pest-POSTEN

Nr. 2, 2018 - 24. årgang

MEDLEMSBLAD FOR
NORSK FORENING FOR INFEKSJONSMEDISIN

Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM)

FORSKNINGSMIDLER FRA NORM

Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) lyser ut midler til forskning med følgende formål:

- kartlegge resistens mot antimikrobielle midler i mikrober
- fremme kunnskap om årsaker til resistensutvikling i mikrober
- fremme kvaliteten på forebyggende tiltak mot utvikling og utbredelse av resistens

NORM er et nasjonalt helseregister med sekretariat ved Universitetssykehuset Nord-Norge. Prosjektstøtte forutsetter imidlertid ikke at det benyttes data fra NORM-registeret. Søknader om forskningsmidler vil bli behandlet av Fagrådet i NORM. Støtten til enkeltprosjekter vil normalt være begrenset oppad til kr. 50 000. NORM-midler kan ikke brukes til å dekke administrasjonsutgifter på institusjonsnivå (overhead). Det kan søkes om midler til reagenser, forbruksmateriell, timelønn til assistent (for eksempel bioingeniør), presentasjon av aktuelle studier på møter og kongresser, hospitering og lønn for arbeid i eget prosjekt (sistnevnte må begrunnes særskilt). Fagrådet vil spesielt stimulere til samarbeid på tvers av spesialiteter og fagmiljøer og til forskning i kliniske avdelinger og i allmennpraksis. Fagrådet vil også prioritere forskning på bruk av antibiotika og forebyggende tiltak mot resistens, samt forskningsprosjekter i mindre fagmiljøer i ulike deler av landet.

Eget søknadsskjema for forskningsmidler fra NORM må benyttes. Nærmere opplysninger og søknadsskjema fås fra NORM webside https://unn.no/fag-og-forskning/norm-norsk-overvakingssystem-for-antibiotikaresistens-hos-mikrober/forskningsmidler-fra-norm eller hos NORM sekretariatet ved Anne-Sofie Furberg (anne-sofie.furberg@uit.no, telefon 77 64 48 41) og Gunnar Skov Simonsen (gunnar.skov.simonsen@unn.no, telefon 77 62 84 93). Søknad med alle vedlegg sendes elektronisk til norm@unn.no.

Søknadsfrist 1. oktober 2018.

REDAKSJONEN

- ***Ansvarlig redaktør :***
Torgun Wæhre
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus Ullevål
torgun.waehre@ous-hf.no

- ***Medredaktør :***
Olav Lutro
Diagnostisk senter
Stavanger universitetssjukehus
Olav.Lutro@sus.no

- ***Kulturredaktør :***
Bjørn Myrvang
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus Ullevål
bjorn.myrvang@outlook.com

- ***Redaksjonssekretær :***
Jon Birger Haug
Avdeling for smittevern
Sykehuset Østfold
jobhau57@gmail.com

- ***Redaksjonell medarbeider :***
Øyunn Holen
Avdeling for resistens- og infeksjonsforebygging
Nasjonalt folkehelseinstitutt
oyunn.holen@fhi.no

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

EN STOR TAKK GÅR TIL ALLE ANNONSØRER SOM GJØR MEDLEMSBLADET MULIG!

INNHOLD

Redaksjonen	s. 3
Redaksjonelt	s. 4
Minneord Ivar Helle	s. 6
Referat Vårmøtet 2018	s. 7
Legeforeningens Ærespris 2018	s.15
NFIM: Årsmøte, -beretn. og priser	s.16
Doktorgrad Siri Tandberg Knoop	s.20
Difteri i Bangladesh	s.21
Infeksjonsforum Vest-Norge	s.28
Paris in the Spring - EASL 2018	s.32
Det var dengang...	s.33
Paris Hepatology Conference 2018	s.34
Diktspalten	s.36
Inf.sykdommer i musikkens verden	s.40
Apropos fotball-VM	s.42
A & A Quiz	s.43
Kasuistikken	s.46

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

Adresse: **Redaktør Torgun Wæhre**
Infeksjonsmed. avd. Ullevål
torgun.waehre@ous-hf.no

Telefon: **02 900 / 412 95 459**
E-post: **pestposten@gmail.com**
Nettsted: **www.pestposten.no**

ISSN: 0808 - 2510

Forsiden: Jonas Salk (1914–1955)
Virolog, utviklet verdens første virksomme poliovaksine
(Serien Store medisinere)

pest-LEGE

midler-POSTEN

Illustrasjon: Colourbox

”Legens viktigste oppgave er å underholde pasienten mens naturen går din gang”, het det engang i tiden. Behandlingsmulighetene var begrensede, legemidlene få. I moderne medisin er det annerledes. På mange fagfelt, også i infeksjonsmedisinen, tilbys det (heldigvis) stadig nye legemidler og metoder som kan bidra til et bedre behandlingstilbud for pasientene.

Som klinikere har vi vært vant til selv, forhåpentligvis etter å ha satt oss inn i et visst kunnskapsgrunnlag og eventuelt diskutert med en eller flere kollegaer, å velge hvilken behandling vi tror pasienten er best tjent med. Nye medikamenter, for eksempel mot hiv, kan være både mer effektive, enklere å administrere og ha mindre bivirkninger, men dessverre er de også ofte dyrere. Legemiddelprodusentene vil jo gjerne tjene mest mulig på sine produkter inntil patentet går ut, dvs etter 10 år. De siste årene har det vokst fram en jungel, eller i det minste en hage, av ordninger som skal stagge iveren hos klinikerne til å ta i bruk nye medikamenter og å begrense kostnadene, i beste fall også bidra til best mulig (god nok) pasientbehandling. Ord og begreper som de fleste har merket seg er i denne sammenhengen er H-resept (legemidler som forskrives i spesialisthelsetjenesten og som betales av helseforetakene), metodevurdering av nye legemidler (utføres av Statens Legemiddelverk, kan både være ”liten” og ”fullstendig”), Nye Metoder (instans som koordinerer metodevurdering), Bestillerforum RHF (ledere fra de fire regionale helseforetakene som bestiller metodevurdering fra Nye Metoder), Beslutningsforum RHF (de samme lederne fra RHFene som beslutter hvilke metoder og legemidler som skal taes i bruk), og ikke minst LIS Divisjon legemidler i Sykehusinnkjøp HF (har mandat fra RHFene til å forhandle pris på nye legemidler i Nye metoder og å utarbeide vilkår for bruk av legemidler som finansieres av helseforetakene).

Foto: Colourbox

På hepatitt C -feltet må LIS anbudsordningen kunne sies å ha vært en suksess på den måten at prisen for en hepatitt C-kur har falt dramatisk fra år til år. Nå ønsker man å oppnå en tilsvarende prisreduksjon på hivmedikamenter som ble overført til H-reseptordningen ved nyttår.

Resultatene av anbudskonkurransen og den påfølgende vurderingen LIS hiv spesialistgruppa vil offentliggjøres på et seminar 30. august. Så vidt vi vet er avgjørelsen allerede tatt, og enkelte lekkasjer om innholdet har sivet ut, uten av *pest*-POSTENs redaksjon ønsker å bidra til ytterligere spekulasjoner. Sikkert er i alle fall at mange pasienter og leger nå er spente på hvilke medikamenter som skal være de foretrukne i året som kommer. Det er slett ikke sikkert at alt-i-ett-pille med integrasehemmere, som har blitt så populære, vil gå av med seieren. Vi må forvente å få mange forvirrede, usikre og kanskje fortvilte pasienter på poliklinikken i månedene framover, og kanskje vil legen føle seg usikker også. Hva medikamentbytter vil føre til av ekstra konsultasjoner, møter, telefonsamtaler, blodprøver vet vi ikke.

Så da får vi passe på å underholde og trøste pasientene mens vi venter på LIS resultatet, og kanskje etterpå også.

Mens vi snakker om LIS: de nye reglene for spesialistutdanningen er jo i ferd med å implementeres. LIS1 (tidligere turnustjeneste) startet i 2017, og fra 1. mars 2019 starter LIS2 og LIS3. For spesialiteten Infeksjonssykdommer er det utarbeidet en lang liste med læringsmål. Læringsmålene skal dekkes ved klinisk praksis under supervisjon og veiledning, kurs, prosedyrer

Illustrasjon: Colourbox

og egenstudier; ikke helt ulikt slik det alltid har vært altså. Det nye er at alle læringsmål og måter skal programmeres inn i et eget datasystem der LIS og veileder fortløpende skal godkjenne at læringsmål er oppfylt. *pest*-POSTEN vil gjerne komme tilbake med stoff om den nye spesialistutdanningen i et senere nummer, og oppfordrer noen som er involvert i prosessen om å ta pennen eller tastaturet fatt.

pest-POSTENs sommernummer er denne gang svært rikholdig med blant annet fyldige referater fra det innholdsrike og tropevarme Vårmøtet for NFIM og NFMM, fra Infeksjonsforum Vest-Norge – samt ferdabrev fra hele to ulike hepatitt-kongresser i Paris, og et difteriutbrudd i Bangla Desh. Årets ECCMID i Madrid kommer vi tilbake til i høstnummerett med en fyldig reportasje. Vi fortsetter vår kasuistikkserie; denne gangen fra Nordlandssykehuset.

Kulturstoff og en splitter ny infeksjonsquiz er det også blitt god plass til. Vi oppfordrer til å sende inn svar på den nye Quizen…

Sommeren er nok godt i gang når *p*-P kommer ut, så det er best å ønske at den varer godt utover høsten.

- Torgun Wæhre

Foto: Colourbox

MINNEORD Ivar Helle

Han fikk et langt liv, han døde 16.april 93 år gammel. Da var han fortsatt ung av sinn og klar i hodet. Minneord som ble publisert i Aftenposten og i Tidsskriftet (nr. 11, 2018), er sikkert lest av mange av pest-POSTENs lesere. I vårt husorgan vil vi også minnes ham – med litt andre ord.

Han trådte sine barnesko på Sørlandet – i Vestre Moland. I voksen alder tok han en kort avstikker til Sverige, avla medisinsk embetseksamen i Oslo i 1951, før han fartet Norge rundt, og endte opp i Bærum og i Oslo hvor infeksjonsavdelingen på Ullevål ble hans arbeidsplass i nesten 30 år. Her forstod at sykehuset manglet og hadde behov for tropemedisinsk ekspertise, og i 1967 gjennomførte han derfor diplomkurs ved London School of Tropical Medicine. Han ble deretter spesiallege i tropesykdommer i 1969, ti år før spesialiteten infeksjonssykdommer ble opprettet.

Med økende innvandring til Norge og økt reisevirksomhet blant nordmenn, innså Helle at det var ønskelig og nødvendig at flere leger enn han, hadde tropemedisinske kunnskaper, og han startet derfor å arrangere kurs for leger i tropesykdommer og parasittologi. I om lag 20 år gjorde han en stor innsats som kursleder og underviser ved årlige kurs. Mange av dagens spesialister og andre leger med, vil huske og takke ham for hans engasjerte kursledelse og undervisning. Etter at spesialiteten ble opprettet, var han i en lengre periode eksaminator og sensor ved prøven som spesialistkandidater må bestå for å bli godkjente spesialister i infeksjonssykdommer.

I tillegg til sine gode undervisningsegenskaper, var Helle en dyktig og omtykt kliniker, ikke bare i sitt spesialfelt, men i infeksjons- sykdommer og indremedisinske sykdommer generelt. Han ble satt pris på både av pasienter, kolleger og sykehuspersonell for øvrig. Han utmerket seg ved mange anledninger med unike talegaver, og særlig ble vi imponert da han på sine eldre dager, sterkt synssvekket, holdt lange poengterte taler.

Vi arbeidet sammen med ham gjennom mange år, og er takknemlige for kunnskapen og væremåten han formidlet til oss. Hverdagen var fylt av medisinske problemstillinger og utfordringer, men vi skjønte også etter hvert at han hadde interesser utenfor medisinen. Han var naturelsker, og det hadde preget hans liv fra unge år. Han visste mer om vår flora og fauna enn de fleste, og særlig var fugler hans spesialinteresse. Vi ledsager derfor disse minneord med et ungdomsbilde som viser hans nære kontakt med fugler på en kvist. Og det passet så godt at det var solosang av «Lerka» av Per Sivle og Evert Taubes «Änglamark» under gravferdsseremonien.

Bjørn Myrvang Arild Mæland

Vårmøtet 2018 for NFMM / NFIM

31. mai - 1. juni, Holmen Fjordhotell, Asker

Av LarsThoresen

Velsignet med rekordvarme og fine badetemperaturer koste de 114 deltakerne seg med både morgen og nattbad under den 2 dager lange konferansen. Kurset, uten sponsing fra industri, ga 11 timer kurspoeng til leger i spesialisering og til etterutdanning for spesialister.

Dr. med og professor **Pål Jenum** ønsket velkommen på torsdag formiddag og møtet kunne derved starte.

Foredragene dekket et bredt spekter fra detaljert molekylærbiologi til klinisk rettet sepsismedisin.

Innledningsvis ble alle deltakere invitert av Einar Weme til å delta i en pågående studie av potensielt sykdomsfremkallende/resistente tarmbakteriers forekomst og betydning i en ellers frisk populasjon.

Mikrobiologisk hurtigdiagnostikk: Det er økt krav på raske mikrobiologiske prøvesvar. Er de nødvendig og når skal man benytte disse? **Else Johanne Rønning** fra Bærum sykehus og Andre Ingebretsen fra OUS innledet med å snakke om pasientnære analyser for henholdsvis influensa og *Clostridium difficile*.

Influensasesongen med et stort antall pasienter og ikke alltid like klar influensaklinikk viste med all tydelighet at hurtiganalyse ga mange fordeler: Pasienten ble isolert raskere, fikk målrettet antiviral behandling til riktig tid og i noen tilfeller ble antibiotika seponert. Dyre hurtigtester må imidlertid veies opp mot hva man sparer i tid. Unødvendig isolasjonsdøgn er utgifter som også begrenses med rask og korrekt mikrobiologisk diagnostikk. Dobbeltrekvirerering bør man uansett prøve å unngå. Hurtigtester med multiple PCR baserte analyser på luftveisagens pasientnært er på markedet og er under utprøving enkelte steder.

OUS er nasjonal referanse laboratorium for *Clostridium difficile*. Molekylære tester kan gjøres hurtig (point of care) og tar 1- 2 timer, real time PCR 8-24 timer og sanger sequensering (16s, ITS) tar minst 1 døgn. Det ble stilt spørsmål hva en hurtigtest er. Det er mange ulike tester. Hva gjør en test hurtig og har vi i dag rammeverk for hurtigtester? De fleste laboratorier stenger på ettermiddag. Det er altså ikke bare selve analysen

Vårmøtekomiteen ved tre av dem:
Pål Jenum omkranset av Anette Onken og Mina Høye

som bidrar til om en test besvares hurtig. Disse spørsmål ble reist og drøftet flere ganger under konferansen. Det er kommet nye anbefalinger omkring diagnostikk og behandling av *C. diff.* ved ECCMID 2016 og IDSA i 2017. Glutamat dehydrogynase (GDH) immunassay og nukleisnsyre amplifikasjons test (NAAT) kan begge påvise av C. diff. bakterien med høy sensitivitet. Er en av disse testene positive går man videre med tester for påvisning av toksinproduksjon. Hvis positiv GDH test og negativ toksintest kan det likevel dreie seg om bærerskap. NAAT test fanger opp binære toksiner. Ribotype 33 kan ha binært toksin som gir økt risiko for alvorlig colitt sykdom.

Etter kort benstrekk og kaffe fikk vi høre om datadrevet dansk smittevern ved **Sophie Gubbels** fra Statens serum institutt i København. Hun er ansatt i HAIBA som er en organisasjon som jobber med nosokomial smitteverndata for alle Danske sykehus. På HAIBA arbeider 6-7 personer med ulik profesjon, farmasøyt, statistiker og mikrobiologer som skaffer real time data for de enkelte sykehus og avdelinger på forekomsten av HAI (helsetjeneste assosierte infeksjoner). Insidensen regnes pr risikodøgn. *Når* infeksjonen kommer under oppholdet betyr altså noe. Man finner danske tall på nettsiden www.esundhet.dk

Neste bolk dreide seg om ESBL. **Silje B. Jørgensen** fra Akershus universitetssykehus redegjorde for ESCAPE 2 studien hvor de så på lengden på ESBL bærerskap og risikofaktorer knyttet til langvarig bærerskap. 93 pasienter med samfunnservervet urinveisinfeksjon med *E.coli* produserende ESBL ble spurt om blant annet reise og husdyr. De ble fulgt i 3 år med regelmessige avføringsprøver. Etter henholdsvis 1, 2 og 3 år har 50, 20 og 15 % fortsatt positive avføringsprøver med funn av ESBL. 16 % har etter en negativ avføringsprøve påny funn av ESBL i neste avføringsprøve. Hvor mange avføringsprøver man trenger for å kunne si at vedkommende er ESBL negativ permanent ble det ikke gitt svar på.

Arne V. Sørås fra OUS snakket om bærerskap hos husstandsmedlemmer. I ESCAPE I studien som gikk fra 2009-11 var det 100 inkluderte med 35 hustandsmedlemmer, 14 husdyr og 190 kontroller. De fant ESBL hos 40 % av husstandsmedlemmene men ikke hos noen av husdyrene og kun 3 % hos kontrollene. Bruk av ciprofloksasin skilte seg ut som en egen risikofaktor for bærerskap.

Einar Weme fra VV redegjorde for studier som viste at omkring 14 % av verdens befolkning er bærere av ESBL. Det urovekkende er at man de siste år har sett en økning på ca 5 % økning pr år (5 % av 14 % = 0.7 % økning/år). Foreløpig tall fra pågående studie i Drammen viser at ca 8 % av friske norske er bærere. Reise til Asia skiller seg ut som en høy risikofaktor for å erverve ESBL. Til slutt i denne sesjon fortalte Silje B. Jørgensen om ESBL prøver tatt fra kloakk i Bærum og fra fem ulike strender i Oslo området. I 8/20 vannprøver fant man ESBL og fra alle kloakkprøvene. I vannprøvene var august den måneden med høyest forekomst av sommermånedene. Man fant ulike sekvenstyper av *E.coli* i prøvene. Man kan altså eksponeres og potensielt koloniseres ved vanneksponering/bading. Hmm!

Så var det over til praktisk smittevernhåndtering ved de to erfarne smittevernlegene Dorthea Oma fra HUS og Egil Lingaas fra OUS.

Dorthea Oma innledet med å ta opp at smitteverntiltak handler om kostnader versus nytte. Man finner mange bærere uten tegn til sykdom. Er dette viktig? Viktig er det derimot å teste de som har vært innlagt på sykehus utenfor Norden. Det uansett ikke kost/nytte å teste alle. Testingen skal være hensiktsmessig og gjennomførbar. Flytting av pasienter innad i sykehus bidrar til smittespredning og bør begrenses. Overvåkingsscreening på risikoavdelinger som intensiv og andre poster med spesielt sårbare pasienter anbefales.

Egil Lingaas redegjorde for håndteringen av ESBL og VRE i OUS systemet. Han påpekte at det er manglende kapasitet for å gjennomføre smitteisolering i sykehus. Håndhygiene etterlevelse er ikke stort mer enn 50 % hos legene! Håndtering av ESBL og VRE i OUS systemet legger opp til noe strengere isolasjonsforhold for den enkelte pasient enn ved HUS. Hva gjelder VRE så er den en miljøbakterie med et stort

spredningspotensiale. Ved smitteoppsporing skal det være en inkubasjonstid på minst syv dager før prøve tas og det skal totalt fem negative kontroller til før pasient erklæres smittefri. Det har vært tre VRE utbrudd på OUS siden mars-17, 2033 pasienter er screenet og det er ved helgenomsekvensering påvist ulike ST typer.

Steinar Skrede fra HUS gikk rett på sak med empirisk sepsisbehandling ved økende resistensutvikling. Sepsis defineres som infeksjon med organsvikt hvor full Sofa score er lik eller over 2 poeng. I Norge behandler vi ca 10000 sepsis pasienter i året. Og "one size fits all" empirisk behandling er kanskje ikke riktig for alle pasienter. Patogenesen kan være ulik ved sepsis, blant annet derfor trenger vi mer individ tilpasset sepsis behandling. Svenske retningslinjer ble trukket frem som et eksempel, selv om algoritmen fremstår noe kaotisk og uoversiktlig så kan den brukes som en slags sjekkliste for å se om man har fått med seg alle viktige behandlingsrelaterte momenter hos den enkelte sepsis pasient. Oppdatering av den nasjonale antibiotikaretningslinjen fra 2013 trengs sårt.... revisjon, NÅ!

Torsdagen ble avsluttet med to innspill om infeksjonsmedisinerens plass i intensiv medisinen. **Hans Flaatten**, anestesilege fra HUS innledet. Skal infeksjonsmedisineren være konsulent, del av et intensivteam eller være ansatt i en egen intensiv enhet som intensiv lege. Intensiv lege er foreløpig ingen egen spesialitet men er på vei til å godkjennes som hovedspesialitet. I Frankrike, UK, Spania har de dette allerede som egen spesialitet. Sepsis dominerer på intensiv og overvåkingsavdelinger og det ble oppfordret fra både Flaaten og Øystein Undseth at flere engasjerer seg på intensivavdelinger og melder seg på den eksisterende 2 årlige intensivutdanningen. **Øystein Undseth** har vært en av initiativtakerne til interessegruppen for infeksjonsmedisinere som er interessert i intensiv medisin. Herved er oppfordringen gitt til å melde sin interesse. Egen link finnes på infeksjonsmedisinsk hjemmeside.

Etter årsmøte i NFMM og NFIM ble det tid til bading i et forlokkende varmt vær med vanntemperaturer over 20 grader C ved Holmen Fjordhotell.

Festmiddagen ble en varm og begivenhetsrik aften hvor vertskapet ved **Pål Jenum** ønsket velkommen og overlot så ordet til kveldens konferansier, komiker Jonas Bergland, som slettes ikke var bekymret for multiresistente bakterier. Jonas leverte til bestått og vel så det og bidro til en underholdende festmiddag hvor maten og tilhørende vin smakte fortreffelig. **Børre Fevang** fulgte opp og hadde en flott takk for maten tale. Prisutdelingen ble stødig fremført av leder for stipendkomiteen **Ingvild Nordøy** fra infeksjonsmedisinsk forening og **Ingeborg Aaberge** fra mikrobiologisk forening (bildet under). Som vanlig var det knyttet stor spenning til æresprisen som denne gang gikk meget fortjent til Smittevernlege gjennom mange år på OUS Rikshospitalet, **Egil Lingaas** (se egen omtale på s. 15). En fortjent prisvinner mottok stående applaus for sitt utrettelige arbeid innen forskning, undervisning og praktisk smittevernarbeid.

På fredag 1/6 åpnet æresprisvinner en spennende futuristisk fortelling 17 år frem i tid, til året 2035. Han trakk paralleller til utbredelsen av svartedauden i middelalderen og nåværende utbredelse av multiresistente bakterier i Europa. Kanskje burde vi være mer redd for de multiresistente

mikrober enn vi er i dag og ta lærdom av historien? Nye virus og bakterier, kanskje med høyere virulens og smittespredningspotensiale, vil sannsynlig komme og gi oss utfordringer som overgår de vi har i dag. Et spennende og tankevekkende foredrag!

Dernest var det publikasjoner fra mikrobiologi og infeksjonsmedisin siste året. Referanser kan sikkert fås hos foredragsholderne hvis man ønsker det.

Fredrik Müller fra mikrobiologisk avdeling, OUS trakk frem de viktigste mikrobiologiske publikasjoner. Mikrobiomforskning viser at tap av mikrobiom diversitet kan bla. føre til tap av infeksjonsbarriere, økt fedme og astmaforekomst. Rasjonell antibiotikabruk og tilførsel av probiotika kan bidra til å bedre et forstyrret mikrobiom. Utbredt bruk av disakarose i næringsmiddelindustrien kan ha betydning for overlevelse og spredning av *Clostridium difficile*. Det er ca 80 millioner gonoré-tilfeller årlig i verden, man frykter global spredning av ceftriaksonresistent klon. Internasjonalt samarbeid må til for å møte denne utfordring. Svenske kollegaer har ved fasekontrast mikroskopi undersøkelse klart å få pålitelig resistens svar på *E.coli* infeksjoner innen 30 minutter.

Jan Kristian Damås fra St. Olavs hospital/ NTNU foreleste på en innlevende måte om siste års viktigste publikasjoner fra infeksjonsmedisin. Innenfor sepsis feltet har EGDT (early goal directed therapy) ikke vist noen effekt fremfor tradisjonell sepsishåndtering. Hva gjelder steroider ved septisk sjokk klarer man ikke å vise noen signifikante effekter på harde endepunkter, men med samtidig Fludrocortison (Florinef-mineralkortikoid) så kan man vise effekt også på mortalitet. Tid til antibiotika gis ved sepsis har betydning for mortalitet. For væsketerapi har man ikke vist samme tidsavhengigheten.

Gentamicinbruk gir økt nyresvikt ved sepsis/septisk sjokk.

I en metaanalyse hvor man sammenlikner kontinuerlig betalaktamantibiotika behandling versus flere infusjoner over kort tid i løpet av døgnet kommer pasientene bedre ut med kontinuerlig infusjon. Tid for endring?

Kortikosteroider i 5-7 dager ved samfunnservervet alvorlig pneumoni viser redusert mortalitet. Det er inflammasjonen pasientene dør av og som man antar steroidene er med på å dempe.

Ventilatorassosiert pneumoni kan være en vanskelig diagnose å stille. Antibiotika gis gjerne hvis det tilkommer feber, nye infiltrater på Rtg thorax og crp økning. Men kanskje bør det vektlegges mer om pasienten er tyngre å ventilere. Antibiotika kan vurderes seponert allerede etter dag 3 hvis pasient ikke er tyngre å ventilere.

I en metaanalyse i Lancet så man at ved bruk av procalsitonin oppnådde man redusert mortalitet og samtidig kunne avslutte antibiotika tidligere.

Ved *Staphylococcus aurus* bakteremi finner man ingen effekt av å legge til rifampicin til cloxacillin.

Fæcesinstallasjon har vist effekt på mortalitet i en fransk studie når pasienten behandles mot clostridiuminfeksjon allerede ved første gangs innleggelse.

Ved meningitt gjelder rask spinalpunksjon og antibiotika behandling. Amerikanske retningslinjer har flere kontraindikasjoner mot spinalpunksjon før CT undersøkelse enn svenske retningslinjer som kun har fokalnevrologiske utfall som grunn til å gjøre CT før spinalpunksjon.

IVIG ved nekrotiserende fascitt viser ingen effekt i studier men i praksis gis det allikevel i følge foredragsholder.

Tilslutt noe om vaksinestudier som ble referert hvorav en vaksine mot 4 overflateantigener på *E.coli* viste 50 % reduksjon i forekomst av uvi hos pasienter med residiverende uvi. En ny Zostervaksine gir god immunrespons også hos immunsvekkete.

Marianne Bollestad fra SUS snakket om mecillinam behandling av ESBL *E.coli* infeksjoner. Mecillinam kan forsøkes ved *in vitro* følsomme stammer, men kun i høy dose som 400 mg x 3. Det ble reist spørsmål om 400 mg x 4 var enda bedre?

Aasmund Fostervold fra SUS snakket om Den Norske Klebsiella pneumoniae studien. Man finner stor diversitet med mange sekvenstyper. Bekymring er knyttet til ST 307 som er hyppigste sekvenstype som forårsaker klebsiellabakteremi i Norge. Den har stort spredningspotensiale og kan plukke opp ESBL karba.

Målet er å undersøke 1000 episoder med klebsiellabakteremi, og etter å ha sett på 700 slike episoder finner man en blandingsinfeksjon i ca. 20 % av tilfellene. Urinveisinfeksjoner dominerer. De fleste bakteremiene er samfunnservervet og mortalitet er ca 10 % etter 7 dager og 23 % etter 90 dager.

Etter lunch på fredag handlet det i de to første foredrag om trope- og utlandsmedisin.

Dominique A. Caugant fra FHI holdt en interessant forelesning om eliminasjon av epidemisk meningitt i Sub Sahara hvor man ser 500 000 meningitttilfeller pr. år med 10 % dødelighet, spesielt er barn < 5 år utsatt. Meningittbelte i Afrika affiserer 26 land. Hyppigheten forklares blant annet med kraftige vindstormer som ødelegger mucosa i øvre luftveier hos store befolkningsgrupper og gir økt risiko for invasiv meningokokksykdom hos bærere. Et meningokokk vaksineprosjekt ble lansert i 2010 med hjelp av midler fra WHO og Bill Gates foundation. Ingen alvorlige bieffekter ble observert og man fant at bærerskap gikk ned fra 0,4 % til 0 % i etterkant. Man fikk vaksinen inn i barnevaksinasjonsprogrammet. 3 000 000 vaksiner ble gitt og 300 000 meningitt tilfeller og 30000 dødsfall ble unngått. En stor suksess! I etterkant har man observert uventede tilfeller av meningokokk gr C blant annet i Nigeria med flere tusen tilfeller. En ny klon og sekvens type ST 10217 som ikke er sett før er påvist. Ny vaksine pentavalent ACYWX har vært gjennom fase I og II studier og antas ferdig til bruk i 2021. Global WHO plan: Defeat meningitis by 2030

Eyrun Kjetland fra OUS (bildet til venstre) snakket engasjert om schistosomiasis og de utfordringer man har i forhold til diagnostikk av genital schistosomiasis. Hun driver Bright Academy i Durban i Sør Afrika. Ikke bare bading men også annen ferskvannskontakt som dusjing og vasking kan faktisk gi schistosomiasis-smitte. Vær obs hvor vannet tas fra! Etter smitte lever hann og hunnormen tett sammen i vår kropp i venøse plexus hvor hunnen kan produsere opp til 7000 egg/uke i vår kropp som i løpet av et år kan utgjøre et volum på 2-3 cm3. Eggene gir inflammasjonsreaksjon som igjen fører til vevsdestruksjon. Diagnostikk i Norge kan gjøres med urin dipstick med etterfølgende mikroskopi. Det er best å ta urinprøve mellom klokken 10 AM og 2 PM. Det må gjøres filtrering av full volum urinprøve. Testen må gjerne gjentas for å øke sensitivitet. Urin prøve tatt bør lagres kjølig inntil undersøkelse. PCR undersøkelse av urin, vaginal utflod, spinal væske, avføring eller fra biopsi av affisert vev kan også gjøres i diagnostisk øyemed. Egg må være tilstede og i live. Ved mistanke om schisto, selv om man ikke får diagnostisk treff, kan man liberalt behandle med Praziquantel. Katajama feber etter noen uker er velkjent subakutt symptom, langtidsskadene i infisert vev som genitalia kan gi barnløshet og blødningforstyrrelser. Hos menn er hematuri et kjent symptom. Median levetid for ormen i kroppen er syv år. Schisto øker sjansen for å erverve HIV.

EPCLUSA® (sofosbuvir/velpatasvir)

CURE YOUR COMPENSATED ADULT HCV PATIENTS IN 12 WEEKS WITH THE FIRST PANGENOTYPIC SINGLE-TABLET REGIMEN[1,A]

ONE One pill, once a day[1,a]

CURE Up to 95–100% cure rates across Phase 3 pivotal studies in HCV GT1–6[1,b]

SIMPLIFIED Simplify treatment with the first single-tablet regimen for every genotype[1,a,c]

Therapeutic indications. EPCLUSA is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults.[1]

Contraindications. Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients. Medicinal products that are potent P-glycoprotein (P-gp) or potent cytochrome P450 (CYP) inducers (rifampicin, rifabutin, St. John's wort *[Hypericum perforatum]*, carbamazepine, phenobarbital and phenytoin). Co-administration will significantly decrease sofosbuvir or velpatasvir plasma concentrations and could result in loss of efficacy of EPCLUSA.[1]

Please refer to the Summary of Product Characteristics for full details of special warnings and precautions for use.[1]

EXPAND WHAT'S POSSIBLE

"PEOPLE DO NOT DECIDE TO BECOME EXTRAORDINARY. **THEY DECIDE TO ACCOMPLISH EXTRAORDINARY THINGS**"

SIR EDMUND HILLARY
FIRST PERSON TO CLIMB MOUNT EVEREST

[a] EPCLUSA offers an RBV-free, PI-free Single-Tablet Regimen option for the majority of HCV patients, excluding those with decompensated cirrhosis. For exclusion criteria please refer to SmPC. RBV is recommended for the treatment of patients with decompensated cirrhosis and may be considered for the treatment of HCV GT3 patients with compensated cirrhosis.[1]
[b] EASL defines cure as SVR12.[2]
[c] 12-week EPCLUSA is indicated for the treatment of all genotypes recognised by EASL guidelines.[1,2]

EPCLUSA®
sofosbuvir/velpatasvir
400 mg/100 mg tablets

EPC/NO/18-02/PM/1052 | Date of preparation: January 2018

▼ **Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig.**

C Epclusa «Gilead»
Antiviralt middel. ATC-nr.: J05A X69
TABLETTER, filmdrasjerte *400 mg/100 mg:* *Hver tablett inneh.:* Sofosbuvir 400 mg, velpatasvir 100 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).
Indikasjoner: Behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos voksne. **Dosering:** Behandling skal igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av pasienter med HCV infeksjon.
Voksne: 1 tablett daglig. Bør brukes i kombinasjon med ribavirin hos visse pasientgrupper (se Felleskatalogteksten for ribavirin). *Anbefalt behandlingsvarighet og kombinasjon med ribavirin:*

Pasientgruppe[1]	Behandling og varighet
Alle HCV-genotyper uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	Epclusa i 12 uker Tillegg av ribavirin kan vurderes for pasienter med genotype 3 med kompensert cirrhose
Alle HCV-genotyper med dekompensert cirrhose	Epclusa + ribavirin i 12 uker

1 *Anbefalingene gjelder også ved hiv-koinfeksjon samt tilbakevendende HCV etter levertransplantasjon.*

Dosering ribavirin: Gis oralt, sammen med mat. *Pasienter med Child Pugh B-cirrhose før transplantasjon eller genotype 3 og kompensert cirrhose (før eller etter transplantasjon):* Ribavirindosen skal være vektbasert (<75 kg = 1000 mg og ≥75 kg = 1200 mg) og fordeles på 2 doser. *Pasienter med Child-Pugh C-cirrhose før transplantasjon eller Child-Pugh B eller C etter transplantasjon:* Startdose på 600 mg daglig, fordeles på 2 doser, som kan opptitreres til maks. 1000/1200 mg daglig (<75 kg = 1000 mg og ≥75 kg = 1200 mg) hvis den tolereres godt. Ellers bør dosen reduseres som indisert basert på hemoglobinnivå. ***Glemt dose:*** Dersom <18 timer er gått siden glemt Epclusa-dose, skal dosen tas så snart som mulig og deretter tas neste dose til vanlig tid. Dersom >18 timer er gått skal neste dose tas til vanlig tid. Dobbel dose skal ikke tas. Ved oppkast <3 timer etter inntak skal en ny dose tas. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, B eller C). Sikkerhet og effekt er vurdert ved Child-Pugh B-cirrhose, men ikke ved Child-Pugh C-cirrhose. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og dosering er ikke vurdert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR <30 ml/minutt/1,73 m^2) eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse. Ved kombinasjon med ribavirin, se Felleskatalogteksten for ribavirin ved Cl_{CR} <50 ml/minutt. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhets- og effektdata mangler. *Eldre:* Ingen dosejustering nødvendig. ***Administrering:*** Kan tas med eller uten mat. Bør svelges hele. Skal ikke tygges eller knuses pga. bitter smak.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av potente P-gp- eller CYP450 induktorer (rifampicin, rifabutin, johannesurt (prikkperikum), karbamazepin, fenobarbital og fenytoin). Samtidig bruk vil redusere plasmakonsentrasjonene av sofosbuvir og velpatasvir signifikant og kan føre til tap av effekt.
Forsiktighetsregler: Skal ikke gis samtidig med andre legemidler som inneholder sofosbuvir. Alvorlig bradykardi og hjerteblokk (potensielt livstruende) har forekommet ved samtidig bruk med amiodaron, alene eller i kombinasjon med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen. Bør kun brukes sammen med amiodaron når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert. Hvis samtidig behandling vurderes som nødvendig skal pasienten overvåkes nøye ved Epclusa-oppstart. Pasienter med kjent høy risiko for bradyarytmi bør overvåkes kontinuerlig i 48 timer i egnede kliniske omgivelser. Pga. amiodarons lange halveringstid bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene overvåkes ved oppstart. Pasienter som får kombinasjonsbehandling med amiodaron bør advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk, og oppfordres til å kontakte lege umiddelbart ved ev. symptomer. V*ed tidligere behandlingssvikt med et regime som omfatter NS5A:* På grunnlag av NS5A-resistensassosierte varianter (RAV-er) etter behandlingssvikt på regimer med andre NS5A hemmere, in vitro-farmakologien til velpatasvir og resultatet av behandling med sofosbuvir/velpatasvir hos NS5A naive pasienter med NS5A RAV er, kan behandling med Epclusa + ribavirin i 24 uker vurderes for pasienter med behandlingssvikt, som antas å ha høy risiko for klinisk sykdomsprogresjon og ikke har andre behandlingsalternativer. *Levertransplanterte:* Behandling skal vurderes ut fra individuell fordel/risiko, da sikkerhet og effekt ikke er undersøkt. *Bruk sammen med visse hiv antiretrovirale regimer:* Økt tenofovireksponering er påvist, særlig ved bruk sammen med et hiv-regime som inneholder tenofovir og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicistat). Risiko/fordel ved samtidig bruk bør vurderes, spesielt ved økt risiko for nyredysfunksjon. Pasienten bør overvåkes for tenofovirrelaterte bivirkninger. Se Felleskatalogteksten for nevnte legemidler/kombinasjoner mht. nyreovervåkning. *HCV/HBV koinfeksjon:* Tilfeller av HBV-reaktivering, noen fatale, er rapportert under/etter behandling med direktevirkende antivirale midler. HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før behandlingsstart. HBV/HCV-koinfiserte pasienter bør overvåkes og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.
Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.
Se Kontraindikasjoner. Samtidig bruk av følgende P-gp- og CYP-induktorer anbefales ikke pga. mulig redusert effekt av velpatasvir/sofosbuvir: Okskarbazepin, rifapentin, modafinil og efavirenz. Legemidler som øker gastrisk pH forventes å redusere velpatasvirkonsentrasjonen. Antacida bør tas 4 timer før/etter Epclusa. H2 reseptorantagonister kan tas samtidig/før/etter Epclusa ved doser tilsv. famotidin 40 mg 2 ganger daglig. Samtidig bruk av protonpumpehemmere (PPI) anbefales ikke, ev. skal Epclusa tas med mat 4 timer før PPI i en maks. dose tilsv. omeprazol 20 mg. Samtidig bruk med amiodaron kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåkning anbefales. Digoksinkonsentrasjon kan øke ved samtidig bruk, og forsiktighet og overvåkning av terapeutisk konsentrasjon anbefales. Ved samtidig bruk av dabigatran anbefales overvåkning for tegn på blødning og anemi, inkl. koagulasjonstest. Nøye INR-overvåkning anbefales ved bruk av vitamin K-antagonister, pga. forandringer i leverfunksjonen ved behandling med Epclusa. *Visse hiv antiretrovirale regimer:* Se Forsiktighetsregler. Rosuvastatin, maks. 10 mg, kan tas samtidig med Epclusa. Samtidig bruk kan øke konsentrasjonen av rosuvastatin, med økt risiko for myopati, inkl. rabdomyolyse. Ved samtidig bruk av andre statiner (unntatt pravastatin), skal tett overvåkning av statinbivirkninger iverksettes og redusert statindose vurderes ved behov.
Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Bør ikke brukes under graviditet. Ved kombinasjonsterapi med ribavirin, se Felleskatalogteksten for ribavirin. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Skal ikke brukes ved amming. *Fertilitet:* Ukjent.
Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Hodepine, tretthet og kvalme. Reduksjon av hemoglobin hos pasientene behandlet med Epclusa +ribavirin. Bivirkningene ved kombinasjonsterapi med ribavirin tilsvarer bivirkningsprofilen til ribavirin.
Overdosering/Forgiftning: Hemodialyse fjerner effektivt sofosbuvir, ekstraksjonsforhold 53 %, men sannsynligvis ikke velpatasvir som er sterkt bundet til plasmaproteiner. Se Giftinformasjonens anbefalinger for sofosbuvir J05A X15 side c og velpatasvir J05A X side c.
Pakninger og priser: 28 stk. (flaske) 491230. Pris (1 Okt 2017): NOK 190 164,20 (AUP inkl 25% MVA). Kostnadsfritt i henhold til blåreseptforskriften/smittevernloven.
Innehaver av markedsføringstillatelsen: Gilead Sciences International Ltd, Storbritannia. For informasjon kontakt Gilead Sciences Norway AS, +46 8 505 718 00. **Basert på SmPC godkjent av SLV:** 09/2017
For fullstendig preparatomtale (SmPC) se legemiddelverket.no

REFERENCES:

1. EPCLUSA Summary of Product Characteristics, September 2017.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). J Hepatol 2017;66(1):153-194.

EPC/NO/18-02/PM/1052 | Date of preparation: January 2018

GILEAD Gilead Sciences Norway A/S | Hemvärnsgatan 9, SE-171 54 Solna, Sweden | Phone: + 46 (0)8 505 71 800 | Fax: + 46 (0)8 505 71 801

Einar Weme og **Mina Høie** fra VVHF, **Åshild Marvik- Rødland** fra SIV, **Øyvind Kommedal** fra HUS og **Einar Nilsen** fra Molde SH ga oss innblikk i ulike måter å få rask ID og resistensbestemmelse fra blodkultur. Laboratoriner bruker noe ulike metoder. I Drammen bruker de agardiffusjon ved å helle direkte fra blodkultur ned på skåler. I Molde har de som mål å gi resistenssvar innen 24 timer etter at positiv blodkultur har flagget ut ved bruk av Vitek 2. Men det poengteres at svartid avhenger mer av åpningstid på laboratoriet enn tidsbruken selve resistensbestemmelsen tar. I Vestfold bruker de agar gradientdiffusjon, på Bærum fikk vi høre om bruk av Malditof mens i Bergen har de ved bruk av genteknologi kortet ned tiden til kliniker får svar på identifikasjon og resistensbestemmelse fra 45 til < 22 timer.

Alesandre Jakovljev fra St. Olavs hospital viste at *E.coli* isolater fra residiverende episoder med baktermi hos en pasient med et aortagraft representerte en heterogen populasjon av nær beslektede bakterier som sannsynlig har oppstått fra en singel klon fra denne biofilmassosierte residiverende infeksjonen. Mutasjonen i thyA representerer sannsynlig primær årsak til Bactrim resistens. Denne resistens avdekkes ikke på medier med lite thymin konsentrasjon.

Andreas Lind fra OUS avsluttet vårmøtet med å fortelle om hurtigdiagnostikk ved meningitt/ encefalitt ved OUS. Diagnostikk på ”gamle måten” inkluderer klinisk kjemisk us med leukocytter, protein og glukose bestemmelse, mikrobiologi med mikroskopi, dyrkning og PCR. Hurtigdiagnostikk med Filmarray kan påvise 15 agens i 200ul spinalvæske i løpet av 70 minutter med kun 2 minutter hands-on tid. Undersøkelsen kan rekvireres hos pasienter med meningittsymptomer < 3-5 dagers varighet der det forventes behandlingsmessig konsekvens. Det koster 1200/kassett og man advarer mot falsk positive og falsk negative ved ukritisk bruk.

Gledelig mange satt igjen til siste foredrag. Det tolket vi også som et tegn på at foredragene var interessante og forhåpentligvis godt utbytte til de mange fremmøtte.

Vi i Vestre Viken som denne gang arrangerte Vårmøtet var godt fornøyd med møtet i sin helhet og skjønt enig i at både det faglige og sosiale utbyttet hadde vært stort.

På vegne av alle legene på mikrobiologisk og infeksjonsavdelingene i Vestre Viken, som består av de 4 sykehus Drammen, Bærum, Ringerike og Kongsberg, sier vi takk for oss og vel møtt til neste års vårmøte i regi av Infeksjonsmedisinsk avdeling OUS !

Egil Lingaas

LEGEFORENINGENS ÆRESPRIS FOR INFEKSJONSMEDISIN OG MIKROBIOLOGI 2018

Pris- og stipendkomiteen begrunnelse:

Egil Lingaas i Avdeling for smittevern, Oslo Universitetssykehus fikk tildelt Legeforeningens ærespris for infeksjonsmedisin og mikrobiologi 2018.

Priskomiteen vektla i sin begrunnelse:

Egil Lingaas har bred kompetanse og arbeidserfaring i medisinsk mikrobiologi og smittevern. I sin arbeidskarriære har han bygget opp smittevernavdeling ved Oslo Universitetssykehus. Han startet med kun to personer ved avdeling for sykehushygiene ved Rikshospitalet og leder nå en smittevernavdeling ved Oslo Universitetssykehus med over 30 personer.

Lingaas har et stort engasjement innen faget og en god evne til å knytte mikrobiologi og smittevern sammen. Hans tilnærming til smittevern har vært mikrobeorientert. Han har også opprettholdt sin generelle medisinsk mikrobiologiske kompetanse og deltatt i diagnostisk arbeid ved mikrobiologisk avdeling.

Lingaas har etablert et regionalt nettverk innen smittevern i helsetjenesten som skal sørge for enhetlig høy kvalitet på smittevernarbeid. Han gir gjerne råd til kolleger innen smittevernproblematikk både innen sitt egen region og i andre helseregioner.

Egil Lingaas har en betydelig vitenskapelig produksjon og han tok doktorgrad 1991. Lingaas har spesielt vært interessert i studier for å kartlegge og spredning av antibiotika resistente bakterier i sykehus for å kunne bruke resultatene i det daglige arbeidet i forebygging av sykehusinfeksjoner. Lingaas er også spesielt interessert i å forebygge infeksjoner hos immunsupprimerte.

Pris- og stipendkomiteen trakk også frem at Egil Lingaas er en faglig motivator og er svært kunnskapsrik. Han har formidlet dette gjennom en stor undervisningsaktivitet i smitteforebyggende arbeid i over 20 år. Lingaas er villig til å stå på for saker som er viktige for smittevern og mikrobiologi. Han er opptatt av faglig kvalitet på alt arbeid som utføres.

Asker 31.5.2018

Norsk forening for infeksjonsmedisin
DEN NORSKE LEGEFORENING

Norsk forening for infeksjonsmedisin Årsberetning juni 2017 – juni 2018

Styrets sammensetning og arbeid
Følgende styre ble valgt på årsmøtet 31. mai 2017 og tiltrådte for en 2-årsperiode fra 01.09.2017.

Olav Lutro	Styreleder
Jørn-Åge Longva	Styremedlem/ nestleder/kasserer
Gry Klouman Bekken	Styremedlem
Ingvild Nordøy	Styremedlem
Hans Erling Simonsen	Styremedlem
Guro-Marte Gulstad Mpote	1. varemedlem/LIS med fast møterett
Rita Helleren	2. varamedlem

Det har blitt avholdt seks telefonstyremøter i perioden og ett ordinært styremøte. Det er planlagt ytterligere ett ordinært styremøte i forkant av vårmøtet. Referat fra styremøter legges ut fortløpende på foreningens nettsted. I tillegg har styremedlemmene utført saksbehandling per e-post om løpende saker. Flere av styrets medlemmer har i tillegg deltatt på møter arrangert av Legeforeningen.

De viktigste sakene for styret har vært
- Regnskap og revisjon for 2017
- Nominering av medlemmer til diverse utvalg, råd og komiteer
- Deltagelse i utvikling av den fagmedisinske akse (FaMe)
- Deltagelse i Gjør kloke valg – kampanjen
- Kommunikasjon angående Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus
- Høringsuttalelser til Legeforeningen, herunder
- Endring i forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek – gyldighet for antibiotika resept endret til 10 dager
- Endring i MSIS-forskriften og forskrift om allmennfarlige smittsomme sykdommer
- Lovendringer- Komiteer og råd for ivaretakelse av Legeforeningens arbeid med spesialist- og etterutdanning
- Forslag om endring av loven om fagmedisinske foreninger
- Retningslinjer for Legeforeningens alkoholpolitikk

Medlemstall i NFIM
Per 07.02.2018 hadde NFIM 229 ordinære medlemmer og 66 assosierte medlemmer, totalt 295 medlemmer.

Foreningens virksomhet og utvalg forøvrig
Det har vært nedfelt et betydelig arbeid av foreningens medlemmer i grupper og utvalg som er underlagt NFIM, og som representanter for NFIM i eksterne sammenhenger.

<u>Valgkomite 2017-2019</u>
Valgkomiteen består av Arne Broch Brantsæter (leder), Marjut Sarjomaa og Bjørn Åsheim Hansen.

<u>Pris- og stipendkomite 2015-2019</u>
Pris- og stipendkomiteen har bestått av Ingvild Nordøy, Vegard Skogen, Anne Ma Dyrhol Riise (varamedlem) og Jan Kristian Damås (varamedlem).

<u>Nettsider</u>
Hans Erling Simonsen er redaktør for NFIMs nettsted (legeforeningen.no/nfim). Jon Birger Haug har ansvar for nettstedene hivfag.no,

hepatittfag.no, antibiotikabruk.no og pestposten.no.

Faglig veileder for oppfølging og behandling av hepatitt C

Olav Dalgard har på vegne av NFIM revidert "Faglig veileder for behandling av hepatitt C". Arbeidet har foregått i samarbeid med Norsk gastromedisinsk forening og Norsk forening for medisinsk mikrobiologi. Den reviderte versjonene av veilederen er distribuert til medlemmene per e-post og har blitt lagt ut på NFIMs nettsted og hepatittfag.no.

Faglig veileder for oppfølging og behandling av hepatitt B

En gruppe ledet av Olav Dalgard med medlemmer fra Norsk gastroenterologisk forening og NFIM har arbeidet med en veileder for oppfølging og behandling av hepatitt B. Denne ble lansert november 2017.

Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv i Norge

Bente Bergersen har ledet arbeidet med revisjon av Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv i Norge, som utkom i ny versjon i 2018. Disse er tilgjengelig via nettstedene hivfag.no og NFIMs nettsted.

Interessegruppe for infeksjonsleger innen intensivmedisin

Under årsmøtet 2017 ble det besluttet å opprette Interessegruppe for infeksjonsleger innen intensivmedisin. De arrangerer en sesjon under Vårmøtet 2018.

Nettundervisning

Ingvild Nordøy og Hans Erling Simonsen har hatt ansvar for organisering av nettundervisningen. Det har siden forrige årsmøte vært avholdt ni nettundervisninger (per 07.05.2018) med god deltagelse. Nettundervisningen har fra 2017 blitt tilrettelagt av Avdeling for kompetanseutvikling ved Oslo universitetssykehus.

pest-POSTEN

pest-POSTEN (ansvarlig redaktør Torgun Wæhre, medredaktør Olav Lutro, kulturredaktør Bjørn Myrvang, redaksjonssekretær Jon Birger Haug, redaksjonell medarbeider Øyunn Holen og annonsesjef Trond Bruun) er medlemsblad for NFIM. Bladet utkommer med fire nummer i året.

Representasjon i Legeforeningen og andre fora

Spesialitetskomiteen i infeksjonssykdommer

Spesialitetskomiteen oppnevnes av Legeforeningen etter nominasjon fra NFIM og Ylf/Fuxx i foreningen. Gjeldende komité er oppnevnt for perioden 01.01.2018 – 31.12.2021 og består av:

Leder	Lars Heggelund
Medlem	Lars Kåre Kleppe
Medlem	Andreas Lind
Medlem	Bente Bergersen
Medlem LIS	Solveig Aalstad Jonasson
Varamedlem	Harald Steinum
Varamedlem	Vegard Skogen
Varamedlem LIS	Ingrid Hoff

European Society of Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

Olav Lutro (styreleder) representerer NFIM i ESCMID Council. NFIM var representert med poster under ECCMID i april 2018.

Nordic Society of Microbiology and Infectious Diseases (NSCMID)

Bjørn Blomberg er foreningens representant i NSCMIDSs styre (fra 2013, valgt for 6 år).

Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS)

Haakon Sjursen og Bente Bergersen er representanter for NFIM.

Fagråd for Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) 2014-2018

Jon Birger Haug er representant for NFIM.

Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål i Legforeningen

Per Espen Akselsen representerer NFIM i perioden 1.1.2015 – 31.12.2018.

Medisinsk arbeidsgruppe for smittevernleger i spesialisthelsetjenesten (MASS)
Maria Vandbakk-Rüther, Anne Mette Asfeldt og Gry Klouman Bekken (vara) representerer NFIM (01.09.2016-31.08.2018). Maria Vandbakk-Rüther representerer Norge i Multidisciplinary Joint Committee in Infection Control, en nydannet organisasjon under UEMS.
MASS fungerer også som norsk nasjonalkomité (National Committee) for European Committee on Infection Control (EUCIC). EUCIC er en komité under European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID). Per Espen Akselsen representerer Norge i EUCICs Advisory Board.

Norsk kvalitetsregister for hiv (NORHIV)
Eirik Pettersen er NFIMs representant i styringsgruppen (2016-2020).

Nasjonalt overvåkingssystem for virusresistens
Bente Bergersen er NFIMs representant i fagrådet (2015-2019).

Fuxx (Fagutvalg av leger i spesialisering)
Randi Haukaas Bjerkreim, Hanna Eilertsen, Marianne Bollestad og Synnøve Underlid Berg

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus
Jan Kristian Damås er NFIMs representant i faggruppe for revisjon av retningslinjer for behandling av sepsis i regi av Helsedirektoratet. Jon Birger Haug og Hans Erling Simonsen er NFIMs representanter i Helsedirektoratets brukergruppe som arbeider med en mer hensiktsmessig utforming ar retningslinjene til bruk på forskjellige elektroniske plattformer.

Økonomi
Foreningens økonomi er god. Regnskap for 2017 vil bli fremlagt under årsmøtet.

Stavanger, 07.05.2018

Olav Lutro, Styreleder — Jørn-Åge Longva, Nestleder/kasserer

Gry Klouman Bekken, Styremedlem — Ingvild Nordøy, Styremedlem

Hans Erling Simonsen, Styremedlem

Referat Årsmøte i Norsk forening for infeksjonsmedisin, Asker 31.05.2018

Deltagere: Styret: Olav Lutro, Ingvild Nordøy, Jørn-Åge Longva, Hans Erling Simonsen, Gry Klouman Bekken
Antall andre medlemmer: 20
Forfall: Guro-Marte Mpote, Rita Helleren.
Referent: Gry Klouman Bekken
Dato for referat: 31.05.18

Saksliste

1. Godkjenning av innkalling og saksliste
Årsmøtet godkjente innkalling og saksliste.

2. Valg av møteleder og referent
Årsmøtet valgte Olav Lutro til møteleder
Årsmøtet valgte Gry K. Bekken til referent

3. Årsberetning for 2017-2018
Olav Lutro gjennomgikk årsberetningen.
Årsmøtet tok årsberetningen til orientering.

4. Regnskap 2017
Jørn-Åge Longva redegjorde for budsjettet som ble godkjent av revisor kl 13:20 31.05.18.
Årsmøtet tok regnskap 2017 til orientering.

5. Budsjett 2018
Jørn-Åge Longva redegjorde for budsjettet.
Årsmøtet vedtok budsjett 2018.

6. Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehuset
a. *Bekymring med tanke på oppdateringsfrekvens*
i. Orientering fra Styret og diskusjon
Kort orientering om styrets arbeid ved Olav Lutro. PE Akselsen fra KAS orienterte om hvor

prosessen står overfor HDIR. HDIR har planlagt et forprosjekt med to 50% stillinger i 3 mnd fra 01.09.18. KAS ved Akselsen har søkt den ene stillingen, den andre blir besatt av HDIR. Man tar sikte på å legge en plan for snarlig revidering samt senere revisjoner. Styret i NFIM vil følge prosessen tett.
ii. Fagressurser blir en forutsetning for revideringsarbeidet. S Skrede garanterer at HUS vil prioritere ressurser og oppfordret fagmiljøet forøvrig til å bidra på lik linje. Kort diskusjon om fremtidig arbeidsform for redaksjonen og faggruppene/fagansvarlige.

7. Plan for arrangør av kommende Vårmøter
Olav Lutro orienterte om styrets tanker om å avklare neste arrangør tidligere. Målsetningen er at neste arrangør skal være klar senest 2 år i forkant av arrangementet. De sykehusene som har lyst til å arrangere vil prioriteres.

8. Eventuelt
a. Kloke valg-kampanjen
Gry Klouman Bekken orienterte kort om kampanjens hensikt og viste eksempler på anbefalinger fra andre lands infeksjonsforeninger. Det er behov for å rekruttere 2-3 andre for å få en komite i gang. Det ble en kort diskusjon om synergieffekt med andre ønskede intervensjoner i klinisk arbeid, f.eks antibiotikastyring. KAS vil kunne støtte opp om distribusjon av anbefalinger i fagmiljøet.

Rapport fra Pris- og stipendkomiteen i NFIM og NFMM

På vårmøte arrangert av NFMM 31.05 og 1.06. 2018 ble følgende priser delt ut:

1. **Vårmøte stipend** til LIS ble delt ut til:

a. Fra NFMM: *Gunhild Kittang* (SUS)

b. Fra NFIM: *Helene Skjefte* (Ålesund sykehus), *Åshild Soltvedt* (HUS), Håkon Kinck Borén (OUS, RH), *Thomas Schwartz* (Vestre Viken) og *Rebecca Bhatti* (OUS, US).

2. **Reisestipend** ble delt ut til:

a. Fra NFMM: *Einar Tollaksen Weme* (Vestre Viken, Drammen) for deltagelse ved "The 2019 Gorgas Course in Clinical Tropical Medicine" som arrangeres fra 28. januar til 29. mars i Lima, Peru. Arrangør er University of Alabama, Birmingham, USA.

b. Fra NFIM:
1. *Thomas Skrede* (Vestre Viken, Drammen) for deltagelse på «Diplomkurs Tropemedisin» ved Bernard Nocht Institut, Hamburg, Tyskland.

2. *Dag Halvorsen* (UNN) for deltagelse på 12 ukers kurset "Professional Diploma in Tropical Medicine and Hygiene (East African Partnership)" som arrangeres av London School of Hygiene and Tropical Medicine med samarbeidspartnere i Øst-Afrika. Kurset avholdes i Tanzania og Uganda i perioden 27.08-23.11.18.

Alle mottagere av reisestipend vil etter retur Norge skrive en reiserapport som vil publiseres i pest-POSTEN.

3. Forskningsstipend fra NFMM på NOK 50 000 ble i år igjen tildelt Øystein Haarklau Johanesen (SIV) for videre forskning på Cryptosporidium infeksjon i Etiopia.

4. I henhold til statuttene skal Legeforeningens ærespris for infeksjonsmedisin og medisinsk mikrobiologi tildeles en norsk infeksjonsmedisiner eller mikrobiolog som gjennom forskning eller praktisk arbeid gjør en betydelig innsats for kartlegging, forebygging, diagnostikk og / eller behandling av infeksjonssykdommer i Norge eller i utlandet.

Årets ærespris ble tildelt *Egil Lingaas* (NFMM, OUS) for hans fremragende arbeid gjennom mange år med smittevern.

Ingvild Nordøy,
Leder i Pris og stipend komiteen

Doktorgrad

Om sepsis i Norge

Siri Tandberg Knoop

disputerte for ph.d-graden
den fredag 8. juni 2018
ved Universitetet i Bergen

Avhandlingens tittel: *"The epidemiology and characteristics of sepsis in Norwegian hospitals"*. Oppgitt tema for prøveforelesning var *"Long-term outcome after sepsis"*.

Avhandlingen utgår fra Klinisk Institutt 2 ved Det Medisinske Fakultet, Universitetet i Bergen, med professor II Steinar Skrede som hovedveileder og professorene Hans K. Flaatten og Nina Langeland som biveiledere.

Den vil bli tilgjengeliggjort elektronisk via Bergen Open Research Archive (BORA).

Det er velkjent at sepsis er en hyppig årsak til sykehusinnleggelser og død, men det har vært lite forsket på tilstanden i Norge. Denne doktorgraden beskriver forekomst, årsaker og behandling av sepsis i norske sykehus. Arbeidet inkluderer en ettårig, prospektiv studie fra Haukeland Universitetssjukehus av sepsis utgående fra infeksjoner oppstått i samfunnet, samt en landsomfattende kartlegging ved hjelp av data fra Norsk pasientregister og Statistisk sentralbyrå.

Resultatene bekrefter at sepsis er vanlig og behandlingen omfattende. Totalforekomsten var 140 tilfeller per 100 000 innbyggere per år, og sepsis opptok 3.5 % av sengekapasiteten i norske somatiske sykehus i perioden 2011-2012. Forekomsten var signifikant høyere blant menn enn kvinner fra og med 20-årsalder, og den steg betydelig med økende alder. I begge studiene døde en fjerdedel av pasientene under opphold for sepsis, og mer enn hvert tiende dødsfall i norske sykehus ble knyttet til diagnosen. Halvparten av sepsispasientene ved Haukeland Universitetssjukehus mottok ikke intensivmedisinsk behandling, men en del av disse ble behandlet ved en medisinsk overvåkningsavdeling.

Resultatene i avhandlingen støtter opp om initiativer som er tatt vedrørende raskere behandling og bedre oppfølgning i sykehus av sepsis, slik at dødeligheten går ned. Samtidig vil sepsis få økende aktualitet i årene som kommer grunnet en stadig vekst av eldre og kronisk syke i befolkningen. Det vil oppstå en konflikt mellom etterspørsel og behandlingskapasitet dersom dagens normer for tilbud om spesialisert behandling opprettholdes. Halvparten av de overlevende sepsispasientene ved Haukeland Universitetssjukehus døde innen fem år etter utskrivelse - mange etter svært kort tid. Det er derfor mange hensyn å ta i fremtidens planlegging av håndtering og ressursbruk for denne pasientgruppen.

DIFTERI - EN GLEMT SYKDOM I VERDENS UTKANT

En lærerik måned på oppdrag for Leger Uten Grenser

Av Øyunn Holen

Jeg reiste på to dagers varsel, og uten for mange forkunnskaper, så læringskurven var bratt. Likevel sitter jeg med følelsen av at spørsmålene om difteri er flere enn svarene etter å ha tilbrakt en måned med behandling av difterisyke blant rohingya-flyktninger i det sør-østlige Bangladesh.

På flyet på vei østover leste jeg det jeg hadde skrevet ut av litteratur før jeg dro. WHOs Guidelines [1], UpToDate (2-4), CDCs informasjon om difteri [5], Folkehelsas nettside [6] og noen artikler fra tidsskriftet om difteriutbrudd i Norge før i tiden [7-9]. De siste tok jeg med meste av nysgjerrighet og for underholdning, men disse ga viktige perspektiv på dagens utbrudd.

Det var gått ca. halvannen måned siden man registrerte de første tilfellene av difteri i området da jeg ankom i romjula. Difterisykehuset vårt tok over etter provisoriske difteri-avdelinger ved to lokale feltsykehus – disse også drevet av Leger Uten Grenser. Hektisk byggevirksomhet hadde pågått i en uke og sykehuset vårt hadde sine første pasienter samme dag som jeg ankom. Samtidig fortsatte byggingen av resten av sykehuset, og sykehuset så mest ut som en byggeplass den første uka med bygningsarbeidere, kasser med medisinsk utstyr og pasienter om hverandre.

Det var to andre internasjonale leger i prosjektet da jeg kom, en drøy uke senere kom en norsk lege til, Morten Rostrup, etterhvert fikk vi ansatt to bangladeshiske leger også. På det meste var vi til sammen 20 internasjonale i teamet, med både medisinske og ikke-medisinske personell.

Toksinproduserende bakterie

Difteri forårsakes av den toksinproduserende *Corynebacterium diphtheria*. Toksinene bakterie utskiller forårsaker, betennelse og hevelse i svelg og luftveier med celledød som gir pseudomembran, det karakteristiske hvitlige fastsittende belegget på tonsiller, i svelg luftrør eller nese. Men ikke alle difteribakterier utskiller toksin, de må være infisert med en bakteriofag for å gjøre det. Bakteriestammer som ikke produserer toksiner, er generelt apatogene, men kan gi et mildt sykdomsforløp, gjerne hos særlig utsatte individer.

Difteri er ikke utelukkende en øvre luftveisinfeksjon. Toksinet bæres med blodet til andre organer, myokarditt med ledningsforstyrrelser, nevritt med forbigående nerveskader og nyresvikt

kan bli resultatet av systemisk toksinpåvirkning. Disse sekundæreffektene av difteri opptrer fra en uke til flere måneder etter den akutte sykdommen og kan alle være dødelige. UpToDate antyder at opptil 30 % av pasienten kan få slike sekundære effekter, hvor graden av affeksjon avhenger av mengden toksin [3].

Pustebesvær

Jeg var ganske nervøs ved avreise, jeg kan ikke legge skjul på det. Nå skulle jeg behandle en rekke barn med alvorlig pustebesvær. Og noen få av barna var så affiserte med luftveis ødem og pseudomembran i larynks/trakea at de fikk luftveisobstruksjon. Men vi hadde ikke flere enn 6-7 barn som kom inn i den tilstanden. De var alle mellom 2-5 år, og hadde den typiske inspiratoriske stridoren kunne høres i hele rommet. For disse barna var det hele svært dramatisk. Til tross for behandling, tok det opptil halvannet døgn før bedringen kom for de som overlevde. Dette var dramatiske døgn for foreldre og barn. På toppen kunne de også få reaksjon på behandlingen vi ga. Tre av dem døde.

Klinisk diagnostikk

Men for de fleste var dette en faryngitt som var litt verre enn vanlig bakteriell faryngitt, de fleste med sykehistorie på 2-3 dager, og klinisk var det vanskelig å skille ut hvem som hadde difteri.

Noen hadde et tydelig konfluerende hvitlig belegg som dekket svelg og det meste av tonsillene. Da var det ingen tvil. I følge UpToDate [2] skulle omtrent en tredjedel av pasientene ha den typiske grå/hvite pseudomembranen på tonsillene. Det kunne omtrent stemme med hva vi så.

De fleste kom med noe kunne godt se ut som en typisk streptokokkhals ved inspeksjon av farynks, hvite flekker i kryptene på forstørrede og røde tonsiller. Av og til kunne disse hvite flekkene være delvis konfluerende, andre ganger ikke. Mange hadde ingen hvite flekker eller membraner på de røde hovne tonsillene sine.

Som jeg har gjort flere ganger før når jeg har vært på oppdrag med Leger Uten Grenser, sendte jeg en takknemlig tanke til erfaringen fra Oslo Legevakt og de mange kveldstimene tilbrakt der med å titte ned i såre halser. Jeg vet i alle fall hvordan en typisk streptokokkhals ser ut. Allmennkunnskap er godt å ha med seg i felt for Leger Uten Grenser!

Men ut fra størrelsen på lymfeknutene hos de fleste var det lett å skjønne at her var det noe annet på gang enn vanlig bakteriell/viral øvre luftveisinfeksjon. De fleste hadde en rekke forstørrede lymfeknuter på 2-3 cm både ved kjevevinkelen, submandibulært og nedover collum. Noen fikk også en del hevelse i bløtdelsvevet rundt, noen så uttalt at man kalte det ”bull neck”, men det var de færreste. Noen av barna hadde også lett neseblødning, og hvitlig membran kunne være synlig i nese hos noen. Noen av barna hadde sår rundt munnen, de var som regel infisert med også andre mikrober, så det var vanskelig å avgjøre om dette var difteri-sår eller ikke. Bare et par av pasientene hadde typiske sår med hvitlig belegg på andre lokalisasjoner på kroppen.

Så å si alle hadde også feber, men stort sett lavgradig – 38-39 grader – også hos barn, selv om mange var betydelig allmennpåvirket. Mange av barna var dessuten moderat underernærte, da de alle hadde gjennomlevd en dramatisk flukt fra hjemlandet uten mat og husly over uker og mange hadde vært vitne til bestialske og grusomme scener.

Det hadde vært et team fra CDC og gjort mikrobiologisk testing blant de førte tilfellene i utbruddet. Noen av tilfellene de hadde testet var positive, men ikke alle. Bakterien var sensitiv for penicillin fikk vi vite. Det var all mikrobiologiske informasjonen om utbruddet som kom meg i hende så lenge jeg var der. Hvilken biotype av difteribakterien som var på ferde fikk vi ikke vite.

Det ble en vanskelig oppgave å finne klare kriterier for hvem som skulle legges inn – og kohort-isoleres – og ikke. Alle var innlagt i 48 timer både pasienten og pårørende – av smittevernhensyn. Etter to dagers effektiv behandling regnes ikke pasienten som smitteførende lenger. Vi ville jo ikke sende noen hjem igjen med difteri, som så kunne spre dette videre i de tett befolkende flyktningleirene. Vi ville heller ikke legge inn folk med annen halsesyke og utsette dem for difterismitte. Mulighetene for det var selvfølgelig mange, selv om alle pasientene og ansatte brukte munnbind hele tiden inne på sykehuset og alle ble oppfordret til å vaske hendene i klorvann så ofte som mulig, og alltid på vei inn og ut av et av teltene i sykehuset. Det var rikelige med dunker fylt av klorvann med tappekraner godt spredt rundt på sykehuset, minst en ved hver døråpning, og de gikk aldri tomme – takket være en ivrig og erfaren vann- og sanitæransvarlig i prosjektet.

Behandling

Behandlingen er antitoksin og antibiotika. Bakterien var sensitiv for penicillin, tabletter til all som kunne svelge. Pasientene kom seg svært raskt. Alle var bedre etter en dag, og de fleste var så å si helt bra ved utskrivelse dag to. Men hvordan sikre compliance for tablettbehandling fire ganger daglig så lenge som 14 dager når pasienten er bra igjen etter to? Acitromycin en gang daglig hvor behandlingen kunne kortes ned betydelig på grunn av den lange halveringstiden til medikamentet, ble et praktisk alternativ.

Alle pårørende fikk også behandling for bærerskapsutrydning, for å stoppe epidemien, da friske bærer av bakterien ofte et smittespredere under en slik epidemi. WHOs retningslinjer anbefalte syv dagers behandling for dem. Tre doser med azitromycin (som kunne gis i løpet av den perioden de var tilstede på sykehuset) sikret compliance hos pårørende som var med på sykehuset. For teamene som jobbet ute i leirene med å gi resten av husstanden behandling, kunne en enkelt injeksjon med benzathin (depot) penicillin være et alternativ, men folk var generelt ikke glade i injeksjoner her.

Antitoksin

Antitoksin mot difteri virker inne i blodbanen, mens toksiner som allerede var kommet inni vevet ikke vil nås. Dermed var det viktig at pasientene fikk behandling så raskt som mulig. De fleste av pasienten våre kom på ettermiddagen, og vi var raskt i gang med å gi den 3-4 timer lange antitoksin-behandlingen døgnet rundt.

Antitoksin utvinnes fra hesteserum – i dag som den gangen det først ble tatt i bruk på slutten av 1800-tallet. Dermed gir serumet fort alvorlig immunreaksjon. Vi ga premedikasjon med antihistamin og steroider systematisk til alle, likevel reagerte neste 20 % av pasienten våre med en immunreaksjon og vi fikk ikke gitt full dose. (UpToDate oppgir at 10 % av pasienten vanligvis får immunreaksjon og/eller serumsyke [2]. Reaksjonen kom brått – som en anafylaktisk reaksjon – og kunne være alvorlig – så det gjaldt å følge med, og hver pasient krevde kontinuerlig observasjon fra en sykepleier. Det var også viktig at infusjonen startet langsomt for å venne kroppen til å tåle serumet, så gravis øke infusjonshastigheten, som ble monitorert med manuelt telling av dråper i tellekammer.

Den vanligste reaksjonen startet i luftveien med host, tette luftveier, pipelyder over lungene, tungpust og oksygenmentingsfall. Hos noen kunne reaksjonen også starte som generalisert urticaria. Noen fikk kribling og ubehag i kroppen og tachykardi.

Med en ekstra dose steroider og reduksjon i av infusjonshastigheten klarte vi likevel å gi noen av disse pasienten full behandling, men noen fikk redusert dose pga hypersensitivitetsreaksjon.

I tillegg har pasienten fare for å utvikle serumsyke i ettertid. Det er en reaksjon som kommer 1-2 uker etter infeksjonen og kan gi, feber, muskel- og leddsmerter, kløende utslett og slapphet og kan vare opptil 3-5 uker. Hvor mange av pasienten som risikerer å få en slik sen hypersensitivitetsreaksjon varierer sterkt i litteraturen (10 % - 80 %) [4,5]. I skrivende stund har jeg ingen informasjon om hvor mange av våre pasienter som fikk slike slike symptomer, men undersøkelser pågår.

DAT-behandlingen var altså en risikabel behandling med potensielt alvorlig bivirkninger. Dermed ønsket vi ikke å gå denne behandling til andre enn de var sikre på at hadde difteri og sannsynlig høyt toksinnivå. I praksis ble typiske tegn som sammenhengende pseudomembran, «bull neck» og pustebesvær med inspiratorisk stridor kriterier for dette. Membranen i farynks består av døde celler og fibrin og indikerer høy toksinproduksjon hos bakteriene.

Epidemi med mange spørsmål

Hvorfor oppstod denne epidemien blant rohingya-flyktningene? Fordi de var en uvaksinert befolkning etter mange år uten tilgang til helsetjenester. Bangladesh har hatt difterivaksine i vaksinasjonsprogrammet sitt siden 1979, og de oppgir god vaksinasjonsdekning. Rohingyaene bodde dessuten tett under kummerlige forhold, hvor hver familie hadde et lite plasttelt hvor de sov på bakken. Det var dessuten vinter og kaldt om natten, så FNs nødhjelpstepper var gode å ha – for alle –også helsearbeidere på nattevakt. Litteraturen sier at epidemier oppstår oftest om vinteren i tempererte områder på den nordlige halvkule (5).

Vi behandlet totalt rundt 1000 pasienter. Drøyt 100 av dem med DAT-behandling og antibiotika. Resten fikk bare antibiotika. Det var altså flest som kom i denne mellomkategorien. De fleste pasientene våre var i aldersgruppen 5-10 år, men rundt en fjerdedel var ungdommer og voksne, men alle de alvorlig syke var 2-5 år.

Litteraturen oppgir at difteri har en dødelighet på 5 – 10 % (2-6). Det var en veldig annerledes epidemi vi så, med lav dødelighet, og høy andel pasienter med lavgradig sykdom.

Da epidemien begynte å avta etter ca. 3 uker, økte andelen pasienter med mindre alvorlig sykdom. Vi begynte også å se effekten av vaksinasjonskampanjen satt i gang av bangladeshisk helsevesen i samarbeid med WHO (de ønsket ikke at Leger uten Grenser gjorde dette), og flere at pasientene vi fikk inn hadde fått 1 av de anbefalte 3 dosene av vaksine (gis med en måneds mellomrom), og de var følgelig mindre alvorlig syke.

Artiklene i Tidsskriftet om de norske utbruddene på slutten av 1800-tallet og første halvdel av 1900-tallet, beskriver dramatiske utbrudd med en høy andel barn med pustebesvær og en sykdom med høy dødelighet. Faktisk var behandling av difteri med antitoksin den første publiserte kontrollerte randomiserte medisinske studien i verden, og den første påvist effektive behandling mot vi hadde mot en infeksjonssykdom (7-9).

Kan den epidemien vi var vitne til artet seg så annerledes fordi difteribakterien i årenes løp hadde endret seg? Kunne vi ha å gjøre med en annen biotype (med mindre toksinproduksjon) enn de bakteriene som sirkulerte i Norge på slutten av 1800-tallet og begynnelsen av 1900-tallet? Det kan vi vel heller ikke utelukke.

Samtidig oppgir litteraturen at ikke-toksin-produserende stammer kan gi lette symptomer, særlig hos utsatte og sårbare grupper. Rohingya flykningene i disse leirene kan absolutt sier å

være en sårbar gruppe. Kunne det være både toksin-produserende og ikke-toksinproduserende difteribakterier i omløp? Ikke umulig. Kunne deler av befolkningen ha delvis beskyttelse fra gjennomgått kutan difteri? Kutan difteri er ifølge litteraturen vanligere i tropiske strøk.

Kan det også tenkes at lette tilfeller av difteri i Norge den gangen ikke ble registrert, at det bare var de alvorlig tilfelle med laryngal affeksjon som ble registrert som difteri? Dette er vel også noe vi ikke kan være helt sikre på.

Kan det tenkes at vi overdiagnostiserte i Bangladesh? Mulig vi gjorde det i noen grad, men trolig ikke i ekstremt stor skala. Størrelsen på lymfeknutene indikerte at det var noen annet på gang enn streptokokk- og virale tonsillitter/ faryngitter.

Så spørsmålene jeg sitter igjen med er mange. Dette er en sykdom som fortsatt er endemisk mange steder i verden (og er kanskje underrapportert). Epidemier forekommer fortsatt. Det er også pågående epidemier i Jemen, Indonesia og Venezuela (10). Disse epidemiene forekommer ofte i krisesituasjoner i fattige områder, med dårlig registering og lite diagnostikk tilgjengelig. Dermed blir kunnskapen om disse epidemiene sparsom. Bedre diagnostikk og bedre registering/ rapportering ville bedret dette, og rettledet den kliniske håndteringen. Kanskje grunn til å betrakte difteri som en neglisjert sykdom?

Referanser:

1. Operational protocol for clinical management of Diphtheria Bangladesh, Cox's Bazar (Version 10th Dec 2017). http://www.who.int/health-cluster/resources/publications/WHO-operational-protocols-diphtheria.pdf?ua=1
2. UpToDate. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of diphtheria. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-diphtheria?search=diphtheria&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. UpToDate. Epidemiology and pathophysiology of diphtheria. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathophysiology-of-diphtheria?search=diphtheria&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
4. UpToDate. Serum sickness and serum sickness-like reactions. https://www.uptodate.com/contents/serum-sickness-and-serum-sickness-like-reactions?search=serum%20sickness&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
5. CDC. Pink Book's Chapter on Diphtheria https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf
6. Folkehelseinstituttet. Difteri - veileder for helsepersonell. https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/difteri---veileder-for-helsepersone/
7. 7. Paul Linnestad. «Blod er en ganske spesiell saft» – innføring av serumbehandling for difteri i Norge. http://tidsskriftet.no/2014/09/legelivet/blod-er-en-ganske-spesiell-saft-innforing-av-serumbehandling-difteri-i-norge
8. Edvard Breivik, Christoph Gradmann. Halsesyke i Europas utkant – da difteriantitoksinet kom til Romsdals amt. http://tidsskriftet.no/2014/04/medisinsk-historie/halsesyke-i-europas-utkant-da-difteriantitoksinet-kom-til-romsdals-amt
9. Marit Fjellhaug Nylund, Glemte sykdommer: Medd. nr. 2 fra Buskerud amts bakteriologiske laboratorium. Om difteri. http://tidsskriftet.no/2014/08/tidligere-i-tidsskriftet/glemte-sykdommer
10. ECDC. Communicable disease threats report, 10-16 December 2017, week 50. https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-10-16-december-2017-week-50

Beslutningsforum anbefaler at ZINPLAVA® kan innføres til forebygging av tilbakefall av CDI hos pasienter med høy risiko for tilbakefall[1]

CDI antitoksin B til forebygging av CDI tilbakefall hos voksne med høy risiko for CDI tilbakefall[2]

ZINPLAVA® (bezlotoxumab)

Behandling med Zinplava vil være et tillegg til standard antibiotikabehandling for definerte pasientgrupper med minst ett tilbakefall av CDI, og som har en eller flere av følgende risikofaktorer i tillegg: alder >65 år, nedsatt immunforsvar, tidligere CDI episode, hypervirulente stammer, alvorlig CDI.[1]

Utvalgt sikkerhetsinformasjon

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene.

Advarsler og forsiktighetsregler
ZINPLAVA er ikke en behandling mot CDI og har ingen effekt på den pågående CDI-episoden. ZINPLAVA skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusdose.

Interaksjoner
Terapeutiske monoklonale antistoffer har vanligvis ikke et signifikant potensial for legemiddelinteraksjoner.

Før forskrivning av Zinplava, se preparatomtalen

Referanser: 1. https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2020180226%20-%20protokoll%2c%20signert.pdf, lest 15.05.2018 **2.** Zinplava SPC Mars 2018, avsnitt 4.1.

CDI=*Clostridium difficile* infection.

MSD

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10.
Copyright © 2018 MSD (Norge) AS. All rights reserved. INFC-1247832-0004 05/18

▼ Zinplava, MSD

C ***Immunglobulin mot C. difficile-toksin B.*** ATC-nr.: J06B B21

Står ikke på WADAs dopingliste

KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning *25 mg/ml:* *1 ml inneh.:* Bezlotoksumab 25 mg, sitronsyremonohydrat, dietylentriaminpentaeddiksyre, polysorbat 80, natriumklorid, natriumsitratdihydrat, natriumhydroksid (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Forebygging av tilbakefall av Clostridium difficile-infeksjon (CDI) hos voksne med høy risiko for tilbakefall av CDI.

Dosering: ***Voksne inkl. eldre:*** Bør gis som 1 enkelt i.v. infusjon på 10 mg/kg kroppsvekt i løpet av antibiotikakuren som gis mot CDI. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever-/nyrefunksjon:* Ingen dosejustering. *Barn:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. *Tilberedning/Håndtering:* Fortynnes umiddelbart etter uttak fra kjøleskap. Hetteglasset kan også oppbevares ved romtemperatur og beskyttet mot lys ≤24 timer før tilberedning. Klar til moderat opaliserende, fargeløs til svakt gul væske, skal ikke brukes hvis misfarging eller partikler oppdages. Skal ikke ristes. Trekk ut ønsket volum og overfør til infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml. Endelig konsentrasjon: 1-10 mg/ml. Blandes ved å snu posen forsiktig. Fortynnet oppløsning bør romtempereres før bruk. ***Administrering:*** Fortynnes og administreres deretter i.v. over 60 minutter. Skal ikke gis som støt- eller bolusdose. Kan gis via sentralt/perifert kateter. Må ikke gis samtidig med andre legemidler via samme slange.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Preparatet er ikke en behandling mot CDI og har ingen effekt på pågående CDI-episode. Skal gis sammen med antibiotika, innen de første 10-14 dagene av antibiotikakuren. Gjentatt administrering er ikke undersøkt; kun 1 enkeltdose bør gis.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se J06B B21
Ingen formelle interaksjonsstudier er utført. Legemiddelinteraksjoner er usannsynlige.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Begrensede humane data. Dyrestudier har ikke vist reproduksjonstoksisitet. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke klinisk tilstand nødvendiggjør behandling. *Amming:* Utskillelse i morsmelk er ukjent. Monoklonale antistoffer kan utskilles i morsmelk. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet:* Ingen kliniske data. Dyrestudier er ikke utført.

Bivirkninger: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, diaré. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Feber, infusjonsrelaterte reaksjoner (inkl. kvalme, fatigue, feber, svimmelhet, hodepine, dyspné, hypertensjon).

Overdosering/Forgiftning: Ingen klinisk erfaring med overdosering. Opptil 20 mg/kg ble generelt godt tolerert i studier. *Behandling:* Pasienten overvåkes nøye for tegn/symptomer på bivirkninger, og hensiktsmessig symptomatisk behandling iverksettes.

Egenskaper: *Klassifisering:* Humant, monoklonalt antitoksin-antistoff som nøytraliserer aktiviteten til C. difficile-toksin B ved å binde seg til toksinet med høy affinitet. Gir passiv immunitet mot toksin som produseres av utvekster fra vedvarende eller nylig dannede C. difficile-sporer. *Fordeling:* Begrenset ekstravaskulær distribusjon. Gjennomsnittlig Vd: 7,33 liter. *Halveringstid:* Terminal $t_{1/2}$: Ca. 19 dager. Gjennomsnittlig clearance: 0,32 liter/dag. Clearance øker med økt kroppsvekt, og det gis derfor en vektbasert dose. *Metabolisme:* Kataboliseres via prosesser for proteinnedbrytning.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap ved 2-8°C. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys. Etter tilberedning: Bør fra et mikrobiologisk synspunkt brukes umiddelbart. Brukeren er ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold, som normalt bør være <24 timer ved 2-8°C eller <16 timer ved romtemperatur (≤25°C). Tidsbegrensningene inkl. også infusjonstiden.

Pakninger og priser: KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning:, ***25 mg/ml,*** 40 ml (hettegl., kr. 35212,30

Sist endret: 03.05.2017

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10.
Copyright © 2018 MSD (Norge) AS. All rights reserved. INFC-1247832-0004 05/18

Referat fra

Infeksjonsforum Vest-Norge

Clarion Hotel Admiral, Bergen den 6. april 2018

Av Reinhardt Flø

Overlege **Reidar Hjetland** fra Mikrobiologisk avdeling, Helse Førde, disputerte høsten 2017 med en avhandling om forekomst av flåttoverførte infeksjoner hos blodgivere i Sogn og Fjordane, og hovedfunnene i de 4 artiklene i avhandlingen ble presentert på møtet. Studien viste at 65,7% av de undersøkte blodgiverne hadde hatt flåttbitt noen gang, flest hos de som var mye ute i skog og mark. I alderen under 50 år var det flest menn, over 50 år flest kvinner. Få hadde hatt symptomer utover hudutslett. Forekomsten av borreliaantistoffer i serum hos friske blodgivere var høy. Seroprevalensen (IgG) økte med alder, hannkjønn og antall flåttbitt. Enzygnost IgG og C6 ELISA ga sammenlignbare resultat, og prøver med sterkt positive var alle positive i immunblot.

En utfordring er falsk positive IgM-resultat. Det ble ikke funnet serologiske holdepunkter for at skogflåttencefalitt (TBE) er etablert i fylket, men antistoffundersøkelser tyder på at human granulocytær anaplasmose forekommer. Det ble ikke funnet noen assosiasjon mellom generell funksjon, fysisk form, subjektive helseplager og antall flåttbitt og forekomst av borreliaantistoffer hos blodgiverne i studien.

LIS og fastlege i Naustdal, **Kjersti Instebø Garfors**, la fram en kasuistikk om en 56 år gammel kvinne som ble innlagt på medisinsk avdeling med stikkende smerter i bryst og venstre skulder/arm. Vanlig utredning ga ingen avklaring og det ble antatt en myalgisk etiologi. Vanlige smertestillende og NSAIDS hadde liten effekt. Smertene utviklet seg til smerter paravertebralt som spredde seg utover, men organundersøkelse og vanlige blodprøver var upåfallende. På grunn av forverring av smertene ble det etter 4-5 ukers sykehistorie gjort videre utredning hvor man fant positiv borreliaserologi med forhøyet IgG og IgM. Pasienten ble raskt henvist til nevrologisk poliklinikk for spinalpunksjon. Ved undersøkelse på nevrologisk avdeling bemerkes noe nummenhet i 3-5 finger ve hånd og en lett stillingsavhegig tremor i begge hender. Spinalvæskeundersøkelse viste positiv CSF/serum ratio for Borrelia IgG og IgM indeks, forhøyet protein (3.30) og mononukleær leukocytose (572), passende med nevroborreliose. Hun ble behandlet med ceftriakson intravenøst i 3 uker, det tilkom en langsom bedring. To måneder senere var hun stadig ikke i form. Hun ble undersøkt for ukarakteristiske magesmerter, men tilstanden oppfattes som restsymptomer etter nevroborreliose. Fem måneder etter symptomdebut var hun tilbake i jobb. Etter innlegget ble ble det diskusjon om behandlingen, om den burde vært forlenget til 4-6 uker, og om doksysyklin kunne vært et alternativ.

Kst. overlege **Kristin Agnete Stormo**, Haukeland Universitetssykehus la frem en kasuistikk om hepatitt B infeksjon. En 28 år gammel mann ble innlagt med akutt hepatitt B i 1998. I 2015 ble han behandlet for follikulært lymfom grad 3A, men behandlingen var suboptimal grunnet rusbruk og dårlig etterlevelse. Han gikk i partiell remisjon. Serologi viste da gjenomgått hepatitt B. Cirka et år senere fikk han lymfomresidiv med transformasjon til diffust storcellet B-celle lymfom og det ble startet behandling med CHOP 14. HBV serologi viste reaktivering av hepatitt B, og han fikk behandling med tenofovir. Han fulgte kun delvis opp behandlingen av lymfomet og hepatitt B. Lymfomet progredierte, og behandlingen ble endret med effekt, men han fulgte heller ikke nå opp behandlingen som planlagt. Etter ytterligere et halvt år ble behandlingen avsluttet på grunn av dårlig etterlevelse. Han ble fulgt poliklinisk og var i fortsatt remisjon av sitt lymfom i starten av 2017, men ble innlagt etter ytterligere et halvt år med leversvikt sekundært til hepatitt og fikk påvist progresjon av lymfomet. Han utviklet encefalopati, hepatorenalt syndrom og økende koagulopati med blødning fra luftveier og GI-tractus. Han døde etter en måned i sykehus. Denne kasuistikken ledet så opp til neste foredrag:

Overlege **Lars Karlsen**, Stavanger Universitetssjukehus, ga en god oversikt over Hepatitt B virusinfeksjon. Globalt er to milliarder mennesker smittet av HBV, de fleste lever i Afrika og Asia, og ca 10% er kroniske bærere. I 2013 var det 680.000 dødsfall av HBV, ubehandlet vil 20-30 % av pasientene dø av sykdommen. I Europa, inkludert Norge, er forekomsten hovedsaklig relatert til migrasjon, og MSIS anslår ca 25.000 pasienter med HBV i Norge.

EASL lanserer nå en ny inndeling av hepatitt B basert på om pasienten er HBeAg positiv eller HBeAg negativ. Innen hver av disse gruppene inndeles det så i enten kronisk infeksjon eller kronisk hepatitt basert på HBV-DNA, ALAT og tegn på leversykdom. Norge har ennå ikke tatt denne terminologien i bruk.

Ved smitte i lav alder eller ved tilleggsfaktorer for leverskade så øker faren for sykdomsprogresjon. Større virusmengde gir også større mortalitet, og det er viktig å starte behandling lenge før cirrhose inntreffer. Behandling er ikke kurativ, målet er å redusere cirrhose, forekomst av hepatocellulær carcinom og mortalitet. HBV-DNA vil imidlertid persistere, og viruset kan reaktiveres ved nedsatt immunitet. Langtidsbehandling med tenofovir eller entecavir gir tilbakegang av så vel cirrhose som fibrose. HBsAg serokonversjon regnes som en funksjonell kur, men dette forekommer nesten ikke under behandling. Derimot er det godt håp om å supprimere HBV-DNA, full supresjon kan oppnås etter flere års behandling. Hvis full suppresjon ikke oppnås er årsaken høyst sannsynlig dårlig compliance.

Immuntolerante kan også utvikle sykdom og i retningslinjene fra 2017 åpner EASL mer for behandling av immuntolerante >30 år. De norske retningslinjene gir her kun en betinget anbefaling.

Pasienter som ikke behandles bør følges med ALAT hver 3-6 måned. HBV-DNA halvårlig, HbsAg/HBeAg årlig og fibroscan med 1-3 års mellomrom.

LIS **Trond Johan Cooper**, Stavanger Universitetssjukehus, presentertet en mann med langvarige ryggsmerter, KOLS, hypertensjon og ca.vesica. MR viste en patologisk oppladning epiduralt bak L5/L6. og empirisk behandling med cefuroksim ble startet. Mikrobiologiske undersøkelser tatt noe senere, inkludert 16srRNA, TB dyrkning av biopsi og TB IGRA samt histolgiske undersøkelser fra området ga intet resultat. Ny MR en måned senere viste uendrede spondylodiskittforandringer og epidurale abscesser. Øvrig utredning ga ingen spesifikke funn. Smertene økte imidlertid på, det ble gjort dekompresjon av L4/L5, men undersøkelser av biopsi ga stadig ikke nå positive funn. Klinikken progredierte og et år senere ble det igjen tatt biopsier og gjort dekompresjon. I siste biopsi var der så vekst av BCG. Det fremkom at pasienten året før det aktuelle hadde fått i alt 6 BCG installasjoner i urinblæra på grunn av blærekreft. Han ble behandlet med isoniazid og rifampicin i totalt ni måneder, med tillegg av etambutol de første 2 ukene. BCG er nesten alltid resistent mot pyrazinamid. Pasienten ble også operert med fiksasjon, utrensking og pakking av ben og rapporteres å være i langsom bedring.

Tuberkuløs spondylodiskitt etter BCG installasjoner er svært uvanlig, mindre enn 20 tilfeller er beskrevet. Risikofaktorer er epitelskade i blære, immunsuppresjon og stråling

til bekken. Cystitt, feber, hematuri og prostatitt er relativt vanlig etter installasjon. Sepsis bilde med cytokinstorm er beskrevet. Det bør være lav terskel for kirurgi ved nevrologisk utfall dersom det foreligger tuberkuløs spondylodiskitt.

Overlege **Bjørn Blomberg**, Tropesenteret, Infeksjonsseksjonen, Haukeland Universitets-sjukehus, ga en oversikt over latent tuberkulose og tuberkulose hos immunsupprimerte. Det er sjeldent med annet en luftveis/dråpesmitte av tuberkulose, og selv ved dråpesmitte i alveolene vil det i 70-80% av tilfellene ikke bli noen infeksjon. Hos de som blir infisert vil 10% utvikle aktiv sykdom. Av de 90% som går i en latent fase vil 10% på et tidspunkt få en reaktivering. Ved aktiv tuberkulose vil 50% dø hvis ubehandlet, mens 25% blir kurert naturlig. I Norge er det ca 400 tilfeller av tuberkulose årlig. To tredjedeler av disse har lungeinfeksjon. Latent tuberkulose kan defineres som ”infeksjon med tuberkulosebakterier i kroppen uten tegn til sykdom”. Diagnosen stilles når det ikke påvises aktiv sykdom, og det er utslag i IFN-gamma release assay, evt Mantoux. IFN-gamma testen blir ikke positiv etter BCG vaksine, men kan ikke skille mellom aktiv og

latent sykdom. Som forebyggende behandling av latent tuberkulose brukes i Bergen rifapentin + isoniazid i tre måneder, evt isoniazid i ni måneder til pasienter med hivinfeksjon. Monoterapi kan imidlertid være risikabelt mtp resistensutvikling, og aktiv TB må alltid utelukkes. Ved latent tuberkulose og hiv koinfeksjon er risikoen for aktivering ca tidoblet. Ved samtidig behandling for tuberkulose og hiv må det tas hensyn til medikamentinteraksjoner. Ved lave CD4 tall bør ART startes raskt. Antireumatisk behandling med DMARDS (disease modifying antirheumatic drugs) gir risiko for aktivering under behandling og en tid, kanskje rundt et halvt år, etter avsluttet behandling. Behandling for latent tuberkulose bør fortrinnsvis gjøres ferdig før oppstart av DMARDS, med mindre det haster å komme i gang med den antireumatiske behandlingen. Ved behandling for aktiv tuberkulose bør i alle fall de første to månedene av behandlingen være gjennomført før DMARDS, helst hele behandlingen, om mulig.

Overlege **Alexander Leiva**, Haukeland universitetssjukehus, var nestemann ut med temaet ”PrEP - Pre-eksposisjonell profylakse mot hiv”. Det viktigste tiltaket for smittekontroll er at de som har hiv får stilt diagnosen og startet behandling.

Av de 350 hivpasientene som har oppfølging ved hivklinikken på Haukeland har over 95 % stabil viruskontroll. Antallet med udiagnostisert hiv i vårt område er ukjent. PrEP ble godkjent i Norge i 2017 og er rettet mot personer uten hiv, men med høy risiko for hivsmitte.

I Bergensområdet har ca 100 personer startet PrEP siste året. Grunnlaget for PrEP er to internasjonale studier: PROUD studien viste at kontinuerlig PrEP reduserte risikoen for hivsmitte med 86%. PrEP måtte gis i ett år til 13 personer for å forhindre ett smittetilfelle. I IPERGAY studien ble PrEP kun gitt før og etter seksuell aktivitet, også her var smittereduksjonen 86%.

Ved reseptiv analsex med ubehandlet hivpositiv partner er beregnet smitterisiko 1 av 65 uten PrEP og kondom, 1 av 650 med PrEP, men ikke kondom, og 1 av 6500 med PrEP og kondom. Målgruppene for PrEP er MSM, heteroseksuelle menn og kvinner som har multiple seksualpartnere fra eller i høyendemiske områder for hiv, spesielt ved inkonsistent kondombruk, samt injiserende sprøytebrukere som deler sprøyte med hivpositiv.

PrEP (tenofovir (TDF) og emtricitabin) forskrives på H-resept som intermitterende eller kontinuerlig behandling (ved samtidig heptitt B kun kontinuerlig behandling). Med PrEP er anslaget at det per i dag koster ca 400.000 kr å hindre ett tilfelle av hivsmitte. Imidlertid er det forventet betydelig lavere priser fra 01.09.18 etter at LIS-anbudsrunde er klar. Pasientene følges opp en måned etter oppstart, deretter hver 3 måned med blodprøver, hivtest og samtaler. Det screenes samtidig for hepatitt C, syfilis, og andre seksuelt overførbare infeksjoner. Til slutt presenterte Alexander data som viserøkt forekomst av syfilis og gonoré, spesielt hos MSM. Han stilte spørsmål ved om dette skyldes flere seksualpartnere, mindre kondombruk, eller rett og slett økt testaktivitet.

Infeksjonsforum Vest-Norge ble arrangert av GSK. Referatet er skrevet av GSK, godkjent av programkomiteen og hver foreleser har godkjent oppsummeringen av sitt foredrag

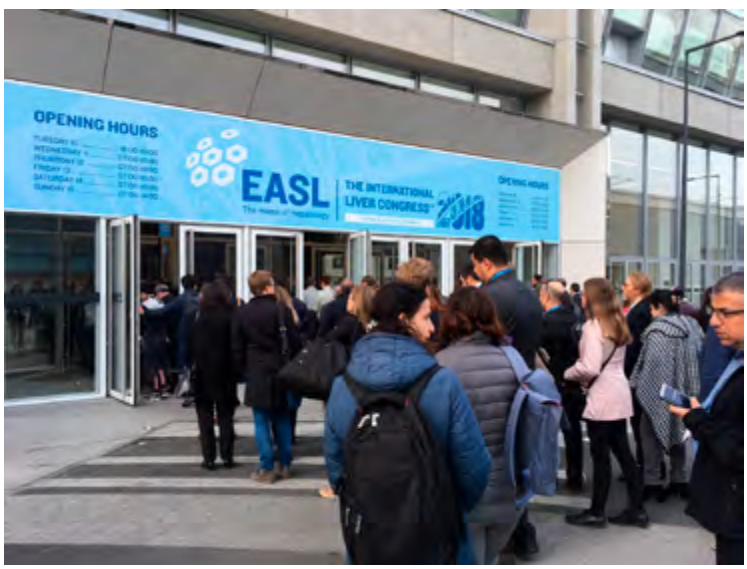
Programkomitéen bestod av Jørn Åge Longva, Randi Ofstad, Kjersti Instebø Garfors, Marianne Bollestad, Christoffer Lindemann, Ingerid Skarstein, Fredrik Grøvan, Steinar Skrede og Åshild Soltvedt.

---***---

Paris in the spring – et ferdaminne fra EASL 2018

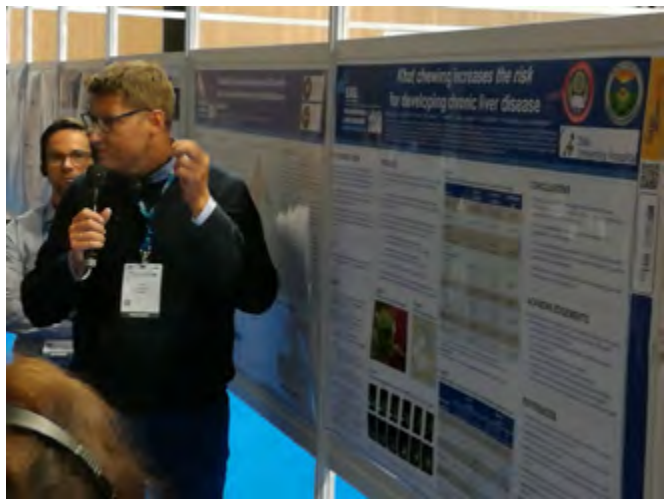
Bente Magny Bergersen

For en som er vant til å dra på kongress i Glasgow i november, var spaserturen fra Montparnasse til Paris Expo i april en betydelig opptur. De 10 000 deltagerne på EASL er (nesten) hel-elektroniske med e-postere, ymse apper og de fleste av innleggene tilgjengelig på nettet etter kongressen. Godt at nettverkbygging krever fysisk oppmøte.



Onsdagen startet med ”forskningstenketanker” og kurs i elastografi for de som trenger det. Deretter var det et strålende post graduate kurs i virale hepatitter som også finnes som fritt tilgjengelig pdf-kompendium-link. Alle kan nå lære seg hepatitt C midlene som brukes, for de skal vi bruke i mange år framover. Sofosbuvir er en robust, pangenotypisk nukleotid som hemmer NS5B-polymerasen. Ledipasvir (som kun finnes i kombinasjon med sofosbuvir) er en NS5A hemmer (førstegenerasjon). Elbasvir og velpatasvir er NS5A hemmere (andre generasjon). Voxilaprevir og grazoprevir er NS5 3/4 A proteasehemmere. Den eneste pasientgruppen som ikke kan bruke proteasehemmere, er dekompenserte cirroser. Rebehandling av HCV relaps etter DAA behandling omtales ikke i norske retningslinjer (enda) og få av oss får noe særlig erfaring i dette. Da er det godt å høre at ”sof/vel/vox” fungerer for nesten alle (98%) og uten at genotype eller resistensprofil har innvirkning på resultatet jmfr. POLARIS 1 og 4.

Geoffrey Dusheika hadde en grundig gjennomgang av spørsmålet om insidensen av HCC øker ved bruk av DAA framfor interferon. Svaret var et tydelig nei. Når det gjelder HCV vaksine er det fortsatt noen få som jobber med saken – spesielt med tanke på de som er mest utsatt for resmitte: msm og unge i aktiv rus. Litt nedtur at pasientene spiser og drikker på seg NASH etter avsluttet hepatitt C kur – kanskje greit å snakke litt med pasientene om det også, ikke bare om re-smitte.



Når antall postere med hepatitt C reduseres, blir det mer plass til hepatitt B. De ulike definisjoner for økt ALAT ble diskutert: EASL har en grense på < 40 U/l både for menn og kvinner, mens AASLD har < 25 for kvinner og < 35 for menn. Dette innebærer jo en del forskjeller når det gjelder hvor mange som faller inn under behandlingsgruppen. Som nevnt i forrige utmerkede nummer av *pest*-POSTEN, er det en norsk studie på gang hvor man hvor man stopper NA-behandling hos HBVe antigen negative. De uten cirrose og lav qHBsAg har størst sjans for å lykkes. Et absolutt krav før seponering er at man vurderer risiko for å dekompensere i forbindelse med «flare». Man må også ha mulighet til å følge dem veldig tett de første ukene etter seponering – ALAT og HBV DNA allerede etter to uker. Legekunsten kommer inn når det gjelder å gjeninnsette NA, ikke for sent og ikke for tidlig. Poenget med å indusere "flare" på denne måten er jo nettopp er å håpe at det induserer tap av HBsAg. Kort sagt: Inklusjon i NA-stopp studien anbefales!

Torsdag var det formell åpnings seremoni ledet av EASL's generalsekretær **Tom Hemming Karlsen** som er professor ved transplantasjons-enheten på Rikshospitalet. Vi legger også merke til at Olav Dalgard er medforfatter av de nye EASL hepatitt C retningslinjene (link), Håvard Midtgard er dypt involvert i International Symposium on Hepatitis Care in Substance Users og Asgeir Johannesens stipendiater presenterte flere postere.

"Norsk aften" uten sponsorer boblet av energi! Alle med interesse for virushepatitt bør melde seg inn i EASL for å få elektronisk tilgang til alt dette + HCV Advisor, LiverTree og Journal of Hepatology. Og dra til ICL2019 i Wien 10.-14. april med betydelig redusert kursavgift.

Det var den gang

Den gang alt var bedre ? Ikke alt, men noe var utvilsomt bedre før, deriblant de fleste papiraviser. Trengte vi et smil i hverdagen, kunne vi kjøpe Dagbla' hvor Andy Capp - og Hammarlunds tegninger og treffende kommentarer på side 3 kunne få en laber sinnsstemning flere hakk opp.

DAGENS LILLE STIKKPRØVE

"Yer never look at me like that!"

Hadde du minimal arbeidslyst, hadde du minimal arbeidslyst, hadde du en trofast støttespiller i arbeidsskye, øldrikkende Andy Capp.

Og Gøsta Hammarlund, hvor ofte humret vi ikke over din tegnekunst og dine treffende ord preget av ironisk distanse, ofte med hyllest til vakre kvinner og løssluppen erotikk, livsglede og livsnytelse, men denne gang fra legekontoret.

Det må vel være lov å være nostalgisk? - BM

Rapport fra

Paris Hepatology Conference 2018

14.-15.januar 2018

Av Tore Salte

Paris Hepatology Conference er en stor konferanse med fokus primært på virale hepatitter. Professor Patrick Marcellin (Université Paris Diderot og hepatologienheten ved sykehuset Beajoun i bydelen Clichy, Paris) er primus motor for konferansen. Jeg deltok på konferansen for første gang, og var eneste norske lege på konferansen i år.

Dag 1

Første dag av konferansen var dedikert til hepatitt C. Det var naturlig nok stor optimisme knyttet til de direktevirkende antivirale midlene (DAA) som nå på grunn av konkurranse og medfølgende prisreduksjon begynner å bli tilgjengelige til behandling av alle pasienter med hepatitt C. Det var mye fokus på om det er mulig å oppnå eradikasjon av hepatitt C, og hvordan en skal nå marginaliserte grupper som rusmisbrukere for å behandle disse slik at en unngår videre spredning av sykdommen.

Det var også et fokus på spesielle grupper med høy risiko for hepatitt C. I europeiske storbyer som London, Paris og Berlin ser en nå utbrudd av akutt hepatitt C blant menn som har sex med menn (MSM). En tror dette skyldes det som kalles chemsex. Dette er seksualpraksis der rusmidler blir brukt for å bli mindre reservert og høyne seksualopplevelsen. I en del tilfeller brukes også injiserte rusmidler og det kalles slamsex. Denne praksisen gir økt risiko for smitte seksuelt fordi sannsynligheten for kondombruk reduseres, det er økt risiko for koeksisterende seksuelt overførte infeksjoner, og det er blodsmitte ved deling av injeksjonsnåler.

I USA har de hatt en stor hepatitt C-epidemi blant generasjonen som ble født fra 1945-65 ("babyboomers"). Denne epidemien skyldtes i stor grad iatrogent påført smitte ved gjenbruk av injeksjonsnåler og transfusjon av blodprodukter

som ikke ble screenet for hepatitt C (eller andre blodbårne sykdommer). Mitchell Richmond fortalte om den andre bølgen med hepatitt C som de nå ser hos rusmisbrukere. Denne bølgen forsterkes ved at det er stor opiatepidemi i USA nå, der dødstallene på grunn av heroin har økt med over 400% fra 2007 til i dag.

Etter lunsj var det en sesjon om ikke-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD) som er en leversykdom i kraftig vekst i vestlige land. I USA er NAFLD/NASH den nest vanligste årsaken til å bli satt på venteliste for levertransplantasjon, bak hepatitt C, men foran alkohol.

Dag 2

Den andre dagen av konferansen var dedikert til hepatitt B. Det var en del diskusjon om interferon fortsatt har en rolle ved behandlingen av hepatitt B, og om det går an å identifisere de pasientene som har nytte av interferonbehandling. Det var ingen som klarte å predikere det veldig bra. Det var også en interessant diskusjon om å seponere nukleosidanaloger hos pasienter som har vært behandlet over mange år. Det var også en lengre sesjon om mulige framtidige behandlingsmuligheter. Mange aktuelle problemstillinger ved behandling av hepatitt B ble belyst både gjennom store plenumsforedrag og i mindre sesjoner der det ble presentert kasuistikker. I disse mindre gruppene var det stor grad av deltakelse i diskusjonen både fra paneldeltakere og publikum.

Dessverre måtte jeg dra fra konferansen litt før slutt for å rekke flyet tilbake til Kristiansand, så jeg gikk glipp av den siste sesjonen om hepatocellulært karsinom.

Oppsummering

Paris Hepatology Conference var en solid gjennomgang av virale hepatittsykdommer. Som lege i spesialisering var det mye å lære. Jeg er tidlig i spesialiseringen i infeksjonsmedisin og har litt erfaring med fibrosevurdering (Fibroscan) av pasienter med hepatitt B og C og behandling av hepatitt C. Jeg har lite erfaring med hepatitt B-behandling. Dersom man har mer erfaring med hepatitt B-behandling vil man få enda mer ut av gruppeseminarene og diskusjonene her. Jeg vil absolutt anbefale denne konferansen for infeksjonsmedisinere, mikrobiologer og gastroenterologer som vil oppdatere seg på virale hepatitter.

DIKTSPALTEN

Frøydis Sollid Simonsen

(1986 -)

Foto: Nedim Husic

En av de gleder jeg har hatt i livet, er når jeg helt overraskende har fått ei bok av en venn. En som gledet meg flere ganger, var kollega Øystein Strand, som døde så altfor tidlig. Han kunne spontant komme med ei bok han syntes om, og som han mente jeg ville ha glede av å lese. Her om dagen lå det i postkassa ei bok som redaktør Kjell-Olav Hovde i Kunnskapsforlaget vil gi meg, ei bok som han hadde falt for. Det var boka ”Hver morgen kryper jeg opp av havet”av Frøydis Sollid Simonsen. Boka er en samling av korte prosatekster, som fikk gode anmeldelser da boka kom ut i 2013. Jeg vet ikke riktig hva jeg mener om denne type kortprosa, men lar leserne smake på tre av debutantens litt spesielle tekster. Kortprosa hører kanskje ikke heime i ”Diktspalten”, men vi lar det gå denne gang da grensa mellom kortprosa og prosadikt er vel nokså flytende.

- BM

VI KAN IKKE SE MØRKET,

men vi kan se i mørket. Svart finnes ikke, det er bare fraværet av noe annet. Øyet oppfatter stråler, vi ser ikke objekter, vi ser ikke andre mennesker, vi ser ikke verden, vi ser bare lyset de reflekterer. Jeg ser ikke deg, bare lyset som støter mot kroppen din om morgenen og kastes tilbake, til meg. Jeg fanger det opp alt sammen. Vi blir født inn i lyset, og hele livet gjennom er dette alt hva vi ser, vi sperrer øynene opp, og alt vi kan se er lys.

OM MORGENEN – TIDLIG,

fortsatt i mørke - våkner jeg og er en amøbe. Forsvinner i søvnen igjen til vekkerklokka ringer. Jeg går gjennom alle utviklingens stadier, hver morgen kryper jeg opp av havet, ut av dyna, gror bein å gå på, beveger fingrene, reiser meg på to, tar på meg klær og blir langsomt en mer og mer kompleks organisme. Jeg pusser tennene. Alt sammen mens hjernen folder seg ut mot et sterkere og mer smertefullt lys: bevisstheten. Den slår til når jeg har sittet i cirka fem minutter ved kjøkkenbordet og drukket kaffe.

EN DANSK FORSKER

har funnet et bakteriesamfunn tretti meter under havbunnen, et sted med så få næringsstoffer at ingenting burde kunne klare seg. De absorberer næringsstoffer så langsomt at de så vidt kvalifiserer til betegnelsen «i live», og forbrenner oksygen ti tusen ganger saktere enn laboratoriekulturer. At de overhodet eksisterer kan hjelpe oss å trekke linjen mellom hva som er liv og hva som er død. Vi blir nødt til å redefinere hva liv er, hva livet kan være. Man trenger ikke sykle fram og tilbake til skole og jobb, trenger ikke spise mellom fire og fem måltider om dagen, prøve å legge seg klokka elleve om kvelden, men likevel ikke få sove før to-tre. I stedet kan man ligge helt stille i mange hundre år, fullstendig omgitt av åttiseks millioner år gammel leire.

BYGG BEHANDLINGEN MED

DOLUTEGRAVIR▼

SOM "CORE AGENT"[1]

INTEGRASEHEMMEREN SOM GIR

SIGNIFIKANT BEDRE EFFEKT
enn Atripla og darunavir/r i behandlingsnaive pasienter[2-3]

+

HØY BARRIERE FOR RESISTENS
0 resistens til dolutegravir + 2NRTI i studier i behandlingsnaive pasienter[2-5]

+

DOSERING UTEN BOOSTER
med få klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner[6]

For behandlingsnaive pasienter og for pasienter som kan ha fordel av å bytte sin behandling

Triumeq▼
dolutegravir/abacavir/
lamivudine

TRIUMEQ skal ikke brukes til pasienter som er kjente bærere av HLA-B*5701-allelet på grunn av økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner[7]

Triumeq er indisert til behandling av voksne og ungdom over 12 år, som veier minst 40 kg, som er infisert med humant immunsviktvirus (HIV)[7]

Les preparatomtale før forskrivning av preparatet.

References:

1. Llibre JM, Walmsley S, Gatell JM. Backbones versus core agents in initial ART regimens: one game, two players. *J Antimicrob. Chemother.* (2016); 71 (4): 856-861.
2. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J *et al.* Dolutegravir Plus Abacavir/lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 70(5): 515-519.
3. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015; 2: e127-36. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00027-2
4. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomized, double blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 927-35.
5. TRIUMEQ (dolutegravir, abacavir, lamivudin) Preparatomtale (19.01.2017) Kap 5.1.
6. Kandel CE, Walmsley S. Dolutegravir - a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *Drug Design, Development and Therapy.* 2015; 9: 3547-3555.
7. TRIUMEQ (dolutegravir, abacavir, lamivudin) Preparatomtale (19.01.2017) Kap 4.1 og 4.4.

Ved uønskede medisinske hendelser, kontakt GSK på telefon: 22 70 20 00.

gsk | ViiV Healthcare

WORKING ON BEHALF OF ViiV HEALTHCARE IN HIV

Trade marks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.
©2017 ViiV Healthcare group of companies or its licensor

Siste oppdateringer
NOR/TRIM/0009/16(3)a. Oktober 2017

Prescribing Information

Triumeq «ViiV Healthcare»

C ***Antiviralt middel.*** ATC-nr.: J05A R13

TABLETTER, filmdrasjerte ***50 mg/600 mg/300 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Dolutegravir 50 mg, abakavirsulfat tilsv. abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg, mannitol, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171), sort og rødt jernoksid (E 172).

Indikasjoner: Behandling av voksne og ungdom >12 år, som veier minst 40 kg, som er infisert med humant immunsviktvirus (hiv). Alle pasienter, uavhengig av etnisitet, bør screenes for HLA-B*5701-allelet før initiering av behandling med abakavir (se Forsiktighetsregler). Pasienter med ukjent HLA-B*5701-status som tidligere har tolerert abakavir bør også screenes før gjenoppstart av abakavir. Kjente bærere av HLA-B*5701-allelet bør ikke bruke abakavir.

Dosering: Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon. ***Voksne og ungdom >12 år og ≥40 kg:*** Anbefalt dose er 1 tablett 1 gang daglig. Anbefales ikke til pasienter <40 kg. Separate preparater av dolutegravir, abakavir eller lamivudin bør benyttes dersom seponering eller dosejustering av ett av virkestoffene er indisert. ***Glemt dose:*** Glemt dose bør tas så raskt som mulig, med mindre neste dose skal tas innen 4 timer. Da bør glemt dose ikke tas, og vanlig doseringsplan følges. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Abakavir metaboliseres hovedsakelig i leveren. Ingen kliniske data for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og bruk anbefales derfor ikke, med mindre det vurderes som nødvendig. Ved lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh 5-6) er tett oppfølging påkrevd, inkl. overvåkning av plasmanivået av abakavir om mulig. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ikke anbefalt ved Cl_{cr} <50 ml/minutt. *Barn <12 år eller <40 kg:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. *Eldre >65 år:* Begrenset erfaring. Ingenting tilsier at dosen må justeres. ***Administrering:*** Kan tas med eller uten mat.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig administrering av dofetilid.

Forsiktighetsregler: Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling reduserer risiko for seksuell overføring av hiv-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas iht. nasjonale retningslinjer. *Resistens mot integrasehemmere:* Siden anbefalt dose med dolutegravir er 50 mg 2 ganger daglig, er bruk av Triumeq ikke anbefalt ved resistens overfor integrasehemmere. *Overfølsomhetsreaksjoner:* Abakavir og dolutegravir er forbundet med risiko for overfølsomhetsreaksjoner. Bærere av HLA-B*5701-allelet har økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner for abakavir, men det kan også oppstå hos ikke-bærere. HLA-B*5701-status skal derfor alltid avklares før behandlingsstart. Pasienter med positiv HLA-B*5701-status, eller negativ HLA-B*5701-status som har hatt en mistenkt overfølsomhetsreaksjon under behandling med abakavir, skal ikke bruke Triumeq. Seponeres umiddelbart ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon, og behandling med abakavir eller dolutegravir må aldri gjenopptas. Forsinket avbrudd i behandling etter utbruddet av overfølsomhet, kan resultere i en livstruende reaksjon. Klinisk status, inkl. leveraminotransferaser og bilirubin, bør overvåkes. Etter en mistenkt overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, kan gjenopptagelse av abakavirbehandling medføre at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefallet er vanligvis alvorligere enn den innledende reaksjonen, og kan omfatte livstruende hypotensjon og død. Symptomer på overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme når som helst under behandlingen, men er vanligst de første 6 ukene. Nesten alle overfølsomhetsreaksjoner mot abakavir omfatter feber og/eller utslett. Andre symptomer er beskrevet nærmere under Bivirkninger, bl.a. luftveissymptomer og gastrointestinale symptomer, som kan føre til feildiagnostisering av en overfølsomhetsreaksjon som luftveissykdom (lungebetennelse, bronkitt, faryngitt) eller gastroenteritt. I meget sjeldne tilfeller er det sett overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter som gjenopptok abakavirbehandling, og som ikke hadde forutgående symptomer på overfølsomhetsreaksjon. Hvis behandlingen skal gjenopptas hos slike pasienter, må medisinsk assistanse være lett tilgjengelig. *Vekt og metabolske parametre:* Vektøkning og økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig. *Leversykdom:* Sikkerhet og effekt er ikke etablert ved signifikant underliggende leversykdom. Anbefales ikke ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt forekomst av abnormal leverfunksjon ved antiretroviral kombinasjonsbehandling, og må monitoreres. Ved tegn på forverring av leversykdom må opphold eller seponering vurderes. Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale midler mot hepatitt B eller C, se preparatomtalen for disse. Ved seponering hos pasienter koinfisert med hepatitt B anbefales regelmessig måling av leverfunksjon og markører for HBV-replikasjon, ettersom seponering av lamivudin kan gi akutt forverring av hepatitt. *Myokardinfarkt:* Observasjonsstudier har vist en assosiasjon mellom myokardinfarkt og bruk av abakavir, men årsakssammenheng er ikke bekreftet. Nødvendige forholdsregler bør tas for å redusere alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi). *Immunt reaktiveringssyndrom:* Ved alvorlig immunsvikt ved behandlingsoppstart, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener. Alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer sees ev. innen de første få ukene eller månedene etter at kombinasjonsbehandling er initiert. Eks. er cytomegalovirus-retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner, og Pneumocystis carinii-pneumoni. Autoimmune sykdommer (f.eks. Graves sykdom) er rapportert i den immune reaktiveringsfasen. Tidspunkt for utbrudd er imidlertid variabelt, og kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart. Overvåkning av leververdiene er anbefalt ved samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C ved behandlingsstart, da økning i leververdier forenlig med immunt reaktiveringssyndrom er sett. *Opportunistiske infeksjoner:* Pasienten bør informeres om at antiretrovirale midler ikke er en kur, og at de fortsatt kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av hiv-infeksjon. De bør være under klinisk oppfølging av lege med erfaring i behandling av hiv-relaterte sykdommer. *Osteonekrose:* Osteonekrose er rapportert i særlig grad ved fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering for antiretroviral kombinasjonsbehandling. Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer. *Mitokondriell dysfunksjon:* Se Graviditet.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne. Se tabellen for kombinasjoner som ikke er anbefalt eller krever dosejustering. *Effekt på dolutegravir, abakavir og lamivudin:* Dolutegravir metaboliseres hovedsakelig via UGT 1A1, og er også et substrat for UGT 1A3, UGT 1A9, CYP3A4, P-gp og BCRP, og legemidler som induserer disse enzymene kan derfor redusere plasmakonsentrasjon og terapeutisk effekt av dolutegravir. Samtidig administrering med legemidler som hemmer disse enzymene kan øke plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Absorpsjonen av dolutegravir reduseres av visse antacida. Abakavir metaboliseres via UGT-enzymer og alkohol dehydrogenase. Samtidig administrering av induktorer eller hemmere av UGT-enzymer eller legemidler som elimineres via alkohol dehydrogenase kan endre eksponeringen av abakavir. Lamivudin utskilles renalt. Aktiv renal sekresjon av lamivudin i urin skjer via OCT2 og MATE1 og MATE-2K. Samtidig administrering av OCT- og MATE-hemmere kan øke lamivudineksponeringen. Abakavir og lamivudin metaboliseres ikke i betydelig grad via CYP450. *Effekt av dolutegravir:* Dolutegravir kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som utskilles vha. OCT2 eller MATE-1 (f.eks. dofetilid, metformin). Pasienten bør følges nøye og dosejustering kan være nødvendig. Hemming av OAT3 er ikke undersøkt, mulig økning i plasmakonsentrasjonen av legemidler som utskilles via OAT3.

Triumeq kombinert med	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Etravirin uten boostret proteasehemmer	Reduserer dolutegravir. Anbefalt dose dolutegravir er 50 mg 2 ganger daglig. Triumeq er derfor ikke anbefalt ved bruk av etravirin uten at det samtidig gis atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir.
Efavirenz, nevirapin	Kombinasjon med Triumeq er ikke anbefalt.
Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin	Triumeq anbefales ikke brukt i kombinasjon med emtricitabin, siden både lamivudin og emtricitabin er cytidinanaloger (dvs. en risiko for intracellulære interaksjoner).
Tipranavir + ritonavir	Samtidig bruk ikke anbefalt, fordi anbefalt dose dolutegravir er 50 mg 2 ganger daglig når disse kombineres.
Ribavirin	Forsiktighet bør utvises.
Trimetoprim/sulfametoksazol	Dosejustering nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon.
Dofetilid	Kontraindisert.
Karbamazepin, okskarbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt (prikkperikum)	Anbefalt dose dolutegravir er 50 mg 2 ganger daglig, derfor anbefales ikke Triumeq.
Kladribin	Samtidig bruk er ikke anbefalt.
Metadon	Ny titrering av metadon kan av og til være påkrevet.
Metformin	Dolutegravir øker metforminkonsentrasjonen. Dosejustering av metformin kan være nødvendig, for å opprettholde glykemisk kontroll og ved moderat nedsatt nyrefunksjon, pga. økt risiko for laktacidose grunnet økning i metforminkonsentrasjonen.
Rifampicin	Samtidig bruk er ikke anbefalt, fordi anbefalt dose dolutegravir er 50 mg 2 ganger daglig når disse kombineres.
Magnesium/aluminiumholdig antacida, kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer	Bør tas godt adskilt i tid fra inntak av Triumeq (minimum 2 timer etter eller 6 timer før).

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Som en generell regel ved avgjørelse om bruk av antiretrovirale midler ved behandling av hiv-infeksjon hos gravide, og dermed reduksjon av risikoen for vertikal hiv-overføring til den nyfødte, bør det tas hensyn til både dyredata og klinisk erfaring hos gravide. Det foreligger ingen data på bruk av Triumeq hos gravide. Begrenset mengde data på bruk av dolutegravir hos gravide. Effekt ved graviditet hos mennesker er ukjent. En moderat mengde data på gravide som brukte abakavir og lamivudin i kombinasjon indikerer ingen misdannende toksisitet. Dolutegravir krysser placenta hos dyr. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mht. reproduksjonstoksisitet. Abakavir og lamivudin kan hemme cellulær DNA-replikasjon, og abakavir er vist karsinogent i dyremodeller. Klinisk relevans av disse funnene er ukjent. Triumeq skal kun brukes under graviditet dersom forventet fordel oppveier mulig risiko for fosteret. Hvis pasienter som er smittet med hepatitt B og samtidig behandles med lamivudin blir gravide, skal det tas hensyn til muligheten for tilbakefall av hepatitt ved seponering av lamivudin. Nukleosid- og nukleotidanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad (mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin). Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hivnegative spedbarn eksponert in utero og/eller postnatalt for nukleosidanaloger (disse ble hovedsakelig behandlet med regimer som inneholdt zidovudin). De viktigste bivirkningene er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene er ofte forbigående. Senere forekommende nevrologiske forstyrrelser er rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd); det er ukjent om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente. Disse funnene bør vurderes for alle barn som eksponeres for nukleosid- og nukleotidanaloger in utero, og som presenterer alvorlige kliniske funn av ukjent etiologi, særlig nevrologiske funn. Funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide for å forhindre vertikal overføring av hiv. *Amming:* Ukjent om dolutegravir utskilles i morsmelk. Skilles ut i melk hos dyr, hos rotter i høyere konsentrasjon enn i blod. Lamivudin og abakavir utskilles i morsmelk. Ingen tilgjengelige data angående sikkerhet ved bruk av abakavir og lamivudin hos spedbarn yngre enn 3 måneder. For å unngå hiv-overføring anbefales det at hiv-infiserte mødre ikke under noen omstendighet ammer sine barn. *Fertilitet:* Ingen humane data. Dyrestudier indikerer ingen effekt på fertilitet.

Bivirkninger: For mange av bivirkningene er det uklart om de skyldes dolutegravir, abakavir, lamivudin, andre legemidler som tas samtidig eller den underliggende sykdommen. *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, diaré. Nevrologiske: Hodepine. Psykiske: Insomni. *Øvrige:* Utmattelse. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Oppkast, flatulens, smerter i øvre del av mage, magesmerter, abdominal distensjon, mageubehag, gastrøsofageal reflukssykdom, dyspepsi. Hud: Utslett, pruritt, alopesi. Immunsystemet: Overfølsomhet. Luftveier: Hoste, nesesymptomer. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskelsykdommer (inkl. myalgi). Nevrologiske: Svimmelhet, somnolens, letargi. Psykiske: Unormale drømmer, depresjon, mareritt, søvnforstyrrelser. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi. Undersøkelser: Forhøyet ALAT, ASAT, kreatinfosfokinase. *Øvrige:* Asteni, feber, utilpasshet. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Nøytropeni, anemi, trombocytopeni. Immunsystemet: Immunt reaktiveringssyndrom. Lever/galle: Hepatitt. Psykiske: Selvmordstanker eller selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiatriske lidelser i anamnesen). Stoffskifte/ernæring: Hypertriglyseridemi, hyperglykemi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Gastrointestinale: Pankreatitt. Muskel-skjelettsystemet: Rabdomyolyse. Undersøkelser: Amylaseøkning. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Blod/lymfe: Erytroaplasi (PRCA). Hud: Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse. Nevrologiske: Perifer nevropati, parestesi. Stoffskifte/ernæring: Laktacidose. *Utvalgte bivirkninger:* Vær spesielt oppmerksom på følgende bivirkninger/parametre og se under Forsiktighetsregler hvordan disse skal håndteres: Overfølsomhetsreaksjoner, metabolske parametre, osteonekrose og immunt reaktiveringssyndrom. Økning i serumkreatinin forekom i løpet av 1. behandlingsuke og forble stabil i 96 uker. Ikke ansett å være klinisk relevant siden glomerulær filtrasjonshastighet ikke endres. *Symptomer på overfølsomhet for abakavir:* Nesten alle pasienter utvikler feber og/eller utslett (vanligvis makulopapuløst eller urticarialignende) som en del av syndromet. Andre symptomer omfatter kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte, munnsår, dyspné, hoste, sår hals, «adult respiratory distress syndrome» (ARDS), respirasjonssvikt, feber, letargi, utilpasshet, ødem, lymfadenopati, hypotensjon, konjunktivitt, anafylakse, hodepine, parestesi, lymfopeni, økte leverfunksjonsverdier, hepatitt, leversvikt, myalgi, i sjeldne tilfeller myolyse, artralgi, forhøyet kreatinfosfokinase, forhøyet kreatinin, nyresvikt.

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Ingen spesifikke symptomer eller tegn utover kjente bivirkninger. *Behandling:* Det bør gis støttende behandling basert på klinisk tilstand og nødvendig oppfølging. Lamivudin er dialyserbar, og kontinuerlig hemodialyse kan forsøkes, men behandlingen er ikke undersøkt. Se Giftinformasjonens anbefalinger for abakavir J05A F06, lamivudin J05A F05 og dolutegravir J05A X12 på www.felleskatalogen.no.

Pakninger og priser: 30 stk. (boks) kr 10443,30. **Sist endret:** 28.03.2017

For fullstendig preparatomtale (SPC), se www.legemiddelsok.no

Meld bivirkninger på www.legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger

Infeksjonssykdommer i musikkens verden:

Johan Sebastian Bach

(f. 21.03.1685 Eisenach - d. 28.07.1750 Leipzig)

Barokkens uomtvistelig største mester

«Musikkens endelige mål skal ikke alene være en sang til Guds ære, men til sinnets rekreasjon»

Av Bent von der Lippe

Foto: Colourbox

JS Bach's statue utenfor Thomaskirken i Leipzig

Oppvekst og tidlige år

Som yngst av 4 søsken ble J.S. Bach foreldreløs 10 år gammel. Hans familie hadde vært musikere i generasjoner, og av den eldste broren Johann Christoph fikk han orgelundervisning. Etter fullført gymnasium i Lüneburg ble han 1703 som 18-åring ansatt som musiker hos hertug Johann Ernst i Weimar, men fikk allerede 1704 fast organiststilling i Arnstadt og her utviklet han sitt orgelspill til fullkommenhet. I realiteten var han nå en selvlært mester.

Han ektet sin tremenning Maria Barbara Bach 1707, overtok en organiststilling i Mühlhausen samme år, dernest en stilling i Weimar og ble 1717 utnevnt til hoffkapellmester i Köthen. Hans hustru Maria Barbara døde 1720, men hadde født ham 7 barn hvorav 4 levde opp. 1721 giftet han seg så med Anna Magdalena Wülken og tiltrådte som Thomaskantor (i Thomaskirken) i Leipzig. Denne viktige posisjon beholdt han til sin død.

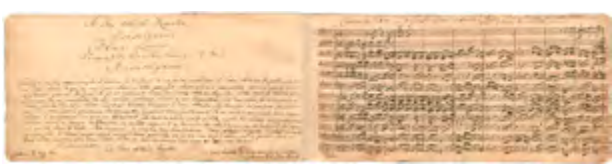
Sauer-orgelet (1884-89) i Thomaskirken, Leipzig

Leipzig-tiden

Skarer av elever strømmet til Leipzig og mange av disse ble betydelige musikere, deriblant 4 av Bachs sønner. Men mens Bach levde et borgerlig og upåaktet liv som kapellmester og kantor, ble hans store samtidige Georg Friedrich Händel (født samme år som Bach) feiret langt utenfor Tysklands grenser. Bachs beundring for Händel var stor: *" - han er den eneste jeg gjerne ville se før jeg døde, og den jeg helst ville være om jeg ikke var Bach"*. Men disse to giganter skulle aldri treffe hverandre. Bachs gemytt har neppe vært uten koleriske trekk, anekdoter forteller hvordan han under kor- eller orkesterprøver kunne rive av seg parykken og kaste den i hodet på musikerne, men at han må ha vært en stor pedagog er det neppe tvil om.

Bachs musikk

Han etterlot seg en enorm musikalsk produksjon som omfatter mer enn 1000 verk. Flere av disse oppføres på alle musikkscener verden over til stadighet. Hans allsidighet frembrakte en enorm orgelproduksjon, en rekke ouvertyrer og suiter for orkester, 6 Brandenburgkonserter *(bildet under)*,



solosuiter for cembalo, fiolin og cello, cembalo- og fiolinkonserter, en rekke klaververker og 5 årganger med kantater til samtlige av kirkeårets helligdager (ca. 300, hvorav ca. 200 er bevart) og mektige messer og pasjoner: H-moll messen, Mattheuspasjonen, Johannespasjonen og Julee-oratoriet – for å nevne noen.

Få av hans komposisjoner ble trykket i hans levetid og hans genialitet som komponist ble ikke erkjent av hans samtidige. Men kretsen rundt familien Mendelssohn i Berlin ga støtet til en etter hvert verdensomspennende renessanse for Bachs verker, spesielt etter den legendariske oppførelsen av Mattheuspasjonen i 1829 med Felix Mendelssohn-Bartholdy som dirigent.

Da en verdenskjent maler ble spurt om hvilket kunstverk han holdt for å være det ypperste, svarte han: *"Intet billedkunstverk kan måle seg med et preludium av Bach!"*

Sykdom og død

Bach brukte aldri briller og heller ingen billedfremstilling viser dette. Men fra 1747 ble synet gradvis redusert på grunn av bilateral katarakt, og da Fredrik den Store av Preussen det året mottok Bach i Potsdam fant han ham svært eldet og kalte ham "Gamle Bach", Bach var da 62 år. Våren 1750 kom den engelske okulisten John Taylor kom til Leipzig og opererte Bach den 1. og 4. april.

Taylor var født i Norwich 1703, studerte i Leyden, ble så apotekerlærling i London og studerte kirurgi på St. Thomas` Hospital. Han reiste overalt i Europa med egen vogn og opererte overalt, men ble etter hvert beryktet for sitt grenseløse sjarlataneri og sine komplikasjoner – han forlot pasientene umiddelbart etter utført kataraktoperasjon og registrerte ikke utfallet. I 1750 skrev Fredrik den Store: *"Hvis denne mannen heretter drister seg til å operere noen av mine undersåtter, vil jeg la ham henge!"*

Det har vært mange spekulasjoner vedrørende Bachs dødsårsak. Han fremviste betydelig fedme før 60-års alder og flere forskere har postulert en sannsynlig aldersdiabetes. Bach gjenvant ikke synet etter kataraktoperasjonene i april 1750, og hans helse skrantet tiltagende de neste 2-3 måneder. Dokumentert er det at Bach døde under bildet av bakteriell sepsis med høy feber og kortvarig koma. Septisk endophthalmitt har vært vurdert som en mulighet, men en slik komplikasjon vel tre måneder post-operativt virker mindre sannsynlig, hjerneabscess ville også være en mulig forklaring.

Etterspill

Bachs navn og livsverk var glemt i nærmere 100 år og hans grav ble gjenfunnet 150 etter hans død. Den ble lokalisert utenfor bymurene på Johannis Kirkegård. Først 1950 ble graven åpnet og hans skjelettdeler overført til Thomaskirken i forbindelse med 200-årsdagen for hans død.

Apropos fotball- VM

Jeg skriver dette innlegget om kvelden 15. juni like etter at Spania og Portugal har spilt uavgjort i en av de første kampene i fotball-VM. Hvilken kamp !

Og i en måned framover vil fotballkamper dominere på TV-skjermene; til enorm glede for mange, til irritasjon for mange andre.

Mange forfattere har vært fasinert og skrevet om fotball. Velkjent er det sikkert for mange at Dag Solstad og Jon Michelet har skrevet flere fotballbøker. Ikke så kjent er det at Albert Camus sto i mål for Racing Club i Alger, før tuberkulosen tvang ham av banen. ”Alt jeg vet best om menneskers moralitet og plikt, har jeg fotballen å takke for” sa Camus. Mange andre forfattere har spilt eller skrevet om fotball. Rainer Maria Rilke og Lars Saabye Christensen har laget dikt om den. Per Olov Enquist skrev fotballkronikker. Vladimir Nabokov skrev om andre ting enn fotball, men var som student keeper på universitetslaget i Cambridge. Nick Hornbys ”Tribunefeber” handler om den nærmest absurde følelsesmessige engasjementet knyttet til fotballsporten og favorittlaget Arsenal.

Og vi må ikke glømme Pave Johannes Paul II, som var høyreving i Krakow i sin ungdom, og som skal ha uttalt ”Av alle uviktige ting her i verden er fotball den viktigste”.

Hvorfor blir så mange fasinert av den runde ballen? Vladimir Dimitrijevic har prøvd å gi svar i boka *Livet er en rund ball.* ”Fordi fotballen er universell. Fordi den er selve livet. Det eksisterer ingen modell for den ideelle spiller. Fotballen er som et samfunn i miniatyr. På godt og vondt. Med sterke uttrykk, som ’mei ham ned’ eller ’kverk ham’. Fotball er og skal ikke være bare moro»

Jeg vil føye til: Fotball er eller kan være kunst. Alle som så Christiano Ronaldos frispark fra 20 meter i kampen 15. juni, er vel være enig i det? Ballen snek seg over Spanias mur av forsvarsspillere og skrudde seg inn i øvre målhjørne. Keeperen, de andre 20 spillerne på banen, publikum og TV-seere, alle måpte ”at det går an”. Jeg vet det spanske rettsapparat mener Christiano Ronaldo er en skattesnyter, men det glømmer jeg når jeg opplever det fantastiske frisparket – for vi vet at store kunstnere ofte har sider, som ikke særlig sympatiske.

På nettet finner jeg en ukjent poet, som forklarer hva fotball er, og som kommenterer pave Johannnes Pauls uttalelse.

Fotball
Fotball er håp, Fotball er glede, Fotball begeistrer, – og fotball kan kjede
Fotball er filming, Fotball er sommer, Fotball er følelser, – Jævla dommer
Fotball er sanger, Fotball er vold, Fotball er vennskap, – lojalt samhold
Fotball er lek, Fotball er “vi”, Fotball er kunst, – tidvis magi
Fotball er vilje, Fotball er stang, Fotball fortvilelse, – gang på gang
Fotball er tro, Fotball taktikk, Fotball er jubel, – i krysset den gikk
Fotball er hjerte, Fotball er vennskap, Fotball er skuffelse, – bittert tap
Fotball er livet, Fotball, en gave, Fotball uviktig? – helt feil, Pave

- Ursus

*Det har lenge vært et unisont folkekrav at pest-*POSTEN *må få sin egen quiz-spalte. Med årets sommernummer sparkes den i gang. Andreas Lind og Aleksander Rygh Holten er selverklærte quizmastere.*

Svar på spørsmålene sendes per epost til PestaQuiz@gmail.com. Den som svarer riktigst og raskest vil få den største av alle premier, nemlig berømmelse (altså vil bli nevnt i neste nummer).

Spørsmålene er til dels av typen «gjett hva vi tenker på» og det er naturligvis kun ett riktig svar.

Oppgave 1. Bakterier

En 20 år gammel mann ankommer akuttmottaket en onsdag ettermiddag. Han fikk feber og vedvarende hodepine for fire dager siden. Det siste døgnet er det tilkommet et 20-talls vesikler spredt utover kroppen. Ved undersøkelsen legger du merke til et tørt, brunlig sår på venstre underarm. Du påviser også ømme lymfeknuter i venstre armhule. For øvrig er han stabil, men klager ustanselig over hodepinen. Blodprøvene er normale, bortsett fra leukocytter 2,4 og ALAT på 90. Du spør om reiseanamnese og han forteller at han var med tre kompiser i New York helgen i forveien. De hadde leid en ganske nedslitt AirBnB-leilighet i et ganske tvilsomt strøk. Likevel var langhelgen en suksess, med to bra konserter og «homerun» med en jente fra New Jersey.

Du smiler fornøyd for deg selv. Du kjenner da igjen en HSV-2 primærinfeksjon når du ser en. Du ringer primærvakten og spør om hun har sett herpesmeningitt før. Det har hun ikke og vil gjerne spinalpunktere. To timer senere ringer hun. De biokjemiske analysene av spinalvæsken er kommet. Alt er normalt. Det var rart, innrømmer du. Kan pasienten feile noe annet?

Hva feiler pasienten?

Oppgave 2. Litteratur

Følgende utdrag er hentet fra en roman av en kjent norsk forfatter, der hovedpersonen forklarer leninismen med Lenins tertiære syfilis og påfølgende stormannsgalskap:

”Det finnes en unnskyldning for Lenin også”, sa jeg.

”Hva mener du?” svarte Ilja med mistro i blikket.

”Jeg mener selvfølgelig hans berømmelige syfilis. Den omtales ikke i de sovjetiske lærebøker, og inngår ikke i studiet av leninismen, – på tross av at den er det eneste som gjør leninismen begripelig. Som du vet døde ikke Lenin av skuddsåret og heller ikke av hjerneblødning, men rett og slett av sin gode, gamle, trofaste syfilis, – i en blomstrende paralysis.”

Hva heter forfatteren?

Oppgave 3. Dagliglivets mikrobiologi

Følgende bakterier er påvist i maten til fire Bergenbaserte infeksjonsmedisinere:

Bakteriefunn 1	Bakteriefunn 2	Bakteriefunn 3	Bakteriefunn 4
Lactobacillus sakei	Pseudomonas koreensis	Lactobacillus curvatus	Ingen vekst
Rhizobium radiobacter	Staphylococcus hominis	Carnobacterium divergens	
Serratia liquefaciens	Acinetobacter calcoaceticus		
Pseudomonas lundensis	Leuconostoc mesenteroides		
Staphylococcus sciuri	Rahnella aquatilis		
Pseudomonas fragi	Pseudomonas libanesis		
Ochrobacterum anthropi	Pseudomonas rhodesiae		
Serratia grimesii	Serratia liquefaciens		

Bakteriefunnene er gjort i:
A: Bjørn Blombergs matpakke
B: Trond Bruuns matpakke med skinke
C: Ingerid Skarsteins matpakke med leverpostei
D: Aleksander Leivas salat (kjøpt i Haukelands kantine)

Hvilket bakteriefunn tilhører hvilken infeksjonsmedisiner?

Oppgave 4. Virus
En pasient på poliklinikken har det siste halve året bodd i Saudi-Arabia hvor han har vært engasjert i et damprosjekt (”meget godt betalt og trengte litt tid borte fra kona, som ikke akkurat er lett å ha med å gjøre”). Han forteller at han underveis i oppholdet hadde en uke med feber og noe som lignet på influensa. Nå er han blitt helt frisk. Han er likevel bekymret. En kollega av ham fra USA fikk omtrent samtidig en mye verre sykdom med kraftige blødninger og ble innlagt på sykehus. Det var bare så vidt han overlevde. Du gjør en Dengue-test som er negativ.

Hvilken sykdom tenker vi på?

Acknowledgements:
Takk til Knut Anders Mosevoll og bioingeniør Torstein Andvik, begge på Mikrobiologen Haukeland, som har gjort en imponerende jobb med å samle inn og analysere mikrobiologiske prøver fra ymse matpakker.

MERE ANBUD

Alt skal ut på anbud i våre dager.

Ikke bare sykehusbyggingen.

Ikke bare MR maskinene, venekateterne og dopapirrullene.

Men også medisinene.

LIS anbud har fått prisen ned fra femhundretusen kroner til åttisjutusen kroner for en kur med Epclusa for hepatitt C.

Så mye sparer de. De vil spare mer.

For eksempel på andre medisiner. For eksempel på hivmedisiner.

Før, for eksempel på poliklinikken i totusenogsøtten, kunne legen gi pasienten en resept på en medisin, gratis, på paragraf 4.

Da spurte kanskje pasienten legen: hvorfor akkurat denne medisinen? Og legen så på ham over brillekanten og sa: fordi den er den nyeste og beste vi har, fordi den er enkel å ta og hverken gir diare eller mareritt.

Og pasienten tok pilleeska og gikk hjem.

Ute skinte kanskje vårsola gjennom løvet på bjørketrærne.

En måned senere kom han tilbake.

Han hadde hverken hatt diare eller mareritt og hiv RNA hadde stupt fra hundretusen til femti.

Han sa han ville fortsette med medisinen og at det å leve med hiv ikke er så ille likevel.

Og legen, som hadde sett mange pasienter med plagsomme bivirkninger og dårlig humør, ble glad, og kjente at jobben hun gjør gir mening.

Men nå, nå har de megetgodtbetalte RHF direktørene bestemt at medisinene skal ut på anbud.

Da kan de spare mye da.

Men pasienten.

Pasienten blir redd og spør legen om han må bytte medisin, nå som alt går så bra.

Og legen sier at hun vet ikke.

For alt er snudd på hodet nå.

Ikke bare har paragraf fire blitt til h resept.

Nå skal de ha økonomer som triller piller.

Og én psykiater som trøster pasienten og én psykiater som trøster legen

Og en LIS hivspesialistgruppe som sender seminarinvitasjoner og snakker om taktikk og pressing av priser. De snakker i NCMP-koder, slik at pasienten og legen og de ikke skal forstå hvilken vei det bærer, sånn at de kan bruke mindre på medisiner og mer på RHF-direktører og psykiatere.

Og det skal komme en liste. En liste som LIS hivspesialistgruppa har laget i dølgsmål. En liste over hvilke medisiner vi kan bruke og hvilke vi ikke skal bruke.

Ingen kjenner mening under slike forhold.

I totusenog søtten kunne legen og pasienten snakke om fordeler og ulemper ved forskjellige medisiner.

Men nå, når man kan spare kanskje sekstitusen kroner per år hos kanskje førti prosent av de fem tusen hivpasientene (da kan man selv regne ut hvor mye som blir spart), må legen sitte der med lista fra LIS hivanbudet og kjenne den dårlige samvittigheten renne gjennom årene enten hun gjør det ene eller det andre.

Men penger sparer de.

Skulle ønske det var til meg.

- TW juni 2018

(fritt inspirert av "Fortere" fra "Noen ganger er det all right",
Odd Børretzen (1926-2012)

Kasuistikken

pest-POSTEN presenterer nå en ny serie som vi håper skal gå landet rundt. Vi ønsker at en infeksjonsavdeling bidrar med en kasuistikk i hvert nummer. Vi har jo så mange spennende pasienter og opplever så mye interessant og variert i løpet av våre arbeidsdager. Dette er interessant å dele med kolleger. Tanken er ikke en omfattende faglig drøfting, men en kort oppsummering av hendelser og poenger som kan være både informativ, spennende og morsomt å lese for andre. Her kan det trekkes fram sykdommer vi sjelden ser, eller en mer vanlig problemstilling hvor ting ikke gitt helt som forventet. Det vil også kunne være spennende dersom man klarer å trekke fram momenter som særpreger ens egen infeksjonsavdeling, enten pga beliggenhet, størrelse eller pasientpopulasjon. For dem som holder til i sentrale strøk kan for eksempel en beskrivelse av logistikkproblemer i utkantstrøk være "allmenndannende".

Vi startet øverst i nord, og nå er det **Nordlandssykehuset, Bodø** sin tur.

En ørebetennelse

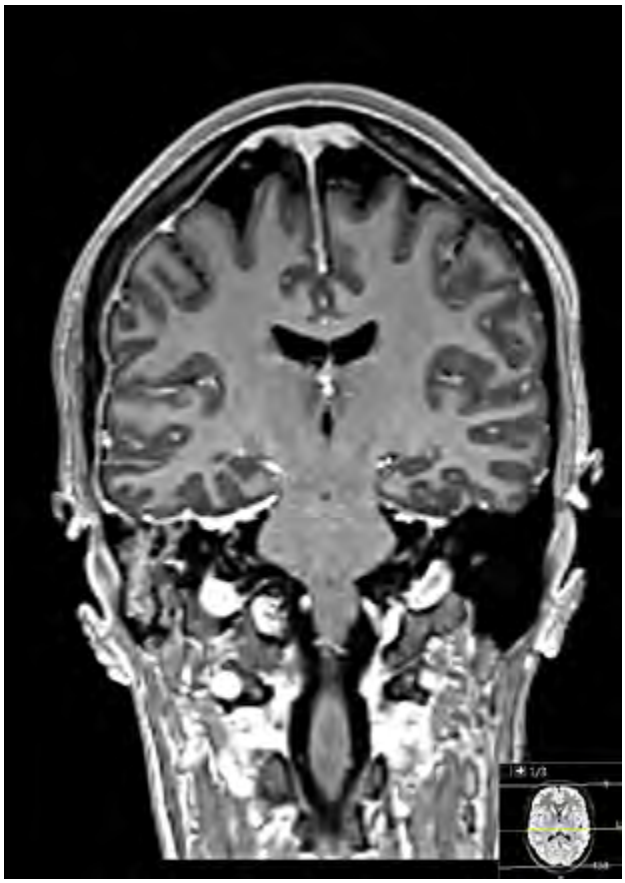
En 36 år gammel helsesøster og småbarnsmor syknet inn med vondt i øret og feber. Etter få dager ble hun i dårligere med høy feber opp mot 40°C. Det kom puss fra øret. To dager senere oppfattet mannen at hun var mindre kontaktbar. Hun selv oppga å føle seg annerledes. Familien bor ca. tre timers kjøring fra legevakt. Mannen tok kontakt med legevakt per telefon og det ble forskrevet Apocillin tabletter. Pasienten ga uttrykk for at hun klarnet opp litt på denne behandlingen, men hun var vedvarende høyfebril og det tilkom lysskyhet, økende hodepine og oppkast. To dager etter oppstart av antibiotika ble hun innlagt lokalsykehuset via legevakt.

Det ble startet meningittbehandling med cefotaxim og ampicillin. Det ble ikke gitt kortikosteroider, begrunnet med at pasienten allerede sto på antibiotika tabletter.

CT caput viste væske i mastoidalceller h.s. Neste dag ble det gjort MR caput, hvor man fant mastoiditt, funn forenlig med meningitt og mistenkt begynnende empyem i høyre recess.

Det ble konferert nevrokirurg og øre- nese- halselege. Man fant ikke indikasjon for akutt kirurgi. Antibiotikabehandling ble kontinuert og pasienten observert videre.

Infeksjonsprøver falt på behandling, men pasienten var vedvarende febril. **Dag 2** etter innleggelse fant øre- nese- halslege bukende trommehinne og det ble foretatt paracentese, hvor det tømte seg serøs væske. Hun ble overflyttet til Nordlandssykehuset, Bodø fra lokalsykehuset for videre meningittbehandling og fortløpende vurdering med tanke på mastoidektomi.



Ved ankomst hit var hun våken og klar, fremdeles med noe hode og nakkesmerter, men hun anga bedring. Infeksjonsprøver hadde stagnert: CRP 325-159-170. Det var normale leukocytter. Det ble gjort hurtig PCR på spinalvæske som var positiv for pneumokokker. Pneumokokk antigen i urin var også positiv.

Ampicillin ble seponert og cefotaksim kontinuert. I samråd med øre- nese-halslege ble det gjort mastoidektomi **dag 3** etter innkomst lokalsykehus. Fra operasjonen ble det bemerket gulaktig granulasjonsvev i en del celler og litt tykt slim, men ingen morkenhet eller puss.

Etter masteoidektomi opplevde pasienten markant bedring. Inflammasjonsparametrene fortsatte å falle. Da hun var oppegående i avdeling, ble Fragmin seponert. Det tilkom ingen vekst i spinalvæske. Uten

MR viser utfylte mastiodalceller høyre side og oppladning i meningene

resistensbestemmelse og MIC for penicillin, valgte man å kontinuere cefotaksim.

På innleggelsens **dag 8** ble pasienten overflyttet tilbake til lokalsykehuset med rutefly for å fullføre antibiotikabehandlingen nærmere familien. Antibiotika ble skiftet fra cefotaksim til ceftriakson for enklere administrasjon.

Dagen etter ankomst lokalsykehuset, **dag 9** etter innleggelse, fikk pasienten plutselig innsettende nummenhet i venstre kroppshalvdel. Ved undersøkelse var det facialisparese, redusert kraft i venstre arm og ingen kraft i venstre ben. NIHSS score 7. CT caput viste ingen blødning og etter konferanse nevrolog, ble det administrert trombolyse 1,5 timer etter symptomdebut.

I løpet av få timer gikk de nevrologiske utfallende tilbake og ved kveldsvisitt samme dag, 5,5 timer etter trombolyse, var det ingen utfall.

Morgenen etter fikk hun kramper i venstre stortå og følelsesløshet i venstre hånd. Dette gikk tilbake etter noen minutter, før hun senere på dagen opplevde sensibilitetesbortfall i to fingre venstre hånd av få minutters varighet. Det var ingen ledsagende bevissthetsendring.

Det ble gjort ny MR caput, som stort sett viste uendrede forhold sammenlignet med bilder tatt ni dager tidligere. Bildene viste ingen tegn til vaskulitt.

Pasienten ble overflyttet tilbake til Nordlandssykehuset Bodø for videre observasjon og tilgang til nevrolog. Her ble det gjort transøsofageal ekko med tanke på alternativ embolikilde, hjerterytme-overvåkning og EEG, alle med normale funn.

Pasienten hadde god framgang i avdelingen. Før utskrivelse kontaktet vi Haukeland ved dr Skrede for råd.

Etter 16 dagers behandling ble ceftriakson avsluttet. Pasienten ble skrevet ut til hjemmet med amoxicillin tabletter for sanering av mastoiditt.

Grunnet empyem ved MR, ble pasienten fratatt førerkortet for minst 6 måneder. Dette bød på store praktiske problem, da hun bor avsidesliggende til med 5 mils kjørevei til jobb, barnehage og skole.

Ved **kontroll 2 uker etter utskrivelse** var pasienten i bedring, men fremdeles slapp og medtatt. MR viste noe tilbakegang av empyemforandringer. Foreløpig har vi ikke avdekket noen bakenforliggende årsak til det alvorlige forløpet.

Mastoiditt og meningitt er fryktede komplikasjoner til mellomørebetennelse, som ses realtivt sjelden i våre dager [1]. Hos vår pasient kan man spekulere om lang avstand til lege førte til forsinkelse i diagnose og behandling. Det tok lang tid til første legekontakt og første henvendelse ble behandlet per telefon.

Pasienten kom seg fint under behandling,

men fikk så, overraskende for oss, klare nevrologiske utfall etter litt over en ukes behandling.

Nevrologiske komplikasjoner er vanlige ved bakteriell meningitt, især pneumokokkmeningitt [2]. Komplikasjoner kan komme gjennom hele forløpet, selv etter avsluttet antibiotikabehandling, men vanligst er det at nevrologiske utfall er til stede allerede ved innleggelse. Forsinkede cerebrale tromboser kan av og til ses i forløpet av pneumokokkmeningitt, ofte med fatalt utfall [3]. Vår pasient fikk raskt trombolyse, alle symptomer gikk tilbake og MR i etterkant viste ingen tegn til gjennomgått iskemi. Om hun gjennomgikk trombotisk hjerneslag med vellykket trombolyse eller om hennes plutselig oppståtte nevrologiske utfall skyldtes annen årsak, som infeksjonsutløste karspasmer [4], vil vi ikke få vite. Heldigvis gikk alle utfall tilbake og så langt ser rekonvalesensen lovende ut.

Tusen takk til radiolog Michaelides Angelos for bruk av bilder.

Av Hans Erling Simonsen, overlege,
Miroslav Kojic, konst. overlege,
Simmi Johal, LIS og
Ida Tveter, konst. overlege.

Referanser

1. Laulajainen-Hongisto A, Jero J, Markkola J et al. Severe Acute Otitis Media and Acute Mastoiditis in Adults: Int Adv Otol 2016 Dec;12(3):224-230.
2. Up to date, Daniel J. Sexton: Neurologic complications of bacterial meningitis in adults.
3. Schut ES1, Brouwer MC, de Gans J et al. Delayed cerebral thrombosis after initial good recovery from pneumococcal meningitis. Neurology. 2009: 73(23):1988-95.
4. Eisenhut M. Vasospasm in Cerebral Inflammation: Int J Inflam. 2014: 509707. doi:1155/2014/509707

INTRODUCING

ISENTRESS® 600 mg
(raltegravir, MSD)

DOSING: 2 TABLETS (2x600mg)
ONCE DAILY[1,a,b]

GOING FORWARD

Indikasjoner:

ISENTRESS 600 mg filmdrasjerte tabletter er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av HIV-1-infeksjon (humant immunsviktvirus) hos voksne og pediatriske pasienter som veier minst 40 kg.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Forsiktighet

Forsiktighet bør utvises ved bruk hos pasienter med depresjon eller psykiatrisk lidelse i anamnesen. Raltegravir bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Raltegravir brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt myopati eller rabdomyolyse, eller som har andre predisponerende faktorer. Seponer raltegravir og eventuelle andre mistenkte virkestoffer umiddelbart dersom tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner eller overfølsomhetsreaksjoner oppstår.

Interaksjoner

Samtidig administrering med Atazanavir, Tipranavir/ritonavir, kalsiumkarbonat, antacida med aluminium eller magnesium, eller sterke indusere av legemiddelmetaboliserende enzymer (f.eks. rifampicin) er ikke anbefalt.

Før forskrivning av ISENTRESS, se preparatomtalen

Referanser: **1.** Isentress SPC oktober 2017, avsnitt 4.1, 4.2 og 4.4. **a.** The 400 mg tablet should not be used to administer 1200 mg once daily. b. Raltegravir has a relatively low genetic barrier to resistance. Therefore, whenever possible, raltegravir should be administered with two other active ARTs to minimise the potential for virological failure and the development of resistance.

MSD

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen,
Tlf. 32 20 73 00, Faks 32 20 73 10.

Copyright © 2018 MSD (Norge) AS. All rights reserved. INFC-1230916-0006 02/18

Isentress® 600mg
raltegravir, MSD

Isentress «MSD» *Antiviralt middel.* ATC-nr.: J05A X08

C **TABLETTER, filmdrasjerte *400 mg og 600 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Raltegravirkalium 400 mg, resp. 600 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt, sort og gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **TYGGETABLETTER *25 mg og 100 mg:*** *Hver tyggetablett inneh.:* Raltegravirkalium 25 mg, resp. 100 mg, fruktose, fenylalanin, sorbitol, hjelpestoffer. Fargestoff: 25 mg: Gult jernoksid (E 172). 100 mg: Rødt og gult jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** *Tyggetabletter 25 mg og 100 mg og tabletter 400 mg:* I kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-1-infeksjon (humant immunsviktvirus) hos voksne, ungdom, småbarn og spedbarn fra 4 uker. *Tabletter 600 mg:* I kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-1-infeksjon (humant immunsviktvirus) hos voksne og barn ≥40 kg. **Dosering:** Behandling bør initieres av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon. Bør brukes i kombinasjon med annen aktiv antiretroviral behandling (ART). ***Tabletter 400 mg:*** *Voksne:* Anbefalt dose er 400 mg 2 ganger daglig. *Barn og ungdom:* Anbefalt dose er 400 mg 2 ganger daglig for ungdom ≥25 kg. ***Tabletter 600 mg:*** *Voksne og barn ≥40 kg:* Anbefalt dose er 1200 mg (2 tabletter à 600 mg) 1 gang daglig hos behandlingsnaive pasienter eller pasienter som er virologisk supprimert på et initialt regime med 400 mg 2 ganger daglig. Tablett 400 mg bør ikke brukes til å administrere 1200 mg 1 gang daglig. ***Tyggetabletter:*** *Barn >11 kg:* Vektbasert dosering basert på ca. 6 mg/kg/dose 2 ganger daglig. Maks. dose er 300 mg 2 ganger daglig.

Kroppsvekt (kg)	Dose	Antall tyggetabletter
11-<14	80 mg 2 ganger daglig	3 × 25 mg 2 ganger daglig
14-<20	100 mg 2 ganger daglig	1 × 100 mg 2 ganger daglig
20-<28	150 mg 2 ganger daglig	1½ × 100 mg[1] 2 ganger daglig
28-<40	200 mg 2 ganger daglig	2 × 100 mg 2 ganger daglig
≥40	300 mg 2 ganger daglig	3 × 100 mg 2 ganger daglig

[1]100 mg tyggetablett kan deles i 2 like 50 mg doser. Bør likevel unngås om mulig.

Maks. dose for tyggetabletten er 300 mg 2 ganger daglig. Formuleringene har ulik farmakokinetisk profil. Tyggetablettene må ikke erstattes med 400 mg eller 600 mg tabletter. Tyggetablettene er ikke undersøkt hos hiv-infiserte ungdom eller voksne. Dosen bør justeres ettersom barnet vokser. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering er nødvendig ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Sikkerhet og effekt ved underliggende alvorlige leversykdommer er ikke fastlagt. Bør derfor brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering er nødvendig. *Barn:* Sikkerhet og effekt er ikke fastlagt for barn <4 uker. Ingen data tilgjengelig. Tablett 600 mg bør ikke brukes til barn <40 kg. *Eldre:* Begrenset informasjon, bør derfor brukes med forsiktighet. ***Administrering:*** *Tabletter:* Det er usikkert hvilken effekt mat har på absorpsjonen. Tas med eller uten mat. Skal ikke tygges. Skal ikke knuses eller deles. *Tyggetabletter:* Tas med eller uten mat. Kan deles, men anbefales ikke. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Informer pasientene om at aktuell ART ikke helbreder hiv, og at det ikke er vist at den hindrer hiv-overføring til andre via blod eller seksuell kontakt. Hensiktsmessige forholdsregler må fortsatt tas. Genetisk resistensbarriere er relativt lav. Raltegravir skal derfor gis sammen med 2 andre aktive ART hvis mulig, for å minimalisere potensialet for virologisk svikt og resistensutvikling. Hos behandlingsnaive pasienter er dataene fra kliniske studier på bruk av raltegravir begrenset til bruk sammen med 2 nukleosid revers transkriptasehemmere (emtricitabin og tenofovirdisoproksilfumarat). Depresjon, inkl. selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, er rapportert. Forsiktighet bør utvises ved bruk hos pasienter med depresjon eller psykiatrisk lidelse i anamnesen. Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon i anamnesen, inkl. kronisk hepatitt, har økt frekvens av unormal leverfunksjon under antiretroviral kombinasjonsbehandling og bør følges opp iht. standard retningslinjer. Ved tegn på forverring av leversykdommen bør seponering vurderes. Pasienter med kronisk hepatitt B eller C har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Forsiktighet bør utvises når raltegravir gis sammen med potente UGT 1A1-indusere (f.eks. rifampicin), se Interaksjoner. Brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt myopati eller rabdomyolyse eller som har andre predisponerende faktorer, f.eks. samtidig bruk av andre legemidler som er forbundet med disse tilstandene. Osteonekrose kan forekomme, og pasienten bør rådes til å kontakte lege ved leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer. Hos hiv-infiserte med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener. Alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomene sees vanligvis i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av behandlingen. Eks. er cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av Pneumocystis jiroveci (tidligere P. carinii). Alle symptomer på inflammasjon bør evalueres, og behandling bør initieres ved behov. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) er rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart. Samtidig administrering av raltegravir og antacida med aluminium og/eller magnesium er ikke anbefalt, se Interaksjoner. Alvorlige, potensielt livstruende og dødelige hudreaksjoner, inkl. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapportert, i de fleste tilfeller samtidig med andre legemidler som er forbundet med disse reaksjonene. Overfølsomhetsreaksjoner karakterisert av utslett, konstitusjonelle funn og enkelte ganger nedsatt organfunksjon, inkl. leversvikt, er også rapportert. Dersom tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner eller overfølsomhetsreaksjoner oppstår (inkl. men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett med feber, generell sykdomsfølelse, utmattelse, smerter i muskler eller ledd, blemmer, munnsår, konjunktivitt, ansiktsødem, hepatitt, eosinofili, angioødem), skal Isentress og ev. andre mistenkte virkestoffer seponeres. Klinisk status, inkl. lever aminotransferaser, bør monitoreres og egnet behandling igangsettes. Forsinket seponering etter at alvorlig utslett er utviklet kan føre til en livstruende situasjon. Utslett forekommer hyppigere med raltegravir og darunavir enn med enkeltkomponentene alene hos tidligere behandlede pasienter. Svimmelhet er rapportert hos noen pasienter hvor raltegravir er en del av behandlingsregimet, og kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Tablettene inneholder laktose, og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Tyggetablettene inneholder fruktose og sorbitol, og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se J05A X08. Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne. Raltegravir er ikke et substrat for CYP-enzymer, UDP-glukuronosyltransferaser og P-gp. Det forventes derfor ingen påvirkning av farmakokinetikken til substrater for disse enzymene eller P-gp. Betydelig inter- og intraindividuell farmakokinetisk variasjon. Raltegravirs effekt på farmakokinetikken til etravirin, maraviroc, tenofovirdisoproksilfumarat, hormonelle prevensjonsmidler, metadon, midazolam eller boceprevir er uten klinisk betydning, og dosejustering er ikke nødvendig. Tenofovirdisoproksilfumarat kan øke plasmakonsentrasjonene av raltegravir, men betydningen er ikke klinisk relevant og ingen dosejustering er nødvendig. Samtidig bruk av raltegravir og andre legemidler som øker pH i magen (f.eks. omaprazol og famotidin) kan gi økt raltegravirabsorpsjon og økt plasmanivå av raltegravir. Sikkerhetsprofilen til pasienter som bruker protonpumpehemmere eller H_2-antagonister er sammenlignbar med de som ikke bruker disse, og ingen dosejustering er nødvendig. *400 mg tabletter og tyggetabletter:* Raltegravir metaboliseres primært via UGT 1A1, og forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av potente UGT 1A1-induktorer (f.eks. rifampicin). Rifampicin reduserer plasmakonsentrasjonen av raltegravir, men virkningen på raltegravireffekten er ukjent. Hvis samtidig bruk med rifampicin ikke kan unngås, kan dobling av raltegravirdosen vurderes hos voksne. Det finnes ingen data som kan veilede ved behandling med raltegravir sammen med rifampicin hos pasienter <18 år. Påvirkningen på UGT 1A1 av andre potente enzyminduktorer, som fenytoin og fenobarbital, er ukjent. Andre mindre potente induktorer (f.eks. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoider, johannesurt (prikkperikum), pioglitazon) kan brukes uten justering av raltegravirdosen. Samtidig bruk av kjente potente UGT 1A1-hemmere (f.eks. atazanavir) kan øke plasmakonsentrasjonene av raltegravir. Ingen dosejustering av raltegravir er nødvendig ved samtidig bruk av atazanavir. Samtidig bruk av raltegravir og antacida, som inneholder divalente metallkationer, kan redusere raltegravirabsorpsjonen ved chelatdannelse, med redusert plasmanivå av raltegravir. Hvis antacida tas med aluminium/magnesium innen 6 timer etter administrering av raltegravir, reduseres plasmanivået av raltegravir signifikant. Samtidig administrering er derfor ikke anbefalt. Samtidig administrering av raltegravir og antacida med kalsiumkarbonat reduserer plasmanivået av raltegravir uten å ha klinisk betydning, og ingen dosejustering er derfor nødvendig. *600 mg tabletter:* Samtidig bruk av 1200 mg raltegravir med rifampicin er ikke anbefalt, da det kan gi redusert bunnivå av raltegravir i plasma. Påvirkningen på UGT 1A1 av andre potente enzyminduktorer, som fenytoin og fenobarbital, er ukjent. Samtidig bruk av 1200 mg raltegravir 1 gang daglig med fenytoin eller fenobarbital anbefales ikke. Andre mindre potente induktorer (f.eks. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoider, johannesurt (prikkperikum), pioglitazon) kan brukes uten justering av raltegravirdosen. Samtidig bruk av kjente potente UGT 1A1-hemmere (f.eks. atazanavir) kan øke plasmakonsentrasjonene av raltegravir. Samtidig bruk av 1200 mg raltegravir 1 gang daglig og atazanavir anbefales ikke. Samtidig administrering av 1200 mg raltegravir 1 gang daglig med aluminium-/magnesium- og kalsiumkarbonatholdige antacida vil sannsynligvis gi klinisk signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen til raltegravir. Samtidig administrering av aluminium-/magnesium- og kalsiumkarbonatholdige antacida med 1200 mg raltegravir 1 gang daglig anbefales ikke. Samtidig bruk av raltegravir og tipranavir/ritonavir kan gi redusert bunnnivå av raltegravir i plasma og anbefales ikke. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Utilstrekkelige data fra bruk hos gravide. Reproduksjonstoksiske effekter er vist hos dyr. Mulig human risiko er ukjent. Bør ikke brukes under graviditet. For å overvåke det maternelle/føtale utfallet hos pasienter som ved en feiltagelse fikk raltegravir under graviditeten, er det etablert et antiretroviralt graviditetsregister. Leger oppfordres til å registrere pasientene i dette registeret. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av raltegravir/metabolitter i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Pasienter som bruker raltegravir skal ikke amme. Generelt anbefales det at mødre med hiv-infeksjon ikke ammer, for å forhindre overføring av hiv. *Fertilitet:* Det er ikke sett effekt på fertilitet hos hverken hann- eller hunnrotter ved doser opp til 600 mg/kg/dag, noe som gir en 3 ganger høyere eksponering enn ved anbefalt human dose. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Oppblåst mage, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, kvalme, oppkast. Hud: Utslett. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine, psykomotorisk hyperaktivitet. Undersøkelser: Økt ALAT, atypiske lymfocytter, økt ASAT, økte triglyserider i blodet, økt lipase, økt nivå av pankreasamylase i blodet. Psykiske: Unormale drømmer, insomnia, mareritt, unormal oppførsel, depresjon. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt. Øre: Vertigo. Øvrige: Asteni, fatigue, pyreksi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod: Anemi, jernmangelanemi, smerter i lymfeknuter, lymfadenopati, nøytropeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Gastritt, ubehag i abdomen, smerter i øvre del av abdomen, ømhet i abdomen, anorektalt ubehag, obstipasjon, munntørrhet, ubehag i epigastriet, eroderende duodenitt, sure oppstøt, gastroøsofageal reflukssykdom, gingivitt, glossitt, smerter ved svelging, akutt pankreatitt, peptisk ulcer, rektal blødning. Hjerte/kar: Palpitasjoner, sinusbradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, hetetokter, hypertensjon. Hud: Akne, alopesi, aknelignende dermatitt, tørr hud, erytem, avmagring i ansiktet, hyperhidrose, lipoatrofi, ervervet lipodystrofi, lipohypertrofi, svette om natten, prurigo, pruritt, generell pruritt, makulært utslett, makulopapulært utslett, kløende utslett, hudlesjoner, urticaria, xeroderma, Stevens-Johnsons syndrom, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Immunsystemet: Immunrekonstitusjonssyndrom, overfølsomhet for legemidler, overfølsomhet. Infeksiøse: Genital herpes, follikulitt, gastroenteritt, herpes simplex, herpes virus-infeksjon, herpes zoster, influensa, abscesser i lymfeknutene, molluscum contagiosum, nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner. Kjønnsorganer/bryst: Erektil dysfunksjon, gynekomasti, menopausale symptomer. Lever/galle: Hepatitt, fettavleiring i leveren, skrumplever, leversvikt. Luftveier: Dysfoni, neseblødning, nesetetthet. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, artritt, ryggsmerter, flankesmerter, muskel-skjelettsmerter, myalgi, smerter i halsen, osteopeni, smerter i ekstremitetene, tendinitt, rabdomyolyse. Nevrologiske: Amnesi, karpalt tunnelsyndrom, kognitive forstyrrelser, somnolens, perifer nevropati, parestesi, somnolens, spenningshodepine, tremor, dårlig søvnkvalitet. Nyre/urinveier: Nyresvikt, nefritt, nyresten, nokturi, nyrecyste, redusert nyrefunksjon, tubulointerstitiell nefritt. Psykiske: Mental sykdom, selvmordsforsøk, angst, forvirringstilstander, nedtrykthet, depresjon, alvorlig depresjon, middels insomnia, humørsvingninger, panikkanfall, søvnforstyrrelser, suicidale tanker, suicidal oppførsel (spesielt hos pasienter med psykisk sykdom i anamnesen). Stoffskifte/ernæring: Kakeksi, diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hyperlipidemi, hyperfagi, økt appetitt, polydipsi, unormalt kroppsvev. Svulster/cyster: Papillomer i huden. Undersøkelser: Redusert absolutt antall nøytrofile, økt alkalisk fosfatase, redusert albumin i blodet. Økte blodverdier av: Amylase, bilirubin, kolesterol, kreatinin, glukose, urea-nitrogen, kreatinfosfokinase. Økt fastende blodsukker, glukose i urinen, økt HDL, økt INR, økt LDL, redusert antall blodplater, positiv test for blod i urinen, økt livvidde, vektøkning, redusert antall hvite blodlegemer. Øre: Tinnitus. Øye: Svekket syn. Øvrige: Utilsiktet overdose, ubehag i brystet, frysninger, ansiktsødem, økt fettvev, nervøs skjelving, utilpasshet, submandibulær oppsamling, perifert ødem, smerte. Tidligere behandlede pasienter: Hhv. 3,9% og 4,6% av pasientene som fikk raltegravir + optimal bakgrunnsbehandling (OBB) eller placebo + OBB, seponerte behandlingen pga. bivirkninger. Behandlingsnaive pasienter: 5% av pasientene som fikk raltegravir + emtricitabin + tenofovirdisoproksilfumarat seponerte behandlingen pga. bivirkninger. Kreft er rapportert hos pasienter som startet med raltegravir i forbindelse med annen antiretroviral behandling. Type og insidens er som forventet i en svært immunsupprimert populasjon. Risikoen for å utvikle kreft er lik for gruppen som fikk raltegravir og gruppen som fikk sammenlignende behandling. Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksponering for antiretroviral kombinasjonsbehandling. Hyppigheten er ukjent. Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsykdom kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatisk eller gjenværende opportunistisk infeksjon forekomme, når antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART) initieres. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) er rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Sikkerhetsprofilen hos pasienter med samtidig kronisk hepatitt B- og/eller C-infeksjon er lik den for pasienter uten infeksjon, men forekomsten av unormal ASAT og ALAT er noe høyere i gruppen med infeksjon. Hos tidligere behandlede pasienter forekom etter 96 uker unormale laboratorieverdier av grad 2 eller høyere som representerer en forverring av grad i forhold til baseline for ASAT, ALAT eller total bilirubin, hos hhv. 29%, 34% og 13% av raltegravirbehandlede med samtidig hepatitt B- og/eller C-infeksjon, sammenlignet med 11%, 10% og 9% av alle andre behandlet med raltegravir. Hos behandlingsnaive pasienter forekom etter 240 uker unormale laboratorieverdier av grad 2 eller høyere som representerer en forverring av graden i forhold til baseline for ASAT, ALAT eller total bilirubin, hos hhv. 22%, 44% og 17% av raltegravirbehandlede med hepatitt B- og/eller C-infeksjon, sammenlignet med 13%, 13% og 5% av alle andre som ble behandlet med raltegravir. *Laboratorieverdier:* Unormale laboratorieverdier av grad 2-4 for kreatinkinase er sett. Myopati og rabdomyolyse er rapportert. Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn og unge (frem til uke 48) er sammenlignbar med det som er sett hos voksne. **Overdosering/Forgiftning:** Behandling: Ingen spesifikk informasjon om behandling av overdosering. Støttende standardtiltak som f.eks. fjerning av ikke-absorbert legemiddel fra mage-tarmkanalen, klinisk monitorering (inkl. EKG) og ev. støttende behandling bør iverksettes. Det bør tas med i vurderingen at raltegravir foreligger som kaliumsalt. Ukjent i hvilken grad raltegravir kan dialyseres. Se *Giftinformasjonens anbefalinger:* J05A X08. **Egenskaper:** Klassifisering: Integrasehemmer. *Virkningsmekanisme:* Hindrer integrase fra å overføre virus-DNA, og er aktiv mot hiv-1. Hemmer katalytisk aktivitet av integrase, et hiv-kodet enzym nødvendig for virusreplikasjon. Integrasehemming hindrer kovalent integrering av hiv-genomet i vertscellens genom. Hiv-genom som ikke integreres, kan ikke styre produksjonen av nye infeksiøse viruspartikler, og hemming av integrasjonen hindrer derfor spredning av virusinfeksjonen. Raltegravir i konsentrasjoner på 31±20 nM fører til 95% (IC_{95}) hemming av hiv-1-replikasjon (i forhold til ubehandlet virusinfisert kultur) i humane T-lymfoide cellekulturer infisert med den cellelinjetilpassede hiv-1-varianten H9IIIB. I tillegg fører raltegravir til hemming av viral replikasjon i kulturer av mitogenaktiverte humane mononukleære celler i perifert blod infisert med ulike, primære kliniske isolater av hiv-1, inkl. isolater fra 5 ikke-B-undergrupper og isolater som er resistente mot revers transkriptasehemmere og proteasehemmere. I en analyse av en enkeltsyklus-infeksjon hemmet raltegravir infeksjon hos 23 hiv-isolater som representerte 5 ikke-B-undergrupper og 5 sirkulerende rekombinante former med IC_{50}-verdier fra 5 til 12 nM. De fleste virusisolatene fra pasienter som ikke responderer på raltegravir, har høy grad av raltegravirresistens pga. forekomsten av ≥2 mutasjoner. De fleste har 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 (f.eks. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signaturmutasjonene reduserer viral raltegravirfølsomhet, og tilføyelsen av andre mutasjoner gir ytterligere reduksjon i følsomheten. Lavere virusmengde (viral load) ved baseline og bruk av andre aktive antiretrovirale legemidler reduserer sannsynligheten for å utvikle resistens. Mutasjoner som fører til resistens overfor raltegravir, fører vanligvis også til resistens overfor integrasehemmeren elvitegravir. Mutasjoner på aminosyre 143 fører til større resistens overfor raltegravir enn elvitegravir, og E92Q-mutasjoner fører til større resistens overfor elvitegravir enn raltegravir. Virus som skjuler en mutasjon på aminosyre 148 i tillegg til en eller flere andre resistensmutasjoner for raltegravir, kan også medføre klinisk signifikant resistens overfor dolutegravir. *Absorpsjon:* T_{max} ca. 3 timer etter en enkeltdose hos fastende, friske frivillige. AUC og C_{max} øker doseproporsjonalt i doseringsområdet 100-1600 mg. C_{12t} øker doseproporsjonalt i doseringsområdet 100-800 mg og øker noe mindre enn doseproporsjonalt i doseringsområdet 100-1600 mg. Doseproporsjonaliteten er ikke fastlagt hos pasienter. Dosering 2 ganger daglig gir farmakokinetisk steady state i løpet av de 2 første dagene av behandlingen. Betydelig farmakokinetisk variasjon. Mat ser ut til å øke farmakokinetisk variabilitet. Liten til ingen akkumulering i AUC og C_{max}, men tegn på svak akkumulering i C_{12t}. Store inter- og intraindividuelle variasjoner i C_{12t} som kan skyldes forskjeller i samtidig administrering av mat og andre legemidler. Absolutt biotilgjengelighet er ikke fastslått. Farmakokinetikken hos barn er ikke fastslått. Alder har ingen klinisk betydning på raltegravirs farmakokinetikk i aldersgruppen 16-71 år. *Proteinbinding:* Ca. 83% bundet til humant plasmaprotein i konsentrasjonsområdet 2-10 µM. *Fordeling:* Går raskt over i placenta hos rotter, men penetrerer ikke hjernen i merkbar grad. *Halveringstid:* Tilsynelatende terminal $t_{1/2}$ er ca. 9 timer, med en kortere α-fase $t_{1/2}$ (~1 time) som står for mye av AUC. *Metabolisme:* Raltegravir utgjør ca. 70% i plasma, resten er raltegravirglukuronid. UGT 1A1-mediert glukuronidering til raltegravirglukuronid er viktigste clearancemekanisme. Ingen dosejustering er antatt å være nødvendig ved redusert UGT 1A1 pga. genetisk polymorfisme. *Utskillelse:* Ca. 51% og 32% av dosen gjenfinnes i hhv. feces og urin. I feces er kun raltegravir til stede; det meste er sannsynligvis derivert fra hydrolyse av raltegravirglukuronid utskilt i gallen. Raltegravir og raltegravirglukuronid er påvist i urinen og står for hhv. ca. 9% og 23% av dosen. Det er ukjent i hvilken grad raltegravir kan dialyseres, og dosering før en dialysebøkt bør unngås. **Pakninger og priser:** ***TABLETTER, filmdrasjerte: 400 mg*** 60 stk. (boks) kr 6592,40, ***600 mg*** 60 stk. (boks) kr 6592,40. ***TYGGETABLETTER: 25 mg*** 60 stk. (boks) kr 2251,20, ***100 mg*** 60 stk. (boks) kr 2251,20. **Sist endret:** 08.09.2017

.....til oss da vel !