitoreres nøye mht. bivirkninger relatert til irinotekan. Plasmakonsentrasjonen av immunsuppressiver (ciklosporin, takrolimus, sirolimus) kan øke ved samtidig bruk av atazanavir/ritonavir. Hyppigere konsentrasjonsovervåkning av immunsuppressiver anbefales inntil plasmanivåene er stabilisert. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av antiarytmika, og overvåkning av terapeutisk konsentrasjon anbefales om mulig. Det anbefales at startdosen med diltiazem reduseres med 50%, med påfølgende titrering etter behov og EKG-overvåkning. Forsiktighet utvises ved samtidig administrering av verapamil. Samtidig bruk av atazanavir/ritonavir og flutikason kan gi betydelig økt plasmakonsentrasjon av flutikason, mens kroppens eget kortisolnivå kan reduseres med opptil 90%. Systemiske kortikosteroideffekter, inkl. Cushings syndrom og binyresuppresjon, er sett hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt flutikason. Dette kan også forekomme for andre kortikosteroider (f.eks. budesonid) som metaboliseres via CYP 3A-systemet. Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir og denne typen glukokortikoider anbefales derfor ikke, så sant ikke behandlingens nytte står i rimelig forhold til risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider. En dosereduksjon av glukokortikoidet bør overveies, sammen med nøye overvåkning av lokale og systemiske effekter, eller bytte til et glukokortikoid som ikke er substrat for CYP 3A4 (f.eks. beklometason). Dersom kortikosteroider skal seponeres, må dosen reduseres gradvis over lengre tid. Samtidig bruk av sildenafil, tadalafil, vardenafil kan medføre økt konsentrasjon av PDE5-hemmeren, og økning i PDE5-assosierte bivirkninger som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme. Ved samtidig administrering av et oralt antikonsepsjonsmiddel anbefales det at antikonsepsjonsmidlet inneholder minst 30 µg etinyløstradiol og at pasienten minnes på nøyaktig etterlevelse av dette doseringsregimet for antikonsepsjon. Samtidig bruk med andre hormonelle antikonsepsjonsmidler eller orale antikonsepsjonsmidler som inneholder andre progestogener enn norgestimat er ikke undersøkt og bør unngås. Alternative sikre prevensjonsmetoder anbefales. Samtidig administrering av simvastatin eller lovastatin med atazanavir/ritonavir anbefales ikke, og forsiktighet må utvises med atorvastatin, pga. større risiko for myopati, inkl. rabdomyolyse. Bruk av andre HMG-CoA-reduktasehemmere som ikke metaboliseres via CYP 3A4, som pravastatin eller fluvastatin, anbefales. Samtidig administrering av buprenorfin krever klinisk overvåkning mht. sedasjon og kognitive effekter. Samtidig administrering med salmeterol kan føre til økte konsentrasjoner av salmeterol, og en økning i salmeterolassosierte bivirkninger, og er ikke anbefalt. En dosereduksjon av buprenorfin kan vurderes. Det er ikke nødvendig med dosjustering ved samtidig administrering av metadon. Samtidig administrering av sildenafil kan føre til økte konsentrasjoner av PDE5-hemmeren, og en økning i PDE5-hemmerassosierte bivirkninger. En sikker og effektiv dose i kombinasjon med atazanavir/ritonavir er ikke fastslått for sildenafil når den brukes til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon. Sildenafil er kontraindisert, når den brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon. Midazolam og triazolam metaboliseres i høy grad via CYP 3A4. Atazanavir/ritonavir skal ikke administreres samtidig med triazolam eller oralt administrert midazolam, og forsiktighet bør utvises når atazanavir/ritonavir administreres samtidig med parenteralt administrert midazolam. Dersom atazanavir administreres samtidig med parenteralt administrert midazolam, skal dette gjøres på en intensivavdeling eller tilsvarende for å sikre nøye klinisk overvåkning og riktig medisinsk behandling mht. respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes. **Graviditet/Amming:** Overgang i placenta: Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon ved bruk hos gravide. Skal bare brukes under graviditet hvis klinisk fordel kan forsvare potensiell risiko. Ekstra overvåkning og alternativ behandling til atazanavir bør overveies i perinatalperioden. Overgang i morsmelk: Ukjent. For å unngå hiv-overføring, bør hiv-smittede ikke under noen omstendighet amme. **Bivirkninger:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Oppkast, diaré, abdominalsmerter, kvalme, dyspepsi. Hud: Utslett. Lever/galle: Gulsott. Nevrologiske: Hodepine. Øye: Okulær ikterus. Øvrige: Lipodystrofisyndrom, tretthet. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Pankreatitt, gastritt, abdominal distensjon, aftøs stomatitt, flatulens, munntørrhet. Hjerte/kar: Hypertensjon. Hud: Urticaria, alopesi, pruritus. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Kjønnsorganer/bryst: Gynekomasti. Lever/galle: Hepatitt. Luftveier: Dyspnè. Muskel-skjelettsystemet: Muskelatrofi, artralgi, myalgi. Nevrologiske: Perifer nevropati, synkope, amnesi, svimmelhet, søvnighet, dysgeusi. Nyre/urinveier: Nefrolitiasis, hematuri, proteinuri, pollakisuri. Psykiske: Depresjon, desorientering, angst, insomni, søvnforstyrrelser, unormale drømmer. Stoffskifte/ernæring: Vekttap, vektøkning, anoreksi, økt appetitt. Øvrige: Brystsmerter, sykdomsfølelse, feber, asteni. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Hjerte/kar: Ødem, palpitasjon. Hud: Vesikulobulløst utslett, eksem, vasodilatasjon. Lever/galle: Hepatosplenomegali. Muskel-skjelettsystemet: Myopati. Nyre/urinveier: Nyresmerter. Øvrige: Forstyrrelser i gangleget. Tilfeller av «torsades de pointes», QTC-forlengelse, diabetes mellitus, hyperglykemi og forstyrrelser i galleblære inkl. kolelitiasis, kolecystitt og kolestase er rapportert. Tilfeller av osteonekrose er rapportert. Undersøkelser: Forhøyet total bilirubin, forhøyet kreatinkinase, forhøyet ALAT/SGPT, forhøyet ASAT/SGOT, lave verdier av nøytrofiler, forhøyet lipase. Pediatrisk populasjon: Sammenlignbart med det som er sett hos voksne. Asymptomatisk 1. grad (23%) og 2. grad (1%) atrioventrikulærblokk er rapportert. Økning i total bilirubin oppstod hos 45% av pasientene. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Erfaring med akutt overdosering hos mennesker er begrenset. Enkeltdoser på opptil 1200 mg er tatt av friske, uten symptomatisk negativ effekt. Høye doser kan gi gulsott (uten samtidig endring i leverfunksjonsprøver) eller forlenget PR-intervall. Behandling: Støttetiltak som overvåkning av vitale tegn, EKG og observasjon av pasientens kliniske tilstand. Uabsorbert atazanavir kan fjernes med emese, mageskylling eller administrering av aktivt kull. Dialyse har sannsynligvis liten effekt. Intet spesifikt antidot. Se Giftinformasjonens anbefalinger J05A E08. **Egenskaper:** Klassifisering: Proteasehemmer. Virkningsmekanisme: Selektiv hemmer av Gag-Pol-proteiner i virusinfiserte celler. Dette fører til at dannelsen av modne viruspartikler og infisering av andre celler forhindres. Absorpsjon: 2,5 timer etter administrering av 300 mg atazanavir og 100 mg ritonavir, tatt sammen med mat, er Cmax for atazanavir ca. 4466 ng/ml og AUC ca. 44185 ng/ml/time. Absorpsjonen kan reduseres dersom pH i magesekken øker, uavhengig av årsaken til pH-økningen. Proteinbinding: Ca. 86%. Halveringstid: Ca. 12 timer. Metabolisme: Hovedsakelig via CYP 3A4 til oksygenerte metabolitter. Utskillelse: Ca. 79% via feces, ca. 13% via urin. **Pakninger og priser: 1**50 mg: 60 stk. (boks) kr 3986,70. 200 mg: 60 stk. (boks) kr 3986,70. 300 mg: 30 stk. (boks) kr 3977,00. **Sist endret:** 26.07.2011

(priser oppdateres hver 14. dag, ev. refusjon hver måned)

Prezista® anbefales i EACS guidelines for voksne behandlingsnaive pasienter[1]

- **Prezista®/r (800 mg/100 mg)** enkel dosering for voksne behandlingsnaive pasienter[2,3]

Referanser: 1) www.europeanaidsclinicalsociety.org **2)** Parienti J-J et al. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. Clin Infec Dis 48, 484-88, 2009. **3)** www.felleskatalogen.no

Tibotec – a division of Janssen-Cilag AS, Postboks 144, NO-1325 LYSAKER, NORGE. www.tibotec-no.com

tibotec
JANSSEN-CILAG

PREZISTA®
(darunavir)

PREZISTA® <Janssen-Cilag>
Proteasehemmer ATC-nr.: J05A E10

TABLETTER, filmdrasjerte 300 mg, 400 mg og 600 mg: *Hver tablett inneh.:* Darunavir (som etanolat) 300 mg, resp. 400 mg og 600 mg. *Fargestoff:* Paraoransje FCF (E 110), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: *300 mg og 600 mg:* Darunavir administrert samtidig med en lav dose ritonavir, er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av humant immunsviktvirus (hiv-1)-infeksjon hos voksne som har fått antiretroviral behandling (ART) tidligere, inkl. også kraftig forbehandlede pasienter, samt til behandling av hiv-1-infeksjon hos barn og unge >6 år som har kroppsvekt på ≥20 kg og har fått ART tidligere. Når det vurderes å sette i gang behandling med darunavir og en lav dose ritonavir, bør den enkelte pasients tidligere behandlingsregimer og mutasjonsmønstre assosiert med ulike midler nøye utredes på forhånd. Genotype- eller fenotypetesting (om tilgjengelig), samt behandlingshistorikk bør være retteldende for bruk av darunavir. *400 mg:* Darunavir administrert samtidig med lav dose ritonavir, er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av humant immunsviktvirus (hiv-1)-infeksjon hos voksne som er naive for antiretroviral behandling (ART).

Dosering: Behandling bør igangsettes av en lege med erfaring innen behandling av hiv-infeksjon. Darunavir må alltid gis oralt sammen med en lav dose ritonavir, som er en farmakokinetisk forsterker. Preparatomtalen for ritonavir må leses før behandlingen igangsettes. Darunavir skal tas i forbindelse med måltid. Type mat påvirker ikke darunavireksponeringen. Etter påbegynt behandling skal pasienten informeres om ikke å endre eller avbryte behandlingen uten instruksjoner fra legen. **Voksne:** *ART-naive:* Anbefalt dose darunavir er 800 mg én gang daglig sammen med ritonavir 100 mg én gang daglig. *ART-erfarne:* Anbefalt dose darunavir er 600 mg 2 ganger daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg 2 ganger daglig. ***Barn og ungdom:*** *ART-erfarne barn (6–17 år og med kroppsvekt på ≥20 kg):*

Kroppsvekt	Anbefalt dose
≥20 kg–<30 kg	375 mg darunavir/50 mg ritonavir b.i.d.
≥30 kg–<40 kg	450 mg darunavir/60 mg ritonavir b.i.d.
≥40 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir b.i.d.

Tabletter 75 mg og 150 mg markedsføres ikke i Norge. Dosering til barn skal ikke være høyere enn den anbefalte dosen for voksne (600 mg/100 mg). *ART-erfarne barn <6 år eller med kroppsvekt <20 kg og ART-naive barn:* Det foreligger ikke tilstrekkelige data for denne gruppen. Darunavir er derfor ikke anbefalt. ***Eldre:*** Begrenset informasjon er tilgjengelig og darunavir skal brukes med forsiktighet. *Nedsatt leverfunksjon:* Darunavir metaboliseres i leveren. Ingen dosejustering anbefales ved mild («Child-Pugh» klasse A) eller moderat («Child-Pugh» klasse B) nedsatt leverfunksjon. Bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Det finnes ikke farmakokinetiske data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Alvorlig nedsatt leverfunksjon kan føre til økt eksponering av darunavir og økt bivirkningsfrekvens. Darunavir må derfor ikke brukes ved alvorlig nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» klasse C). *Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig. *Utelatt/glemt dose:* Dersom en glemt dose 600/100 mg darunavir/ritonavir oppdages innen 6 timer etter vanlig doseringstidspunkt eller en glemt dose 800/100 mg darunavir/ritonavir oppdages innen 12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasienten instrueres om å ta den foreskrevne dosen sammen med mat så snart som mulig. Hvis dette oppdages senere enn 6 timer/12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør den glemte dosen ikke tas, og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet. Denne rettledningen er basert på darunavirs halveringstid i nærvær av ritonavir (15 timer) og det anbefalte doseringsintervallet på ca. 12 timer eller 24 timer.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Alvorlig («Child-Pugh» klasse C) nedsatt leverfunksjon. Må ikke brukes sammen med rifampicin. Kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir må ikke brukes sammen med darunavir, da samtidig bruk gir betydelig lavere konsentrasjon av darunavir og signifikant redusert terapeutisk effekt. Naturlegemidler som inneholder johannesurt (Hypericum perforatum) må ikke brukes samtidig med darunavir, grunnet risiko for redusert plasmakonsentrasjon og mindre klinisk effekt av darunavir. Darunavir/ritonavir skal ikke tas sammen med aktive substanser som er sterkt avhengige av CYP 3A for clearance og som er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser ved økte plasmakonsentrasjoner. Disse aktive substansene inkl. f.eks. antiarytmika (amiodaron, bepridil, kinidin, systemisk lidokain), antihistaminer (astemizol, terfenadin), ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin), gastrointestinale motilitetsmidler (cisaprid), nevroleptika (pimozid, sertindol), sedativa/hypnotika (triazolam, midazolam administrert oralt) og HMG-CoA-reduktasehemmere (simvastatin og lovastatin).

Forsiktighetsregler: Pasienten bør informeres om at tilgjengelig antiretroviral behandling ikke kurerer hiv, og at overføring av hiv til andre gjennom blodsmitte eller seksuell kontakt ikke hindres. Egnede forholdsregler må derfor fortsatt tas. Darunavir bør bare gis i kombinasjon med en lav dose ritonavir som en farmakokinetisk forsterker. Økning av ritonavirdosen ut over den anbefalte, påvirker ikke darunavirkonsentrasjonen nevneverdig og anbefales ikke. Darunavir anbefales ikke til barn <6 år eller med kroppsvekt <20 kg. Pga. begrenset erfaring hos pasienter ≥65 år, bør en være forsiktig med å bruke darunavir hos eldre. Økt forekomst av nedsatt leverfunksjon og annen samtidig sykdom og behandling hos denne aldersgruppen bør tas i betraktning. Darunavir binder seg hovedsakelig til surt α-1-syre-glykoprotein. Denne proteinbindingen er konsentrasjonsavhengig. Darunavir kan derfor muligens fortrenge legemidler som er sterkt bundet til surt α-1-syre-glykoprotein. Alvorlig utslett som kan være fulgt av feber og/eller forhøyning av transaminaser er rapportert. Erythema multiforme og Stevens-Johnsons syndrom er rapportert, og behandlingen bør avsluttes hvis slike tilstander utvikler seg. Darunavir inneholder en sulfonamid-del, og bør brukes med forsiktighet ved kjent sulfonamidallergi. Behandlingen bør avsluttes hvis alvorlig utslett utvikler seg. *Nedsatt leverfunksjon:* Bør brukes med forsiktighet ved mild eller moderat nedsatt leverfunksjon pga. økning i plasmakonsentrasjon av ubundet darunavir. Pasienter med kronisk hepatitt B eller C, som får kombinert antiretroviral terapi, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. I tilfeller der hepatitt B eller C også behandles med antivirale midler, bør relevant produktinformasjon for disse legemidlene konsulteres. Pasienter med preeksisterende nedsatt leverfunksjon, inkl. kronisk hepatitt, har økt frekvens av unormal leverfunksjon når de får antiretroviral kombinasjonsbehandling, og bør følges opp ut fra vanlig praksis. Ved tegn til forverret leversykdom hos slike pasienter, bør stans eller midlertidig stans av behandling vurderes. *Nedsatt nyrefunksjon:* Fordi darunavir og ritonavir er sterkt bundet til plasmaproteiner er det usannsynlig at hemodialyse eller peritonealdialyse vil bidra vesentlig til å fjerne dem. Det kreves derfor ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer hos disse pasientene. *Pasienter med hemofili:* Økt blødning er rapportert, inkl. spontane hudhematomer og hemartrose hos proteasehemmer-behandlede pasienter med hemofili type A og B. Hos noen pasienter ble det gitt ekstra faktor VIII. Hos mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene, fortsatte behandling med proteasehemmer eller behandling ble reintrodusert hvis den var blitt avbrutt. En kausal sammenheng er foreslått, til tross for at virkningsmekanismen ikke er avklart. Pasienter med hemofili bør derfor gjøres oppmerksom på faren for blødninger. *Diabetes mellitus/Hyperglykemi:* Nydiagnostisert diabetes mellitus, hyperglykemi eller forverring av eksisterende diabetes mellitus er rapportert hos pasienter under antiretroviral behandling, inkl. proteasehemmere. Hos noen pasienter var hyperglykemien alvorlig, og i noen tilfeller også forbundet med ketoacidose. Mange pasienter hadde forstyrrende samtidige medisinske tilstander, hvorav noen krevde behandling med legemidler som er knyttet til utvikling av diabetes mellitus eller hyperglykemi. *Omfordeling av fett og metabolske forstyrrelser:* Kombinert antiretroviral behandling er forbundet med omfordeling av fett (lipodystrofi). Langsiktige konsekvenser av dette er ukjent. Kunnskap om mekanismen er ufullstendig. Økt risiko for lipodystrofi er forbundet med individuelle faktorer som høy alder og med legemiddelrelaterte faktorer som lang varighet av antiretroviral behandling og tilhørende metabolske forstyrrelser. Klinisk undersøkelse bør inkludere utredning av fysiske tegn på omfordeling av fett. Fastende nivåer av serumlipider og blodglukose bør undersøkes. Lipidforstyrrelser bør håndteres på klinisk egnet måte. *Osteonekrose:* Tilfeller av osteonekrose er rapportert særlig hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langvarig eksponering for kombinert antiretroviral behandling (CART). Etiologien anses å være multifaktoriell (inkl. kortikosteroidbruk, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon og høy kroppsmasseindeks). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk veiledning hvis de har verkende og smertefulle ledd, stive ledd, eller har vanskelig for å bevege seg. *Immunt reaktiveringssyndrom:* Hos hiv-smittede med alvorlig immunsvikt, som skal begynne med CART, kan inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og føre til alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er typisk observert innen de første ukene eller månedene etter igangsetting av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av Pneumocystis jiroveci (tidl. kjent som Pneumocystis carinii). Ethvert symptom på infeksjon bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig. Det er i tillegg observert reaktivering av Herpes simplex og Herpes zoster med darunavir gitt samtidig med en lav dose ritonavir. Prezista inneholder paraoransje FCF (E 110) som kan føre til en allergisk reaksjon. Svimmelhet er rapportert hos noen pasienter. Dette bør tas i betraktning ved bilkjøring og bruk av maskiner.

Interaksjoner: Flere av interaksjonsstudiene er utført ved lavere darunavirdoser enn anbefalt. Effektene av legemidler tatt samtidig kan derfor være underestimert, og det kan være nødvendig med klinisk oppfølging av sikkerhet. Både darunavir og ritonavir hemmer CYP 3A. Samtidig bruk av darunavir, ritonavir og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP 3A kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir må ikke kombineres med legemidler som er sterkt avhengige av CYP 3A for clearance, og som ved økt systemisk eksponering forbindes med alvorlige og/eller livstruende hendelser (smalt terapeutisk vindu). Den totale farmakokinetiske forsterkningseffekten av ritonavir utgjør en ca. 14 ganger økning i systemisk eksponering av darunavir etter inntak av 1 enkel oral dose på 600 mg darunavir og 100 mg ritonavir 2 ganger daglig. Darunavir må derfor bare brukes i kombinasjon med en lav dose ritonavir som en farmakokinetisk forsterker. Samtidig bruk av legemidler som metaboliseres av CYP 2C9, 2C19 og 2D6 viser en økning av 2C9- og 2C19-aktivitet og en inhibering av 2D6-aktivitet. Samtidig inntak av darunavir, ritonavir og legemidler som metaboliseres av CYP 2C9 eller 2C19, kan føre til mindre eksponering og redusert effekt av disse. Samtidig inntak av darunavir, ritonavir og legemidler som metaboliseres av CYP 2D6 kan føre til økt eksponering og økt eller forlenget effekt av disse. Darunavir og ritonavir metaboliseres av CYP 3A. Legemidler som induserer CYP 3A-aktivitet kan forventes å øke clearance og føre til lavere plasmakonsentrasjon av darunavir og ritonavir (f.eks. rifampicin, johannesurt, lopinavir). Samtidig inntak av darunavir, ritonavir og andre legemidler som hemmer CYP 3A, kan senke clearance og føre til økt plasmakonsentrasjon av darunavir og ritonavir (f.eks. indinavir, systemiske azoler som ketokonazol og klotrimazol). *Tenofovir*-konsentrasjonen øker når tenofovir gis sammen med darunavir/ritonavir. En foreslått mekanisme er ritonavirs effekt på MDR-1-transport i renale tubuli. Monitorering av nyrefunksjon kan være indisert, særlig ved underliggende systemisk eller nyresykdom, eller samtidig bruk av nefrotoksiske midler. *Efavirenz* senker plasmakonsentrasjonen av darunavir pga. CYP 3A-induksjon, mens darunavir/ritonavir øker plasmakonsentrasjonen av efavirenz pga. CYP 3A-hemming. Økt eksponering av efavirenz etter inntak med darunavir/ritonavir kan føre til toksiske CNS-effekter, og klinisk oppfølging kan være nødvendig. Effekt og sikkerhet for darunavir/100 mg ritonavir gitt sammen med andre *proteasehemmere (f.eks. (fos)amprenavir, nelfinavir og tipranavir)* er ikke etablert hos hiv-pasienter. Generelt anbefales ikke terapi med 2 proteasehemmere. *Atazanavir* kan gis samtidig med darunavir/ritonavir. Darunavir/ritonavir påvirker ikke atazanavireksponeringen signifikant, men 90% KI for C_{min} er 99–234%. Ved samtidig bruk av darunavir/ritonavir med *indinavir* kan dosejustering av indinavir fra 800 mg 2 ganger daglig til 600 mg 2 ganger daglig være nødvendig i tilfelle intoleranse. Kombinasjon av darunavir/ritonavir med *sakinavir* anbefales ikke. Ved samtidig bruk med *maraviroc*, bør maravirocdosen være 150 mg 2 ganger daglig. Darunavir/ritonavir øker plasmakonsentrasjonen til *digoksin*. Siden digoksin har et smalt terapeutisk vindu anbefales lavest mulig startdose digoksin ved samtidig bruk med darunavir/ritonavir. Digoksindosen bør titreres forsiktig til ønsket klinisk effekt mens klinisk tilstand vurderes. Darunavir/ritonavir øker plasmakonsentrasjonen av *klaritromycin* pga. CYP 3A-hemming og mulig hemming av Pgp. Konsentrasjonen av metabolitten 14-OH-klaritromycin er ikke målbar. Forsiktighet bør utvises og klinisk oppfølging anbefales. Dosereduksjon av klaritromycin bør vurderes ved redusert nyrefunksjon. *Warfarin*konsentrasjonen kan påvirkes, og INR bør monitoreres når warfarin kombineres med darunavir/100 mg ritonavir. *Fenobarbital og fenytoin* induserer cytokrom P-450-enzymer. Darunavir og en lav dose ritonavir bør ikke brukes sammen med disse legemidlene, da darunavirkonsentrasjonen kan reduseres signifikant. Ved samtidig bruk av *karbamazepin* og darunavir/ritonavir bør pasienten monitoreres for karbamazepinrelaterte bivirkninger. *Vorikonazol* sammen med darunavir/ritonavir er ikke undersøkt. Vorikonazol metaboliseres av CYP 2C19, CYP 2C9 og CYP 3A4. Ritonavir, som kan indusere noen av disse isoenzymene, kan senke plasmakonsentrasjonen av vorikonazol. Vorikonazol bør ikke gis sammen med darunavir/ritonavir, med mindre en nytte/risiko-vurdering tilsier det. *Itrakonazol og ketokonazol* er potente hemmere av og substrater for CYP 3A. Ved samtidig bruk bør daglig dose itrakonazol eller ketokonazol ikke overstige 200 mg. Forsiktighet bør utvises og klinisk monitorering anbefales. Samtidig systemisk bruk av *klotrimazol* og darunavir/ritonavir kan gi økt plasmakonsentrasjonen av darunavir. Forsiktighet bør utvises og klinisk oppfølging anbefales når det er nødvendig med samtidig bruk av klotrimazol. *Rifabutin* er induser og substrat for cytokrom P-450-enzymer. En dosereduksjon på 75% av den vanlige 300 mg rifabutindosen og økt monitorering av rifabutinbivirkninger er nødvendig ved kombinasjon med darunavir og en lav dose ritonavir. Ved problemer kan en ytterligere økning i doseringsintervallet for rifabutin og/eller monitorering av serumkonsentrasjon vurderes. Det bør også tas hensyn til offisielle retningslinjer om riktig behandling av tuberkulose hos hiv-smittede pasienter. *Parenteral midazolam* gitt sammen med darunavir/ritonavir kan føre til en stor økning i konsentrasjonen. Data fra parenteralt administrert midazolam gitt samtidig med andre proteasehemmere tyder på en mulig 3–4 ganger økning i plasmanivåene av midazolam. Dersom darunavir/ritonavir gis samtidig med parenteral midazolam, bør det skje på en intensivavdeling e.l. som sikrer klinisk overvåkning og medisinsk behandling i tilfelle åndedrettsdepresjon og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn én enkelt dose av midazolam. *Kalsiumantagonister (felodipin, nifedipin, nikardipin)* er CYP 3A-substrater, og en økning i plasmakonsentrasjon forventes ved samtidig bruk med darunavir/ritonavir. Klinisk oppfølging av effekt og bivirkninger anbefales når disse legemidlene gis samtidig med darunavir/ritonavir. Samtidig administrering av ritonavir med *flutikasonpropionat* kan gi økt plasmakonsentrasjon av flutikasonpropionat samt systemiske kortikosteroideffekter. Dette kan også forekomme for andre steroider som metaboliseres via CYP 3A, f.eks. *budesonid*. Samtidig administrering av darunavir/ritonavir og denne typen kortikosteroider anbefales derfor ikke med mindre den potensielle fordelen av behandlingen er større enn risikoen for effekter av systemiske kortikosteroider. Dosereduksjon av glukokortikoidet bør vurderes samtidig med tett oppfølging av lokale og systemiske effekter, eller det kan byttes til et glukokortikoid som ikke er CYP 3A4-substrat (f.eks. beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres, kan det være nødvendig med en gradvis nedtrapping av dosen over lengre tid. Systemisk *deksametason* induserer CYP 3A og kan senke darunavireksponeringen. Denne kombinasjonen bør derfor brukes med forsiktighet. *Alternativ eller tilleggsprevensjon* anbefales ved samtidig bruk av *østrogenbasert prevensjon*. Pasienter som bruker østrogen hormonsubstitusjon bør følges for tegn på østrogenmangel. *Atorvastatin* kombinert med darunavir/ritonavir gir økt eksponering av atorvastatin. En startdose atorvastatin på 10 mg 1 gang daglig anbefales ved samtidig administrering med darunavir og en lav dose ritonavir. Gradvis økning av atorvastatindosen ut fra klinisk respons. Darunavir/ritonavir medfører ikke økt eksponering av en enkeltdose *pravastatin* hos de fleste pasienter, men gir 5 ganger så høy eksponering hos en begrenset undergruppe. Dersom samtidig administrering er nødvendig, anbefales det å starte med lavest mulig dose pravastatin og titrere opp til ønsket effekt, samtidig som bivirkninger monitoreres. Disponering av *ciklosporin, takrolimus eller sirolimus* vil øke når de gis med darunavir/ritonavir. Ved samtidig inntak må monitorering av immunsuppressive midler utføres. Dosejustering av *metadon* er ikke nødvendig ved initiering av darunavir/ritonavir. Økning av metadondosen kan være nødvendig over tid pga. av induksjon av metabolisme med ritonavir. Klinisk monitorering anbefales. Omhyggelig klinisk monitorering av tegn på opiattoksisitet anbefales når *buprenorfin* administreres sammen med darunavir/ritonavir, men dosejustering av buprenorfin er ikke alltid nødvendig. Forsiktighet ved samtidig bruk av *PDE-5-hemmere*. Sildenafil, vardenafil og tadalafil skal brukes i reduserte doser i kombinasjon med darunavir/ritonavir. Hvis *SSRI* gis samtidig med darunavir/ritonavir, anbefales en dosetitrering av SSRI basert på klinisk vurdering av antidepressiv respons. Pasienter som står på stabil dose sertralin eller paroksetin ved oppstart av darunavir og en lav dose ritonavir bør i tillegg monitoreres for antidepressiv respons.

Graviditet/Amming: *Overgang i placenta:* Det foreligger ikke tilstrekkelige data. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Bør kun brukes ved graviditet dersom potensiell nytte vurderes som større enn potensiell risiko. *Overgang i morsmelk:* Det er ikke kjent om darunavir utskilles i morsmelk. Rottestudier har vist at darunavir utskilles i melk og er toksisk ved høye nivåer (1000 mg/kg/dag). Mødre bør ikke under noen omstendighet amme sine barn dersom de får darunavir, både pga. fare for overføring av hiv-smitte og risiko for bivirkninger hos barn som ammes.

Bivirkninger: *Voksne pasienter:* *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Oppkast, diaré, kvalme, abdominalsmerter, økning i blodamylase, dyspepsi, abdominal distensjon, flatulens. Hud: Utslett (inkl. makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst og kløende utslett), kløe. Lever: Forhøyede leverenzymer. Metabolske: Lipodystrofi (inkl. lipohypertrofi, lipodystrofi, lipoatrofi), hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi. Nevrologiske: Hodepine, perifer nevropati, svimmelhet. Psykiske: Søvnløshet. Øvrige: Tretthet. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod: Trombocytopeni, nøytropeni, anemi, økt eosinofiltall, leukopeni. Endokrine: Hypotyreoidisme, økning i thyreoideastimulerende hormon i blod. Gastrointestinale: Pankreatitt, gastritt, gastroøsofageal refluksykdom, aftøs stomatitt, stomatitt, brekninger, blodig oppkast, tørr munn, abdominalt ubehag, obstipasjon, økt lipase, eruktasjon, oral dysestesi, keilitt, tørre lepper, belegg på tungen. Hud: Generelt utslett, allergisk dermatitt, angioødem, urticaria, dermatitt, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesvette, alopesi, akne, seboreisk dermatitt, hudlesjon, xeroderma, tørr hud, pigmentering av negler. Lever: Hepatitt, cytolytisk hepatitt, hepatisk steatose, hepatomegali, økt transaminase, økt blodbilirubin, økning i alkalisk fosfatase i blod, økt gammaglutamyltransferase. Luftveier: Dyspné, hoste, epistakse, rennende nese, halsirritasjon. Metabolske: Diabetes mellitus, urinsyregikt, anoreksi, redusert appetitt, redusert vekt, økt vekt, hyperglykemi, insulinresistens, økt HDL, økt appetitt, polydipsi, økning i blodlaktatdehydrogenase. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, muskelspasmer, muskelsvakhet, muskel-skjelettstivhet, artritt, artralgi, leddstivhet, smerte i ekstremitetene, osteoporose, økning i blodkreatinfosfokinase. Nevrologiske: Synkope, kramper, letargi, parestesi, hypoestesi, agevsi, smaksforstyrrelser, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, somnolens, forstyrrelser i søvnrytmen. Psykiske: Depresjon, forvirring, desorientering, angst, endret sinnsstemning, søvnlidelse, unormale drømmer, mareritt, redusert libido, rastløshet. Sirkulatoriske: Hypertensjon, rødming. Myokardinfarkt, akutt myokardinfarkt, angina pectoris, forlengelse av QT-intervall i EKG, sinusbradykardi, takykardi, palpitasjoner. Syn: Synsforstyrrelser, konjunktival hyperemi, tørre øyne. Urogenitale: Akutt nyresvikt, nyresvikt, nefrolitiasis, økt blodkreatinin, redusert renal kreatininclearance, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokturi, pollakisuri, erektil dysfunksjon, gynekomasti. Øvrige: Vertigo, pyreksi, brystsmerte, asteni, perifere ødemer, sykdomsfølelse, frysninger, abnorme følelser, varmefølelse, irritabilitet, smerter, munntørrhet, immunt rekonstitusjonssyndrom, øvre luftveisinfeksjoner, infeksjon forårsaket av Herpes simplex. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hud: Alvorlige tilfeller av erythema multiforme og Stevens-Johnsons syndrom. *Barn og unge:* Samlet sett var sikkerhetsprofilen av darunavir og en lav dose ritonavir hos 80 barn og ungdommer fra 6–17 år med kroppsvekt på ≥20 kg lik den som er observert hos voksne.

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Begrenset medisinsk erfaring med akutt overdosering av darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir. Enkeltdoser opptil 3200 mg darunavir som oral oppløsning alene og opptil 1600 mg av tablettformuleringen kombinert med ritonavir er administrert til friske frivillige uten bivirkninger. *Behandling:* Ingen spesiell motgift. Behandling består av generelle støttetiltak, inkl. monitorering av vitale tegn og observasjon av klinisk status. Hvis indisert, kan eliminasjon av uabsorbert virkestoff oppnås ved brekning eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan brukes som en hjelp til å fjerne uabsorbert virkestoff. Darunavir er sterkt proteinbundet og det er usannsynlig at dialyse kan fjerne aktiv substans i vesentlig grad. Se Giftinformasjonens anbefalinger J05A E10.

Egenskaper: *Klassifisering:* Hiv-1 proteasehemmer (K_D på $4,5 \times 10^{-12}$ M). *Virkningsmekanisme:* Hemmer selektivt spalting av hiv-kodede Gag-Pol polyproteiner hos virusinfiserte celler, og hindrer dannelse av modne, infeksiøse viruspartikler. Darunavir viser aktivitet mot laboratoriestammer og kliniske isolater av hiv-1, og laboratoriestammer av hiv-2 hos akutt infiserte T-cellelinjer, mononukleære celler i humant perifert blod og humane monocytter/makrofager med median EC_{50}-verdier fra 1,2–8,5 nM (0,7–5 ng/ml). Darunavir viser antiviral aktivitet in vitro mot et bredt panel av hiv-1 gruppe M (A, B, C, D, E, F, G) og gruppe O primærisolater med EC_{50}-verdier fra <0,1–4,3 nM. Disse EC_{50}-verdiene er godt under konsentrasjonsområdet for 50% cellulær toksisitet fra 87–>100 µM. EC_{50}-verdien for darunavir øker med en median faktor på 5,4 i nærvær av humant serum. Viser synergistisk antiviral aktivitet i kombinasjon med ritonavir, nelfinavir eller amprenavir, og antiviral tilleggsaktivitet i kombinasjon med indinavir, sakinavir, lopinavir, atazanavir, eller tipranavir, N(t)RTI'ene zidovudin, lamivudin, zalcitabin, didanosin, stavudin, abakavir, emtricitabin eller tenofovir, NNRTI'ene nevirapin, delavirdin, eller efavirenz og fusjonshemmeren enfuvirtid. Ingen antagonisme ble observert mellom darunavir og noen av disse antiretrovirale midler. *Absorpsjon:* Hurtig. Maks. plasmakonsentrasjon oppnås innen 2,5–4 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet er ca. 37% for darunavir alene og ca. 82% i nærvær av ritonavir 100 mg 2 ganger daglig. Ved inntak uten mat reduseres relativ biotilgjengelighet med ca. 30%. *Proteinbinding:* 95%. *Fordeling:* Distribusjonsvolum er ca. 88,1 liter for darunavir alene, og ca. 131 liter når administrert sammen med ritonavir 100 mg 2 ganger daglig. *Halveringstid:* 15 timer når gitt med ritonavir. I.v. clearance er 32,8 liter/time for darunavir alene og 5,9 liter/time med ritonavir. *Metabolisme:* Nesten utelukkende via CYP 3A4. *Utskillelse:* Ca. 79,5% utskilles i feces og ca. 13,9% i urin. Ca. 41,2% uendret darunavir gjenfinnes i feces og ca. 7,7% i urin.

Pakninger og priser: **300 mg:** 120 stk. (boks) kr 6194,60. **400 mg:** 60 stk. (boks) kr 5199,60. **600 mg:** 60 stk. (boks) kr 7499,10.
Sist endret: 26.01.2010
(priser oppdateres hver 14. dag, ev. refusjon hver måned)

VEILEDNING FOR FORFATTERE

Innholdet i *pest*-POSTEN i form av referater, artikler, kunngjøringer og meningsytringer er nesten utelukkende basert på bidrag fra leserne, dvs. foreningens medlemmer. Manuskriptene ønskes levert i Word tekstbehandlings-format, eller skrevet i DOS (ASCII) format. Bruk så lite redigeringskoder og spesialtegn som mulig. Helst ønskes bidrag levert som vedlegg til E-post, adressert til redaktør eller redaksjonssekretær.

Papirbaserte bidrag må leveres med bred marg og dobbelt linjeavstand. Illustrasjoner og fotografier kan være i svart/hvitt eller farge og bør såvidt mulig leveres i format .tiff eller .jpg De bør ha en oppløsning på minimum 150 dpi ("dots per inches"). Illustrasjoner kan også oversendes redaksjonen for scanning, vennligst angi om de da ønskes i retur. Referanser skrives som angitt i veiledningen til "Tidsskrift for den norske legeforening". Tidskriftnavn forkortes som angitt i "Index Medicus".

Doktorgradsreferat kan være på 1 til 1/2 side enkel linjeavstand. Følgende opplysninger må følge referatet: 1) Overskrift = doktorgradens tittel, 2) doktorandens navn, aktuelle adresse og institusjonen hvor arbeidet er utført, 3) universitetet hvor disputasen er holdt og eventuelt navn på opponenter.

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) sammendrag, 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 eter 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. 350 - 400 og distribuert gratis til alle medlemmer av Norsk forening for infeksjonsmedisin. Annonsepris sort/hvitt: kr. 2.000 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). Prisene gjelder ferdige annonser. Manusformat A4, positivt trykk på papir eller film. Husk at manuskriptet skal forminskes til G 5 -format (16,9 x 23,8 cm). Vi må ta et forbehold om annonseplass i forhold til stoffmengden forøvrig. Redaksjonen har vedtatt å gjennomføre en rulleringsordning ved stor pågang av annonsører.