pest-POSTEN

Nr. 4, 2014 - 20. årgang

MEDLEMSBLAD FOR
NORSK FORENING FOR INFEKSJONSMEDISIN

REDAKSJONEN

- Ansvarlig redaktør :
Arild Mæland
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus Ullevål
UXARIM@ous-hf.no

- Medredaktør :
Arne Broch Brantsæter
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus Ullevål
UXARBR@ous-hf.no

- Kulturredaktør :
Bjørn Myrvang
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus Ullevål
UXBJMY@ous-hf.no

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

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

En stor TAKK går til alle annonsører som gjør medlemsbladet mulig!

INNHOLD

Redaksjonelt	s. 4
Aksel har flytta frå oss	s. 5
Ivar Helle 90 år	s. 8
Ebola – politikk, panikk, etikk og vitenskap	s. 11
Fagkonferanse smittevern Hamar	s. 14
Doktorgrad Astrid L. Wester	s. 18
Doktorgrad Arne Søraas	s. 19
Diktspalten	s. 20
Stemningsrapport fra ICCAC	s. 22
Referat Tropemedisinsk Forum	s. 30
Våre infeksjonsavdelinger	s. 33
Et godt sitat?	s. 36
Vi sakser fra andre: ”Smittsomt”..	s. 37
Bokanmeldelser	s. 38
Et kongressminne IV	s. 40
Veiledning for forfattere og annonsører	s. 43

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

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

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

ISSN: 080 - 2510

Forsiden: ”Vektorserien”
”Camelus dromedarius” - antatt vektor for **Mers-CoV**

PESTLEDER - *leder,*

leder - *POSTEN*

I denne siste utgaven i tyveårs jubileumsårgangen lar vi lederen for NFIM få ordet med en ytring og en julehilsen.

Norske infeksjonsmedisinere er priviligerte på mange vis. Møtene med pasienter og kollegaer gir jobb-tilfredsstillelse. Vi forvalter kunnskap som er høyt etterspurt og respektert. Vi lever i et rikt land med muligheter for avansert diagnostikk, og hvor kostnaden ved behandling sjelden er et tema.

Som ansvarlige forvaltere av ressurser i helsevesenet har myndighetene vist oss tillit til å kunne forskrive selv svært dyre medikamenter på blå resept, uten kostnad eller med kun en liten egenandel for pasientene. Både vi og myndighetene har ment at ingen andre vurderer behandlingsindikasjon bedre enn legene selv. Til nå.

Kravet om at det skal søkes om individuell refusjon for nye legemidler til bruk mot hepatitt C er etter NFIMs syn uhensiktsmessig. Det har vi gitt klart uttrykk for. Men det er ingen grunn til å krisemaksimere dersom saksbehandlingen blir effektiv og smidig.

Gratis behandling mot hepatitt C er kun en fjern drøm for majoritetene av verdens pasienter.

Forestående jul og tilhørende forberedelser minner oss også om at vi lever blant de privilegerte i vår globale landsby. Vi ser frem mot jul og nyttårsfeiring sammen med familie og venner, og til velfortjente fridager til å samle krefter som mørketiden og hardt arbeid har tappet.

Jeg vil takke alle NFIMs medlemmer for den jobben dere i 2014 har gjort som infeksjonsmedisinere, til både pasienters og foreningens beste.

God Jul og Godt Nytt År!

Arne Broch Brantsæter

Leder, Norsk forening for infeksjonsmedisin

Aksel har flytta frå oss

In memoriam

Aksel Schreiner

(1933 - 2014)

Vår kjære kollega og venn, professor emeritus og overlege Aksel Harald Schreiner døde etter kort sykeleie 6. november 2014.

Aksel ble født i Fana 9. januar 1933 og utdannet seg til lege i Graz, Østerrike i 1960. Han var lege i Haugesund, Rollag, Bergen og Frøya legedistrikt før han i 1968 kom til Haukeland sykehus og Medisinsk avdeling B. Fra 1973 hadde Aksel hovedstilling ved Universitetet i Bergen. Han var førsteamanuensis fra 1973, dosent fra 1979 og han tok doktorgrad i 1980 med avhandlingen In vitro locomotion and adhesion of human leucocytes. Fra 1985 var han professor og i årene 1992 til 94 ledet han Mutan Tanzania Norwegian Aids Project.

Til sammen publiserte Aksel over 100 vitenskapelige artikler innen områdene indremedisin, infeksjonsmedisin og sjøfartsmedisin. Samtidig som han hadde hovedstilling ved Universitetet i Bergen, arbeidet han som overlege i bistilling ved Medisinsk avdeling. Han ble spesialist i indremedisin i 1977 og i infeksjonssykdommer i 1980. I tillegg ledet han Radio Medico Norge - legeråd for skip og sjøfolk på alle hav - i årene 1985-2006. Hans hobby som radioamatør passet godt i dette arbeidet og hans store interesse for sjøfartsmedisin bidro sterkt til opprettelsen av Norsk senter for maritim medisin ved Haukeland Universitetssjukehus i 2006. Han var senterets interimsleder og han var redaktør av verdens første og fremdeles eneste internasjonale oppslagsverk i maritim medisin (2010). Hittil har 60000 personer i 180 land brukt oppslagsverket. Helt til sitt siste offisielle oppdrag i august i år viste Aksel stor evne til engasjement og nytenkning som bidro aktivt til utviklingen av maritim medisin i Norge.

Aksel var leder for Norsk forening for infeksjonsmedisin, formann i Det Medicinske Selskab i Bergen samt æresmedlem i Norsk forening for maritim medisin. Han fikk mange utmerkelser og priser nasjonalt og internasjonalt og mottok Kongens Fortjenestemedalje i gull i mai 2003.

Aksel var en person med sterk legeidentitet gjennom familiehistorien sin. Han hadde store medisinske kunnskaper, omfattende allmennkunnskaper og dessuten var han språkmektig. Han kombinerte høy kreativitet og faglig kompetanse med stor kunnskapsbredde langt utenfor det medisinske fagfeltet, og med dyp innsikt og livsvisdom. Aksel var en fremragende pedagog og underviser for tallrike studenter og kolleger.

Aksel hadde hovedstilling ved universitetet. Like vel påvirket han sykehusseksjonen ut over det stillingsandelen hans skulle tilsi. Han var en dyktig kliniker, hvilket var av stor betydning for mange pasienter med alvorlig sykdom. I tillegg var han empatisk og stod alltid på de svakes side. Da HIV entret våre sykehus på 1980-tallet var Aksel der med sin omsorg for pasientene, han var der når døden truet og han var der for helsepersonell som hadde angst for å bli smittet av det «nye» dødbringende viruset. Blant annet av disse grunnene har han satt et varig preg på holdningene til arbeidet for underpriviligerte pasienter som råder i sykehusseksjonen.

Aksels humanistiske legning var forbilledlig for oss som nå fortsetter å ha ansvar for pasienter med stigma av ulike grunner. Som kollega og mentor var han generøs og en person som styrket sine medarbeidere med sin inviterende stil, og med anerkjennende og inspirerende tilbakemeldinger til yngre medarbeidere.

Aksel var smittsom. Han smittet glede til sine kollega. «Jeg er jo så privilegert» var hans standarduttrykk det siste 10-året. «Kan jeg få lov å komme på jobb når dere andre tar vinterferie?» Vi også er privilegerte som har fått møtt og arbeidet med denne mannen.

Vi minnes Aksel i dyp respekt, i ærbødighet og takknemlighet for det han var for oss.

Vi har svært meget å takke ham for.

Vi sørger over hans bortgang og lyser fred over hans minne.

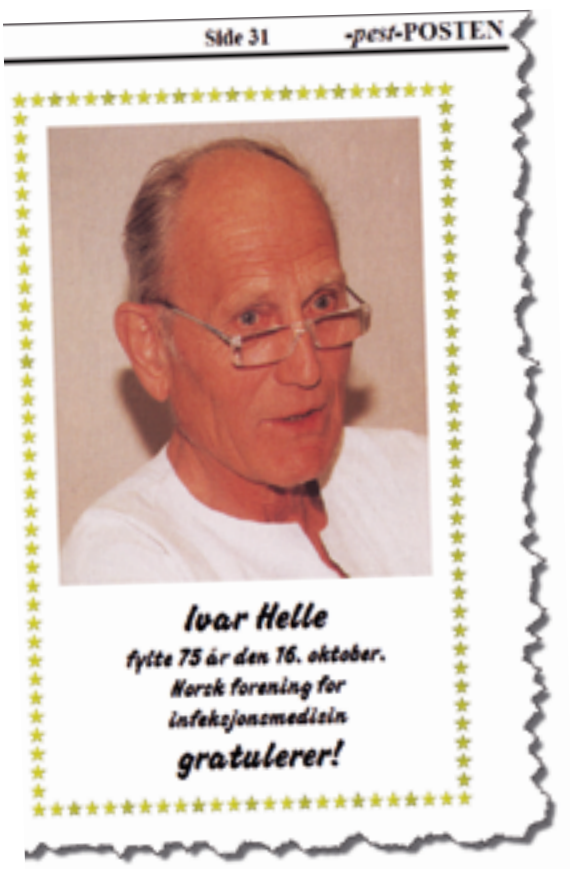
På vegne av venner og kolleger ved Universitetet i Bergen og Haukeland Universitetssjukehus

Alfred Halstensen, Steinar Skrede

Ivar Helle 90 år

NFIMs eldste medlem Ivar Helle fylte 90 år 16.11.2014. Han var med på stiftelsesmøtet i januar 1975, og kan, i likhet med noen få andre, skilte med 40 års medlemskap i foreningen.

Etter å ha vært innom det hematologiske fagfelt valgte Ivar Helle å gjennomgå tropekurs i Liverpool på slutten av 1960-tallet, og tropesykdommer ble siden hans spesialfelt, men hans solide kunnskaper og virke omfattet hele det infeksjonsmedisinske og mesteparten av det indremedisinske fagfelt.


Side 31 -*pest*-POSTEN

Ivar Helle
fylte 75 år den 16. oktober.
Norsk forening for
infeksjonsmedisin
gratulerer!

Helle startet kurs i tropesykdommer og i parasittologi i Oslo tidlig på 1970-tallet, og ledet og underviste på årlige kurs helt til han gikk av for aldersgrensen. Etter at spesialiteten ble etablert stilte han velvillig vekselsvis opp som eksaminator og sensor i 14 år ved prøven i tropesykdommer og parasittologi, som mange av landets infeksjonsspesialister har vært igjennom.

Vi som har hatt Ivar Helle som læremester, er takknemlig for all lærdom han ga oss gjennom sitt gode kliniske skjønn, sine fremragende pedagogiske evner og ikke minst gjennom sin vennlighet overfor pasienter og kolleger.

Som 90-åring er Ivar Helle sprek i kropp og sinn. Synet er dessverre ikke bra, men hans talegaver er intakt, og han imponerte alle med en poengtert og innholdsrik tale da 90-årsdagen ble markert. *pest*-POSTEN sender en litt forsinket hjertelig gratulasjon.

BM

I mangel av et aktuelt bilde, velger vi å hitstille en faksimile fra pest-POSTEN nummer 4, 1999

-- Helle fikk dengang, i anledning sin 75 års dag, et stort bilde...men lite tekst. Herved er balensen gjenopprettet.

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

Referanse: 1. Triumeq SPC oktober 2014

WORKING ON BEHALF OF ViiV HEALTHCARE IN HIV

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

NOR/TRIM/0013/14

▼ **Triumeq «ViiV Healthcare»**

C ***Antiviralt middel.***

ATC-nr.: J05A R13

TABLETTER, filmdrasjerte *50/600/300 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:* Dosereduksjon av abakavir kan være nødvendig ved lett nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» grad A). Siden dosereduksjon ikke er mulig med Triumeq *bør separate legemidler med* dolutegravir, abakavir og lamivudin brukes i slike tilfeller. Ikke anbefalt ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. *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 noen av 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. *Laktacidose:* Laktacidose, vanligvis assosiert med hepatomegali og hepatisk steatose, er rapportert ved bruk av nukleosidanaloger. Laktacidose har høy dødelighet, kan assosieres med pankreatitt, leversvikt eller nyresvikt, og oppstår vanligvis etter få eller flere måneders behandling. Behandlingen bør avbrytes ved rask økning i aminotransferasenivå, ved progressiv hepatomegali eller ved symptomatisk hyperlaktatemi og metabolsk acidose/laktacidose. Milde fordøyelsessymptomer (kvalme, oppkast og magesmerter), uspesifikk utilpasshet, manglende appetitt, vekttap, respirasjonssymptomer (rask og/eller dyp pust) eller nevrologiske symptomer (inkl. motorisk svekkelse) kan være indikatorer på utvikling av laktacidose (symptomatisk hyperlaktatemi). Forsiktighet bør utvises når nukleosidanaloger gis til pasienter (spesielt overvektige kvinner) med hepatomegali, hepatitt eller andre kjente risikofaktorer for leversykdom og hepatisk steatose (inkl. visse legemidler og alkohol). Pasienter som samtidig er infisert med hepatitt C og behandles med alfainterferon og ribavirin kan være særlig utsatte. Pasienter med økt risiko bør følges nøye. *Lipodystrofi:* Antiretroviral kombinasjonsterapi er assosiert med redistribusjon av kroppsfett (lipodystrofi) hos hiv-pasienter. Langtidskonsekvensene er ukjent. Høy alder, lang varighet av antiretroviral behandling og tilhørende metabolske forstyrrelser er assosiert med økt risiko for lipodystrofi. Klinisk undersøkelse bør inkludere fysiske tegn på lipodystrofi. Måling av fastende serumlipid og blodglukose bør overveies. Lipidforstyrrelser bør håndteres på klinisk egnet måte. *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. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering med ribavirin hos hiv og HCV koinfiserte pasienter, da lavere responsrate overfor behandling med pegylert interferon/ribavirin kan forekomme. *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:** 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, CYP 3A4, 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	Reduserer dolutegravir. Bør ikke gis sammen med 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.
Okskarbamazepin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin	Kombinasjon er ikke anbefalt med disse enzyminduktorene.
Kladribin	Samtidig bruk er ikke anbefalt.
Metadon	Ny titrering av metadon kan av og til være påkrevet.
Johannesurt (prikkperikum)	Samtidig bruk frarådes sterkt.
Metformin	Dosejustering av metformin kan være nødvendig.
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. Det finnes ingen eller 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 har in vitro og in vivo vist å forårsake mitokondriell skade i ulik grad. Mitokondriell dysfunksjon er sett hos hiv-negative spedbarn eksponert i utero og/eller post-natalt. Alle eksponerte barn bør følges opp klinisk og med laboratorieverdier, og grundig undersøkes for mulig mitokondriell dysfunksjon ved relevante tegn eller symptomer. Disse funnene har ingen innvirkning på nåværende nasjonale anbefalinger for bruk av antiretroviral behandling til gravide for å unngå vertikal overføring av hiv. *Amming:* Lamivudin utskilles i morsmelk. Det er forventet at dolutegravir og abakavir vil utskilles i morsmelk, men det foreligger ikke data på dette. 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, gastroøsofageal reflukssykdom, dyspepsi. Hud: Utslett, pruritt, alopesi. Immunsystemet: Overfølsomhet. Luftveier: Hoste, nesesymptomer. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskelsykdommer. 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. 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. *Utvalgte bivirkninger:* Det er spesielt viktig å være oppmerksom på følgende bivirkninger og se under Forsiktighetsregler hvordan disse skal håndteres: Overfølsomhetsreaksjoner, laktacidose, lipodystrofi, metabolske abnormaliteter, 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 makulopapulær 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 og lamivudin J05A F05.

Pakninger og priser: 30 stk. (boks) V.nr. 569257 kr 10087,70 **Sist endret:** 16.09.2014

Ebola – politikk, panikk, etikk og vitenskap

Av Arne Broch Brantsæter

Når dette skrives rapporterer Verdens helseorganisasjon (WHO) om 17145 tilfeller og 6070 dødsfall av ebola, nesten alle i de lutfattige landene Sierra Leone, Liberia og Guinea. Mørketallene er sannsynligvis betydelige, og de reelle tallene er kanskje to til tre ganger høyere. Det er usikkert hvordan epidemien vil utvikle seg videre, men epidemikurven gir et visst håp om bedre tider. De siste ukene har antallet tilfeller i Liberia vært fallende, og i Nigeria er utbruddet over. Innsatsviljen er nå stor både i berørte og andre land for å utrydde sykdommen.

Politikk

Ebolautbruddet i Vest-Afrika startet sannsynligvis i det syd-vestlige hjørnet av Guinea i desember 2013. Først tre måneder senere ble det klart at årsaken var ebola. Det skapte oppslag i media at det var første gang sykdommen var påvist i denne delen av Afrika og at flere områder i Guinea var rammet samtidig. Men det var nok ikke mange helseministre i land langt borte som tenkte at dette skulle komme til å berøre deres eget arbeid i særlig grad. Da Leger Uten Grenser erklærte et dette var «et utbrudd uten sidestykke», ba WHO organisasjonen om å roe seg ned. I dag er det neppe noen helseminister som er uberørt av situasjonen.

En viktig grunn til det politiske engasjement vi nå ser, er at Leger Uten Grenser fikk rett. I juni var det tydelig for alle at utbruddet var ute av kontroll etter at det hadde spredd seg både til Liberia og Sierra Leone i stor skala. For første gang i historien hadde et utbrudd med ebola spredd seg over landegrenser. For første gang rammet sykdommen store byer som Conakry, Monrovia og Freetown. For første gang ble vestlige helsearbeidere smittet med denne kanskje mest fryktede av alle infeksjonssykdommer. Den 8. august erklærte WHO at ebola-utbruddet i Vest-Afrika var en internasjonal folkehelsekrise. I september

Artikkelforfatteren underviser helsearbeidere ved Masanga Hospital i Sierra Leone.

sa president Obama at ebola var en trussel mot global sikkerhet og at USA ville sende militære tropper for å bekjempe utbruddet. Han begrunnet dette både med en moralsk forpliktelse til å hjelpe, men også med at det var i landets egeninteresse. Kynikere vil hevde at det siste argumentet nok var det som veide tyngst.

Den norske regjering ble lenge beskyldt for passivitet. Oljelandet sendte penger, men det var større behov for bistandsarbeidere i felten. Nå planlegger helsemyndighetene gjennom Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap (DSB) å sende kanskje flere hundre norske hjelpearbeidere til Sierra Leone. Men først 15. desember, ett år etter at utbruddet startet, vil behandlingsenheten der være operativ. Ingen kan være fornøyd med en slik responstid, selv om det er svært gledelig at Norge sammen med andre velstående lands regjerninger nå omsider viser vilje til praktisk innsats i Vest-Afrika. Ikke minst er det gledelig at Folkehelseinstituttet påtar seg en ledende rolle i utprøving av vaksine i Guinea.

Et knippe "ebola-arbeidere" utenfor Donka Hospital, Conakry, Guinea - våren 2014.

Urettferdighet og panikk

Ebola har blitt en brutal påminning om at det er en urettferdig verden vi lever i. Utbruddet har fått så stort omfang først og fremst p.g.a. fattigdom og konsekvenser derav; svake regjeringer, mangel på kunnskap, elendige sanitære forhold og helsevesen som ikke har kapasitet til å isolere, diagnostisere og behandle de syke. Resultatet har blitt smittespredning både i og utenfor helsetjenesten i et omfang man ikke har sett tidligere. Det er forståelig at man i Vest-Afrika har sett tilløp til panikk, når behandlingsenhetene er fulle og ebolasyke dør i triageområdet. Men i vestlige land har man sett ubegrunnede og panikkartede reaksjoner relatert til hjemvendte helsearbeidere, som for eksempel bruk av karantene. Smittefrykten stikker dypt også i befolkninger med høyt utdanningsnivå.

Den gjennomsnittlige dødeligheten for ebola i Vest-Afrika ser ut til å ligge i overkant av 70%, men kan sannsynligvis reduseres mye ved god støttebehandling. Viktigst er god hydrering, og ofte er intravenøs behandling nødvendig. Ved Donka sykehus i Conakry, hvor jeg arbeidet for Leger Uten Grenser i vår, var dødeligheten per april bare "43%. Lav dødelighet var sannsynligvis en følge av at vi var i stand til å gi god støttebehandling. I Monrovia måtte man avvise pasienter som oppsøkte behandlingsenhetene, og behandlingen av innlagte ble mangelfull. Det er ikke vanskelig å forstå at mange syke kviet seg for innleggelse når tilbudet var isolasjon, seng, mat og drikke – og alt for ofte – ensom død og dobbel likpose.

Alt for mange er døde av ebola. Men det er sannsynlig at ebola indirekte også har ført til betydelig økt dødelighet av andre sykdommer ved at ressurser brukt på ebola og frykt for sykdommen både hos pasienter og helsearbeidere har rammet forebygging og behandling av andre tilstander. I Sierra Leone erfarte jeg i sommer hvordan et sykehus som bl.a. drev utstrakt kirurgisk virksomhet, ble stengt av frykt for at helsearbeidere ikke hadde gode nok forhold og utstyr til å hindre smitte.

Av 22 pasienter med ebola som i skrivende stund har blitt behandlet i vestlige land, er 5

døde. Erfaringer tyder på at behandling på gode sykehus er av betydning for utfallet. Kommer du fra Europa eller USA, blir du fraktet hjem til avansert behandling om du får ebola. Er du fra Vest-Afrika, tilbys du sannsynligvis i beste fall væskebehandling og symptomlindring. Det er ikke lett å forsvare at to kolleger som jobber side om side i felten skal få så forskjellig behandling basert på statsborgerskap. Noen få vest-afrikanere med tilknytning til internasjonale organisasjoner har riktignok blitt evakuert til Tyskland og Frankrike, og det vil være en forventning om at rike Norge også bidrar. Vil vi være villige til å møte den utfordringen? For det vil koste, både ved direkte kostnader, påvirkning av annen drift og påkjenninger for helsearbeidere. Erfaringer har vist at dette er en ekstremt ressurskrevende behandling.

Fra ebola utstyrslageret ved Donka Hospital, Conacry, Guinea.

Vitenskap og etikk

Det finnes fortsatt ingen behandling med dokumentert effekt på ebola hos mennesker. Dyreforsøk har imidlertid vist lovende resultater, og utprøvende behandling på ebolapasienter har fått stor oppmerksomhet i media. Dette reiser imidlertid både vitenskapelige og etiske problemstillinger. Frem til nå har slik behandling i all hovedsak vært gitt til vestlige helsearbeidere etter evakuering til hjemlandene. Flere aktører har etterlyst tilgang til slik behandling også i Vest-Afrika. Om kort tid vil Leger Uten Grenser delta i studier med de eksperimentelle legemidlene favipiravir og brincidofovir, og med transfusjon av blod og plasma fra pasienter som har overlevd ebola. Vitenskapelig og etisk er slike studier under de rådende forhold problematiske. Noe forenklet er det to fronter som står mot hverandre: Den som hevder at dødeligheten ved ebola er så høy at det etisk ikke kan forsvares å benytte en kontrollarm i studiene. Og den som hevder at det er uetisk å bryte vanlige prinsipper for legemiddelutprøving, fordi man da ikke vil kunne trekke sikre konklusjoner. Kompromisser har blitt inngått i forsøk på å ivareta disse kryssende hensyn. F.eks. vil studien med brincidofovir bare ha en arm, og overlevelse etter 14 dager vil bli brukt som effektmål. Om overlevelsen faller under 40%, vil studiene stoppes. Om den går over 80%, vil det samme skje, og andre pasienter vil få tilbud om behandling.

Beredskap i Norge

Ebola utgjør ingen trussel mot folkehelsen i Norge, men vi må være forberedt på at sykdommen også kan komme til vårt land med reisende fra berørte områder. Åpningen av høysikkerhetsisolatet på Ullevål sykehus i 2008 var et konkret tegn på at det var politisk vilje til å satse på en beredskap man kanskje aldri ville få behov for. Dette var et modig valg, men det manglet ikke på kritiske bemerkninger i ettertid - som at dette var en «gigantisk feilinvestering». Etter 7. oktober, da en helsearbeider ble evakuert fra Sierra Leone til Norge, er det sannsynligvis klart for alle at vi trenger denne type beredskap mot alvorlige og smittsomme sykdommer i Norge. Også andre deler av helsevesenet har de siste månedene brukt store ressurser på å ruste opp beredskapen. God beredskap er avgjørende for befolkningens trygghet. Ikke minst skal norske bistandsarbeidere vite at de vil bli tatt godt imot om de skulle bli smittet på jobb i Vest-Afrika, tross alle tiltak for å forhindre det.

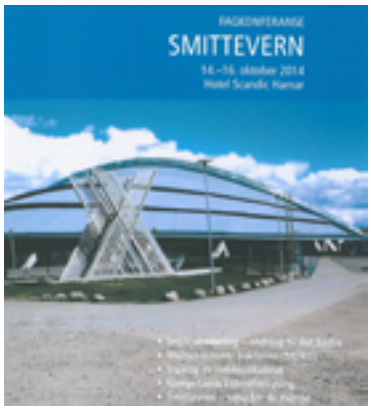
---***---

Referat fra Fagkonferanse

Norsk forum for smittevern i helsetjenesten *

Scandic Hotel Hamar, 14 . -16 oktober 2014

Av Jon Birger Haug



Norsk forum for sykehushygiene (*nå med nytt navn, vedtatt av årets General-forsamling) hadde samling på Hamar 14.–16. oktober med god oppslutning og stor tverrfaglighet. En av styrkene til dette tradisjonsrike møtet er at ulike yrkesgrupper med felles interesse for smittevern kommer sammen for faglig påfyll og erfaringsutveksling. Hovedtema var VRE-utbrudd, ESBL, pediatrisk smittevern, antibiotikabruk i sykehus – og, selvsagt, Ebola… både som i-siste-liten foredrag og en "uavlatelig snakkis" blant deltakerene.

Scandic Hotel Hamar synes litt gammelt og trangt, men hadde OK plenumsal og tekniske løsninger som fungerte godt. Med andre ord var det viktigste ivaretatt. Det faglige programmet var tettpakket men ga tid til utstillere, for mange en viktig anledning til å oppdatere seg på det utall av produkter som finnes for å forebygge sykehus-infeksjoner. For *pest*-POSTENs leserkrets har multiresistente bakterier og antibiotikabruk trolig størst interesse.

VRE-utbrudd

Haukeland sykehus fikk i 2010 det største VRE-utbruddet her til lands. Tilstanden er dessverre blitt endemisk med en screening-rate som er gått fra ca. 8% i utbruddsituasjonen til 1-2% (0-4)% de siste årene. "Når ein ubuden gjest ikkje vil gå" var tittelen på foredraget til *Dorothea Oma*. Hun fikk utbruddet i fanget som helt nyansatt smittevernoverlege. Veien blir gjerne til mens man går når man er (ufrivillig) pionér. At investeringslyst for nødvendige tiltak dessuten satt litt langt inne hos ledelsen kan ha vært medvirkende til at man ikke har fått bukt med denne "gjesten", suboptimale diagnostiske muligheter ble fremhevet. Akkumulerte kostnader har blitt svært høye for sykehuset.

Den bergenske VRE genotypen *vanB* gir større diagnostiske utfordringer enn *vanA*. Dette har trolig hatt en betydning for at VRE *vanA* utbruddet ved Sykehuset Østfold fra august 2012 ble brakt under kontroll etter et knapt år slik redegjort for av *Jon Birger Haug*. Men like viktig for at "det årna' sæ i Fredrikstad" var hurtig og utbredt screening av inneliggende pasienter, bruk av hurtigtesting ved overflytninger, og nitid kartlegging av kasus, intensiv undervisning i basale smittevern-rutiner, oppdatering av prosedyrer samt overflate-desinfeksjon.

Andre suksessfaktorer var hurtig anmodning om assistanse fra gode kolleger ved Folkehelse-instituttet og et høyt fokus på omkringliggende sykehjem. En poster fra Sykehuset Østfold om sistnevnte: " Intensivt smittevern og samhandling - sentrale elementer i håndtering av VRE-utbrudd" fikk posterprisen i konkurranse med 18 andre bidrag.

Ifølge *Oliver Kacelnic* ved Folkehelseinstituttet er situasjonen i Norge den at nær 90% av VRE-pasienter er smittet innenlands, 94% er etnisk norske, og for hver infeksjon med VRE er det 9 som er kolonisert. 70 VRE-tilfeller ble meldt MSIS i 2013. CDC vurderer VRE som ett av

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

Før forskrivning av ISENTRESS®, vennligst se preparatomtalen.

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

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

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

c Isentress «MSD»

Antiviralt middel. *ATC-nr.: J05AX08*

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

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

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

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet overfor ett eller flere av innholdsstoffene.

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

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

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

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

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

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

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

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

Sist endret: 25. februar 2008

Refusjon: § 4 Legemidler ved allmennfarlige smittsomme sykdommer.

flere ”serious threats”; som ”urgent” angir de for øvrig tre: multiresistent *N. gonhorroea,* karbapenemresistent *Enterobacteriaceae* og *Cl. difficile.* Norge må regne med fortsatt sporadiske VRE-utbrudd i årene som kommer, men det nytter å iverksette tiltak. Erfaringsutveksling er viktig!

ESBL – innlegg

Kommuneoverlege *Bjørg Dysthe* fra Bærum snakket om samhandling kommune-sykehus om pasienter med ESBL. Med bakgrunn i flere kasuistikker pekte hun på problemområder. Informasjon må bl.a. bli bedre ved utreise fra sykehus om smitterisiko. Mangel på dette resulterer ofte i en overreaksjon med unødig isolering av pasient i sykehjem.

Silje Bakken Jørgensen, smittevernoverlege ved Ahus, fortalte om et ESBL-Klebsiella utbrudd ved intensivavd. hvor kilden var et forurenset fleksibelt endoskop. I alt 6 tilfeller ble funnet ila et par måneder. Biofilm i endoskopkanalen som ikke ble fjernet under rengjøringsprosessen var årsak, Nye, standardiserte rutiner for rengjøring og skop-innkjøp har medført at ingen flere tilfeller er påvist.

Iren Høiland Löhr, Stavanger universitets-sykehus, redegjorde for et stort ESBL-utbrudd med 51 pasienter ved nyfødtintensiv ved i 2009, som resulterte i en flott internasjonal publikasjon om varighet av bærerskap *(les JAC 2013;68(5):1043-8).* Median bærerskap var 12,5 mnd. (IQR 9,5-17,5). Forlenget bærerskap var relatert til keisersnitt og forutgående antibiotkabehandling.

Antibiotikabruk

En egen parallelsesjon hadde som tema antibiotika styringsprogram og intervensjoner. Overlege *Magnus Arpi* ved Herslev Hospital viste oss imponerende resultater av et antibiotika styringsporgram, som omfattet overvåknig av forbruk og resistensforhold med rask tilbakemelding til brukere og administratorer. Danskene er pragmatiker og ikke overvettes paranoide mht personvern, og har oversiktlige geografiske og organisatoriske forhold. Kan vi jo kanskje unnskylde oss med for ikke å ha kommet lenger på dette området i Norge... *Jon Birger Haug* snakket om fallgruber ved målemetoder relatert til egne og andres arbeider, mens *Else Johanne Rønning* (Bærum) og *Brita Skodvin* (Bergen) hadde hhv. presentasjon av overvåkning og kvalitativ forskrivningsstudie som tema.

Ebola

Flere enn denne referent synes trolig at det har vært et i overkant stort fokus på Ebola i høst, i forhold til en nøktern risikobetraktning for norske sykehus. Men beretningen til smittevernlege *Siri Boye* ved Sørlandet sykehus om situasjonen i Vest-Afrika etterlot et dypt inntrykk på de av

oss som ikke har hørt henne tidligere. Et globalt perspektiv glemmes ofte når vi steller med våre hjemlige og betydelig mer trivielle problemer. Spesialt sterk var videoen ”Burial Boys of Ebola”: unge gutter er rekruttert fra gata, opplært av Leger uten grenser, og satt til å raskt gravlegge Ebola-døde som et svært viktig smitteforebyggende tiltak – men med utestengelse og stigmatisering i lokalmiljøet som en høy pris.

Pediatrisk smittevern var et hovedtema siste dag, med my nyttig, praktisk-klinisk amerikansk tilnærming elegant fremført av gjesteforeleser *Thomas Sandora* fra Boston Childrens Hospital. Flere enn undertegnede fikk fylt noen kunnskapshull her. Det var en rekke andre interessante innlegg også, all ære til programkomiteen! Finn alle presentasjonene på:

http://www.sykehushygiene.no/?id=fagkonferanse

Doktorgrad

Bakteremier med E. coli og pneumokokker hos eldre

Astrid Louise Wester

disputerte for ph.d. graden den 23. oktober 2014 ved Universitetet i Oslo.

Avhandlingens tittel: Bacteraemia caused by pneumococci and E. coli; Age-related differences in diagnostic markers, clinical presentation, microbial characteristics and outcome.

Hovedveileder: Ulf R. Dahle, Avdeling for næringsmiddelbårne infeksjoner, Divisjon for smittevern, Folkehelseinstituttet.

Severe infection and sepsis in advanced age is challenging. Elderly patients often have underlying disease and may present with subtle symptoms and signs leading to a delay in diagnosis and treatment. The doctoral work comprised a historic cohort of patients suffering from bacteremia with bacterial species clearly indicating severe infection, admitted to Aker University hospital in the period between 1994 and 2004. The main aims were to find out whether advanced age was associated with certain markers, microbiological and clinical variables, and whether age and age-related features had an impact on outcome.

In the study of C-reactive protein (CRP) that included 891 patients and 421 controls, indicated that advanced age was associated with a lower overall diagnostic value of CRP. Likewise, the study of clinical data in 680 patients indicated an age-associated difference in diagnostic sensitivity in identifying organ failure between cut-of level ≥2 and ≥3 criteria of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Furthermore, elderly patients had a lower number of ”classic” symptoms and a higher frequency of atypical symptoms, and their general health was more often reduced at admission. However, the study could not confirm that fever was a less frequent clinical sign of infection in the elderly. In contrast, age had an independent outcome effect on organ failure and mortality.

Approximately two hundred *E. coli* isolates were studied. Advanced age was associated neither with the presence of Shiga toxin genes nor with any of the identified E. coli multi-locus variable number tandem-repeats analysis (MLVA) genotypes. However, some age-related clinical features were associated with a certain MLVA genotype.

In conclusion, the doctoral work gives evidence that elderly patients with infection present with more atypical clinical signs, that CRP and SIRS may underestimate the clinical severity and that advanced age clearly is a risk factor for poor outcome of infection.

Doktorgrad

ESBL – risikofaktorer og behandling

Arne Søraas

disputerte for ph.d. graden den 30. oktober 2014 ved Universitetet i Oslo.

Avhandlingens tittel: Extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae – aspects on carriage, infection and treatment

Hovedveileder: Professor Pål Jenum, Mikrobiologisk avdeling, Vestre Viken helseforetak. *Biveileder:* Professor Arnfinn Sundsfjord, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø.

Arne Søraas og medarbeidere har studert pasienter med urinveisinfeksjon forårsaket av ekstendert spektrum betalaktamase (ESBL)-produserende E. coli eller K. pneumoniae. Spredningen av ESBL er et problem både nasjonalt og internasjonalt og spørsmål om isolasjon, smittefare og behandling av slike pasienter er etter hvert blitt dagligdags på norske sykehus.

I sitt doktorgradsarbeid samlet doktoranden inn materiale fra pasienter med samfunnservervet urinveisinfeksjon med og uten ESBL. Hundre ESBL-positive pasienter og over 200 pasienter uten ESBL er med i materialet.

I den første artikkelen så doktoranden på risikofaktorer for ESBL i en case-control studie. rne Søraas fant at reising til land med høy forekomst av ESBL som Egypt, Thailand og India var assosiert med urinveisinfeksjon forårsaket av ESBL-produserende bakterier. I tillegg så han at det å bade i ferskvann og tidligere bruk av antibiotika også var assosiert med slike infeksjoner. Høy alder så ut til å være beskyttende. Et mer kuriøst og overraskende funn var at det å spise fisk også hadde en beskyttende virkning. En praktisk konsekvens av denne nye kunnskapen er at man bør ha ekstra oppmerksomhet om ESBL hos pasienter som er alvorlig syke med mistenkt gram-negativ sepsis og som nylig har vært i høyrisikoland eller har fått mye antibiotika.

Mecillinam brukes mye i Norge mot urinveisinfeksjoner og doktoranden undersøkte behandlingseffekten hos pasienter både med og uten ESBL. Han fant at mecillinam har en noe nedsatt effekt mot ESBL-produserende *E. coli.* Likevel tyder resultatene på at midlet i høy dose (pivmecillinam 400 mg x3 p.o) er et godt alternativ ved mindre alvorlige infeksjoner hvis det ikke er andre orale alternativer. På grunn av høy forekomst av resistens mot alternativene til mecillinam hos ESBL-produserende bakterier er mecillinam et godt empirisk alternativ ved ukompliserte urinveisinfeksjoner også ved høy ESBL-forekomst.

I sin siste artikkel så doktoranden på bærerskap av ESBL i munnhule hos ellers friske fekalbærere av ESBL, men fant ikke dette blant 17 frivillige. Prosjektet har nå en ny doktorgradsstipendiat som vil se på varighet av tarmbærerskap av ESBL og på innsamlede prøver fra badevann og kloakk.

DIKTSPALTEN

Paulus Utsi

(1918 -75)

Vi har presentert mange forfattere fra Norden i løpet av Diktspaltens snart 20 år. Men den samiske språkgruppen har vi fram til nå ikke funnet plass til. Når vi nå velger en forfatter fra den språklige minoriteten, falt valget på Paulus Utsi, som på flere vis har vært en inspirasjonskilde for yngre samiske forfattere både i Sverige og Norge.

Paulus Utsi ble født på Lyngseidet i Troms 1918. Familien bodde sommerstid i Lyngen og vinterstid i Karesuando i Sverige nær grensa til Finnland. Seinere måtte familien flytte sørover til Porjus i nærheten av Jokkmokk. Utsi ble ingen gammel mann og han publiserte bare en diktsamling (Giela giela i 1974) mens han levde. Hans andre diktsamling (Giela gielain) ble publisert posthumt.

Flere av hans dikt handler om samenes kamp og avmakt, andre om hans kjærlighet til naturen og til reinen. Diktet ”Så länge” avspeiler samenes liv og problemer, samtidig som diktet spesifikt peker på problemer knyttet til oppdemning av elver og kraftutbygging, noe som gjorde at familien Utsi flere ganger måtte flytte og skifte beiteområder. Diktet er av noen blitt kalt ”samisk sørgesang”. Det andre korte diktet er kanskje hans mest siterte dikt.

SÅ LÄNGE

Så länge vi har vatten, der fisken lever
Så länge vi har land, der renen betar og vandrar
Så länge vi har marker, der det vilda gömmer sig
har vi tröst på denne jord.

När våra hem ej lenger finns och vår mark er förödd
- var skal vi då bo?

Vårt eget land, vårt levebröd har krympt
sjöarna har stigit
älvarna har torkat
backerna sjunger med sorgsen stämma
markerna svartnar, grönskan vissnar
fåglarna tystnar och flyr

Allt det goda vi fått
kommer ej vårt hjärta vid
Det som skulle underlätta våra liv
blev til intet värde

Hårda stenvägar gör våra rörelser smärtfulla
Lugnet hos det vildas människa
gråter i sitt hjärta

I den ilande tiden
utunnas vårt blod
vår samklang brister
vatten upphör brusa

- BM

Stemningsrapport fra ICAAC

Washington DC 5. – 9. september 2014

Av Knut H. Spæren

Med ca. 200 sesjoner, 2000 postere, 50% utenlandske deltagere på Walter Washington senteret, var det givende å delta på årets 54. ICAAC. Det var få norske deltagere å se, men dagene gikk fort med tettpakket program. Washington har imponerende samlinger på Dumbarton Oaks (precolombiansk), Hillwood Mansion (Cartier) og Phillips galleri i tillegg til Smithsonian-eventyret.

Betalaktamaser

Karen Bush fra Indiana University holdt en premiert oversiktsforelesning over betalaktamasenermed budskap om bakterienes arkaiske overlevelsemetode. Særlig gramnegative bakterier har overførende egenskaper som påvirkes av både betalaktam-antibiotika og andre. Nye betalaktaminhibitorer motarbeider disse effekter. Det finnes 1500 unike naturlig forekommende enzymer fra penicillin-bindende proteiner med bredspektret hydolyseaktiviteter. TEM familien som bryter ned gonorre og karbapenemasene er de mest beryktede. NDM-1 og KPC-3 er andre fryktede enzymer som spres i verden.

Men uansett vil alle nye betalaktam-antibiotika kunne selektere frem nye betalaktamaser. Streng antibiotikapolitikk står derfor sterkt i fokus.

Vi hørte at i USA slaktes ikke dyr uten at deførst har vært behandlet med ca. fem antibiotika. I Frankrike renses 98% av *E. coli* vekk fra kloakk, men bare 94% av ESBL *E.coli*, som videre brukes som gjødsel. Sykehuskloakk har høyere andel ESBL og kan overlever opp til 6 mnd på tørre flater. Godt sykehusrenhold er viktig (særlig for Cl .difficile). *(Magill et al, N Engl J Med 2014; 370:1198).*

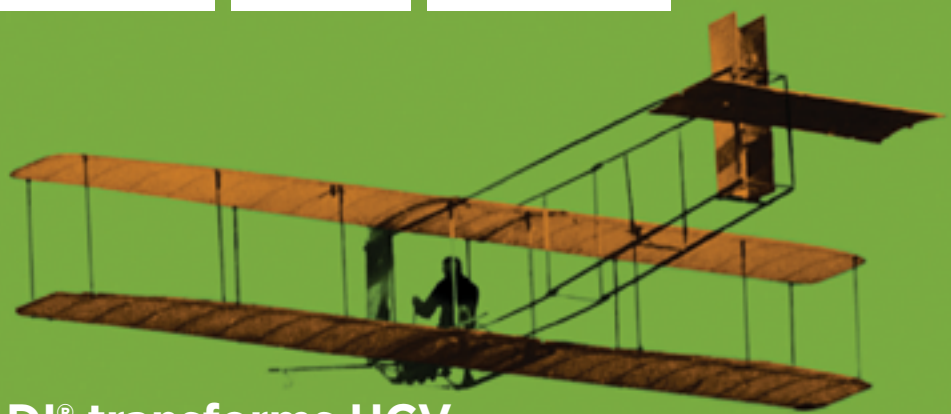
Guillain-Barre syndrom (GBS) følger større utbrudd av campylobacter (26 tilfeller i Mexico/ Arizona). Alle tilfeller er linket opp mot et stort Campylobacterutbrudd i Sonora i Mexico fra drikkevannskilde. 81% hadde diaresymptomer av disse GBS pasientene. *Jackson et al, Epidemiol Infect. 2014; 142(5):1089.*

Norovirusutbrudd forventes å øke globalt grunnet rask utvikling av nye stammer som f.eks GII4. Humane stammer kan replikere i gris og kveg. Barn og voksne over hele verden vil kunne spre viruset, noe som ikke forhindres, men kontrolleres av opplæring i smittevern. Fremtidig vaksine/antiviralia forventes i følge Marion Koopmans.

En litteraturgjennomgang av de 78 viktigste artikler dette året finnes på linken:

http://static.coreapps.net/tristar-icaac14/handouts/cfb798819342bb56ba8b48329a642f84_1.pdf

MOMENTS LIKE THIS...



SOVALDI® transforms HCV therapy, allowing many more patients the opportunity of cure

- The first nucleotide polymerase inhibitor with pan-genotypic activity and a high barrier to resistance[1]
- ≥90% cure across all genotypes with only 12 weeks of SOVALDI + Peg-IFN + RBV in previously untreated adults[1]*
- An all-oral 24-week option available for those patients unsuitable for Peg-IFN[1]
- No adverse drug reactions specific to SOVALDI[1]
  - In the context that SOVALDI has mainly been studied in combination with RBV, with or without Peg-IFN

* 12-week all-oral SOVALDI + RBV regimen for GT 2.

Jan 2014 HCV/ND/14-03/PM/1160

SOVALDI®
SOFOSBUVIR
400 mg TABLETS
HCV treatment transformed

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

Sovaldi ▼ «Gilead»
Antiviralt middel. ATC-nr.: J05A
TABLETTER, filmdrasjerte *400 mg*: *Hver tablett inneh.:* Sofosbuvir 400 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).
Indikasjoner: I kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne.
Dosering: Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av pasienter med CHC. ***Voksne:*** 1 tablett daglig. Bør brukes i kombinasjon med ribavirin eller peginterferon alfa og ribavirin (se aktuelle Felleskatalogtekster). Monoterapi med Sovaldi er ikke anbefalt. **Anbefalt behandlingsvarighet:**

Pasientgruppe[1]	Behandling	Varighet
CHC genotype 1, 4, 5 eller 6	I kombinasjon med ribavirin og peginterferon alfa	12 uker[2, 3]
	I kombinasjon med ribavirin (kun hos pasienter som er uegnede for eller intolerante mot peginterferon alfa)	24 uker
CHC genotype 2	I kombinasjon med ribavirin	12 uker[3]
CHC genotype 3	I kombinasjon med ribavirin og peginterferon alfa	12 uker[3]
	I kombinasjon med ribavirin	24 uker
CHC i påvente av lever-levertransplantasjon	I kombinasjon med ribavirin	Frem til transplantasjon[4]

[1] Anbefalingene gjelder også ved hiv-koinfeksjon.
[2] For tidligere behandlede pasienter med HCV-infeksjon genotype 1 finnes det ingen data ved denne kombinasjonen (se SPC).
[3] Muligheten for å forlenge behandlingsvarigheten inntil 24 uker bør vurderes, særlig for undergrupper med én eller flere faktorer forbundet med lavere responshyppighet ved interferonbasert behandling (f.eks. fremskreden fibrose/cirrhose, høy viruskonsentrasjon ved baseline, svarte personer, IL28B av non-CC genotype, tidligere nullrespons på peginterferon alfa og ribavirin).
[4] Se Spesielle pasientgrupper.

Dosering ribavirin og peginterferon alfa: Ribavirindosen skal være vektbasert (<75 kg = 1000 mg og ≥75 kg = 1200 mg) og gis oralt i 2 doser, sammen med mat. Dosereduksjon av sofosbuvir er ikke anbefalt. Ved alvorlige bivirkninger som potensielt kan settes i sammenheng med peginterferon alfa, bør peginterferon alfa-dosen reduseres/seponeres (se Felleskatalogtekst). Ved alvorlige bivirkninger som potensielt kan settes i sammenheng med ribavirin, bør ribavirindosen hvis mulig endres/seponeres til bivirkningen avtar. Hos personer uten hjertesykdom skal ribavirindosen reduseres til 600 mg/døgn ved hemoglobinkonsentrasjon (Hb) <10 g/dl og seponeres ved Hb <8,5 g/dl. Ved stabil hjertesykdom skal ribavirindosen reduseres til 600 mg/døgn ved ≥2 g/dl nedgang i Hb i løpet av hvilken som helst 4 ukersperiode, og seponeres ved Hb <12 g/dl til tross for 4 uker på redusert dose. Når ribavirin har vært tilbakeholdt pga. unormale laboratorieverdier eller kliniske tegn, kan man forsøke å gjenoppta 600 mg daglig og øke til 800 mg daglig. Det er imidlertid ikke anbefalt å øke til opprinnelig dose. Ved permanent seponering av ribavirin/peginterferon alfa, bør også Sovaldi seponeres. ***Uteglemt dose:*** Dersom 1 dose er glemt og det er gått <18 timer, skal uteglemt dose tas så snart som mulig og normal doseringsplan følges. Ved oppkast innen 2 timer etter inntak skal en ny tablett tas. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh-Turcotte» klasse A, B og C). Sikkerhet og effekt er ikke fastslått ved dekompensert cirrhose. Behandlingsvarighet hos pasienter som venter på levertransplantasjon bør styres etter vurdering av individuell fordel og risiko. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og dosering er ikke fastslått ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR <30 ml/minutt/1,73 m^2) eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse. Ved kombinasjon med ribavirin, se også Felleskatalogteksten for ribavirin ved kreatininclearance (ClCR) <50 ml/minutt. *Barn og ungdom <18 år:* Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. ***Administrering:*** Skal tas med mat. Skal ikke tygges eller knuses, pga. bitter smak.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.
Forsiktighetsregler: Kliniske data som støtter bruk ved HCV-infeksjon genotype 5 og 6, er svært begrensede. Det foreligger ingen data om bruk ved HCV/HBV-koinfeksjon. Har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten bør informeres om at tretthet, oppmerksomhetsforstyrrelser, svimmelhet og tåkesyn kan forekomme.
Interaksjoner: Bør bare gis samtidig med andre direkte virkende antivirale legemidler mot HCV dersom nytten anses å være større enn risikoen, basert på tilgjengelige data. Det finnes ingen data som støtter samtidig bruk med telaprevir eller boceprevir, og samtidig bruk anbefales derfor ikke. Potente P-gp-induktorer i tarmene (f.eks. rifampicin, johannesurt (prikkperikum), karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og okskarbazepin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir, og gi redusert terapeutisk effekt. Bør derfor ikke brukes samtidig. Grunnet forventet redusert terapeutisk effekt anbefales heller ikke samtidig bruk av modafinil, rifabutin eller rifapentin.
Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Bør ikke brukes under graviditet. Ved kombinasjonsterapi med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, må ekstrem forsiktighet utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter eller partnere til mannlige pasienter. Kvinner i fertil alder/deres mannlige partnere må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i en periode etter behandlingen som anbefalt i Felleskatalogteksten for ribavirin. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Skal derfor ikke brukes ved amming. *Fertilitet:* Ukjent om fertiliteten påvirkes.
Bivirkninger: Bivirkninger ved kombinasjonsterapi med ribavirin eller peginterferon alfa og ribavirin: *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, anemi, nøytropeni, redusert antall lymfocytter, redusert antall blodplater. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast. Hud: Utslett, kløe. Lever/galle: Økt bilirubin i blodet. Luftveier: Dyspné, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Psykiske: Insomni. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt. Øvrige: Frostrier, tretthet, influensalignende sykdom, irritasjon, smerte, pyreksi. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Ubehag i magen, forstoppelse, dyspepsi, munntørrhet, gastroøsofageal refluks. Hud: Alopesi, tørr hud. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Luftveier: Anstrengelsesdyspné Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerter, muskelspasmer. Nevrologiske: Migrene, nedsatt hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelse. Psykiske: Depresjon, angst, agitasjon. Stoffskifte/ernæring: Vektreduksjon. Øye: Tåkesyn. Øvrige: Brystsmerter, asteni.
Overdosering/Forgiftning: Effekten av doser >1200 mg er ukjent. Ved ev. overdosering må pasienten overvåkes for tegn på forgiftning. *Behandling:* Generelle støttetiltak, inkl. overvåkning av vitale tegn og klinisk tilstand. Hemodialyse kan effektivt fjerne (53% ekstraksjonsforhold) dominerende sirkulerende metabolitt. En 4-timers hemodialyse fjernet 18% av administrert dose. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Direkte virkende antiviralt middel. *Virkningsmekanisme:* Pangenotypisk hemmer av HCV NS5B RNA-avhengig RNA-polymerase, som er svært viktig for viral replikasjon. Nukleotid prodrug som gjennomgår intracellulær metabolisme med dannelse av farmakologisk aktivt uridinanalogtrifosfat (GS-461203), som kan inkorporeres i HCV RNA av NS5B-polymerase og medføre kjedeterminering. Aktiv metabolitt hemmer polymeraseaktiviteten til rekombinant NS5B fra HCV genotype 1-6, men hemmer ikke humane DNA- og RNA-polymeraser eller mitokondriell RNA-polymerase. *Absorpsjon:* Raskt. Gjennomgår utstrakt first pass lever- og tarmmetabolisme med dannelse av aktiv og inaktiv metabolitt. T_{max} ~0,5-2 timer for sofosbuvir og 2-4 timer for hovedmetabolitten GS-331007 (inaktiv). *Proteinbinding:* Ca. 85% bundet til humane plasmaproteiner. *Halveringstid:* 0,4 og 27 timer for hhv. sofosbuvir og GS-331007. *Metabolisme:* I stor grad i leveren. Intracellulær hydrolytisk spalting av prodrug, katalysert av enzymer inkl. karboksylesterase 1 og sekvensielle fosforyleringstrinn som katalyseres av nukleotidkinaser, fører til dannelse av farmakologisk aktivt uridinnukleosidanalogtrifosfat (GS-461203). Dominerende (>90%) sirkulerende metabolitt, GS-331007, er inaktiv og dannes via metabolismeveier som er sekvensielle og parallelle med dannelse av aktiv metabolitt. *Utskillelse:* Ca. 80%, 14% og 2,5% utskilles i hhv. urin, feces og utåndet luft. I urin utskilles 78% som inaktiv metabolitt og 3,5% som sofosbuvir.
Pakninger og priser: 28 stk. (flaske) 062575.
Sist endret: 25.02.2014
Basert på SPC godkjent av SLV: 01/2014
Pris: NOK 143.159,80 AUP

Referanse: 1. SOVALDI® SmPC, 01/2014.

▼ Etter godkjenning av markedsføringstillatelsen er dette legemidlet underlagt særlig overvåking, som vist ved den omvendte svarte trekanten. Enhver mistenkt bivirkning av Sovaldi skal rapporteres til Gilead via e-post til Nordics.SafetyMailbox@gilead.com eller på +46 (8) 505 718 00 og/eller til Statens legemiddelverk i samsvar med det nasjonale meldesystemet. www.legemiddelverket.no/meldeskjema

© 2014 Gilead Sciences, Inc.
All rights reserved.
Jan 2014 HCV/ND/14-03/PM/1160

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

Gjennomgangen kan også lastes ned fra ICAAC appen som er svært nyttig for planlegging og oppsummering av konferansen. App'en er inndelt i 6 deler:

1. Influensa, ebola og aktuelle virustyper. 2. Pediatri og vaksiner. 3. Transplantasjons/ infeksjonsmedisin og opportunistiske soppinfeksjoner. 4. Gramnegative infeksjoner. 5. HIV. 6. Diagnostikk, og mer virologi.

Vår mann i Washington – hva gjør man når det er få kjente til stede? En "selfie" er tingen.... vi skriver da tross alt 2014.

Hepatitt C behandling

Hepatitt C oppdateringen ble gitt av *Vincent Lo Re* fra Pennsylvania University.

Alle pasienter med signifikant leverfibrose (Metavir = F2 eller elastografi >7 kPa) bør behandles.

Pasienter uten signifikant fibrose bør tilbys behandling hvis de har genotype 2 eller 3 og er under 40 år. Behandling bør ikke utsettes hos pasienter med elastografi >9.5 kPa. Alkoholanamnese, hiv/hepatitt B status og interaksjoner med andre medikamenter er avgjørende i behandlingen.

Interferonfrie direktevirkende antivirale (DAA) regimer er høyeffektive mot genotype 1, 2, 3 med god toleranse, kort behandlingstid (12-24 uker).

Forekomst av DAA bivirkninger i en stude på 60 pasienter var uendret i både 12 og 24 ukers behandling og bestod av eksem/hudkløe (3-16%), fotosensitivitet (12%). Kun 7% i 12 ukers armen måtte avbryte behandlingen pga bivirkninger. 12 ukers armen med behandlingsnaive pasienter i genotype 1 med simeprevir og sofosbuvir hadde 93% respons (SVR). *Lawitz E, Lancet 2014.*

12 uker Sofosbuvir med standardbehandling (PegIFN/ribavirin) hadde best effekt 92% SVR for genotype 1a sammenlignet med 1B, F4, IL28B-non CC genotype og hos de med afrikansk avstamning (80-87% SVR). Genotype 4, 5 og 6 hadde 96-100% respons (SVR). *Lawitz E N Engl J Med 2013, 368:1878-87*

<u>Standardbehandling, kron. hepatitt C:</u>

Genotype 1, 4, 5, 6 eller genotype 3 > 40 år og F2-F4 fibrose:

PegIFN-a2a 180 µg/uke + ribavirin (1000 mg < 75 kg , 1200 mg > 75 kg) + sofosbuvir (400mg x1) i 12 uker.

Genotype 2 >40 år , F2-4:

Ribavirin (1000 mg < 75 kg , 1200 mg > 75 kg) + sofosbuvir 400mg x 1 i 12 uker

Genotype 2 og 3 < 40 år:

PegIFN-a2a 180 µg/uke + ribavirin (40-64 kg: 800 mg, 65-85 kg: 1000 mg, 86-105 kg: 1200 mg, > 105 kg: 1400 mg) i 4 uker.

Hvis HCV RNA ikke påvises i uke 4, behandles pasienten i 12 uker. Hvis HCV RNA påvises bør behandlingen avbrytes hvis pasienten har mye bivirkninger og det ikke foreligger

betydelig fibrose. Hvis det foreligger betydelig fibrose (Metavir F2-F4) bør sofosbuvir (400 mg x 1) legges til pegIFN + RBV i 12 uker.

Simeprevir er alternativ beh. med PegIFN/ Ribavirin ved genotype 1 og 4 og med sofosbuvir +/-ribavirin i 12 uker ved kontraindikasjon for interferon ved genotype 1.

Jfr **www.hcvguidelines.org**

Disse behandlinger er lovende for de vanskeligste behandlingsgrupper med visse utfordringer:

Diagnostikk og behandling må følge hverandre. *(PloS One 2014;9:e101554)*

DAA må evalueres i subgrupper mtp kronisk nyresvikt og leversvikt/dekompensasjon. Kostnader utfordrer særlig 3. verden. *(JAMA Intern Med 2014 174-1172)*

Forebygging av postoperative infeksjoner

Antibiotikaprofylakse peroperativt ble igjen stresset, særlig med riktig timing rett før knivtid, og repeter midler med kort halveringstid (hvert 90. minutt for cefalotin) og seponer etter operasjonen. Øket odds ratio for postoperative infeksjoner ved BMI > 30, > 3 timers operasjon, dårlig operasjonsdisiplin (døråpninger), intestinal anastomose. Hypotermi og hårbarbering må unngås.

Boken "Clean hands save lives" av *Thierry Crouzet* med professor *Didier Pittet* (Geneve) omhandler historien og resultatene av den global innføring av grunnleggende basale smittevernrutiner.

Alvorlige helsetjenesteervervet infeksjoner etterfulgt av SAG transfusjoner økte fra 10,6% i restriktiv transfusjonsgruppe (Hb < 7) sammenlignet med 12,7% i liberal transfusjons-gruppe. Analysen ble utført på 17 studier på 8598 pasienter i en meta-analyse av *Jeffrey M, JAMA 2014, 311:1317-26.*

Hovedsakelige reversible og til dels irreversible bilaterale ototoksiske makrolidbivirkninger er hyppig ved høydose erytromycin og azitromycin, særlig hos nyretransplanterte (32 % totalt). Risikofaktorer generelt her er nyre/leversvikt, høy alder og kjønn (kvinner har høyere risiko). Særlig erytromycin hemmer CYP (P450) 3A enzymet, som kompliserer behandlingen ytterligere.

Surviving sepsis campaign

bør bedre den negative globale sepsisoverlevelsen. Denne forklares av eldrebølgen, komorbiditet, komplisert medisin, resistens, globalisering og klimaendringer. *(Critical Care Med 2013;41:580-637).*

Empiriske råd og akutte regimer bør gjøres like tilgjengelig som akutt hjerte- og lungeredning.

Senest innen 3 timer måles laktat, blodkultuerer/ relevant mikrobiologi tas før rett antibiotikavalg, 30ml/kg væske gis ved hypotensjon el. laktat >4. Vasopressor vurderes innen 6 timer med kontroll av laktat, CVP og SaO_2.

For hver times forsinkelse i oppstart av effektiv antibiotikabehandling, øker mortaliteten med ca 7%. Rask mikrobiologisk diagnostikk vha nye modaliteter vil kunne øke overlevelsen. (spektrometri, PCR multiplex, 16S m.fl.)

Endokardittbehandlingsretningslinjer

med avsluttende per oral behandling kan endres av den danske POET studien, der 400 stabile endokardittpasienter nå blir randomisert etter minimum 10 dager iv behandling i to armer (iv og po behandling). RODEO vil kunne konfirmere resultater i følge *Pierre Tattevin*. Foreløpig er det kun ukompliserte viridansendokarditter det er evidens på å kutte til totalt 2 uker iv behandling.

OLYSIO®
SIMEPREVIR

Nytt produkt i Norge

OLYSIO®
– valget er enkelt

FØRSTE 12 ukers behandlingsalternativ til pasienter med HCV genotype 1 og 4 uten interferon- og ribavirin[1]*

EFFEKT hos pasienter med fibrosestatus F0-F4 og pasienter med tidligere behandlingssvikt på interferon og ribavirin[1]

ENKEL dosering en gang daglig[1]

Bivirkninger bør rapporteres for å fange opp ny sikkerhets-informasjon. Ta kontakt med drugsafety@medivir.com eller ring medisinsk informasjon +46 8 440 65 55 hvis dette skulle oppstå.

* Olysio sammen med sofusbuvir bør bare benyttes til pasienter som er intolerante for eller ikke aktuelle for interferon-behandling, og som har akutt behov for behandling

1 Olysio preparatomtale 2014

MEDIVIR

signatur.no • 140430 • 015OLYNO2014

▼**Olysio** «Janssen»
Antiviralt middel.ATC-nr.: J05A E14
KAPSLER, harde *150 mg:* *Hver kapsel inneh.:* Simeprevir 150 mg, laktosemonohydrat. Fargestoff: Skjellakk (E 904), sort jernoksid (E 172).
Indikasjoner: Behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne, i kombinasjon med andre legemidler.
Dosering: Behandling skal innledes og overvåkes av en lege med erfaring i behandling av CHC. ***Voksne:*** 1 kapsel 1 gang daglig i 12 uker. Skal ikke gis som monoterapi. Se også preparatomtalene for legemidlene som brukes i kombinasjonsbehandlingen. *Anbefalt kombinasjonsbehandling og behandlingsvarighet:*

Pasientpopulasjon	Behandling	Varighet
Pasienter med HCV genotype 1 eller 4[1] som er behandlingsnaive, eller som tidligere har hatt tilbakefall	Simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin[2]	24 uker[3] Simeprevirbehandling må startes i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin og administreres i 12 uker, og deretter etterfølges av ytterligere 12 uker med peginterferon alfa og ribavirin.
Pasienter med HCV genotype 1 eller 4[1] som tidligere ikke har respondert (inkl. pasienter med delvis og null respons)	Simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin[2]	48 uker Simeprevirbehandling må startes i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin og administreres i 12 uker, og deretter etterfølges av ytterligere 36 uker med peginterferon alfa og ribavirin.
Pasienter med HCV genotype 1 eller 4, uavhengig av tidligere behandlingshistorikk[4]	Simeprevir + sofosbuvir (+/- ribavirin)[5]	12 uker

[1]Omfatter pasienter med eller uten cirrhose og pasienter med samtidig infeksjon med hiv. Omfatter pasienter med tilbakefall eller som tidligere ikke har respondert på tidligere behandling med interferon (pegylert eller ikke-pegylert), med eller uten ribavirin. [2] Ved vurdering av kombinasjonsbehandling med simeprevir, peginterferon alfa og ribavirin ved HCV genotype 1a, bør det testes for NS3 Q80K-polymorfisme før behandlingsoppstart.[3] Pasienter med cirrhose som er behandlingsnaive eller tidligere har hatt tilbakefall, og som har samtidig hiv-infeksjon, skal få behandling i 48 uker. Simeprevirbehandling må startes i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin og administreres i 12 uker, og deretter etterfølges av ytterligere 36 uker med peginterferon alfa og ribavirin.
[4] Omfatter behandlingsnaive pasienter eller pasienter som tidligere ikke har respondert på peginterferon alfa og ribavirin med eller uten cirrhose. [5]Simeprevir sammen med sofosbuvir bør bare benyttes til pasienter som er intolerante for eller ikke er aktuelle for interferonbehandling, og som har akutt behov for behandling. Ribavirin kan bli lagt til behandlingen basert på en klinisk vurdering av hvert enkelt tilfelle. Anbefalt behandlingsvarighet er 12 uker. Lengre behandlingsperiode (opptil 24 uker) med simeprevir sammen med sofosbuvir (med eller uten ribavirin) kan vurderes i hvert enkelt tilfelle.

Seponering, dosejustering eller avbrudd i behandlingen: Se SPC for ytterligere informasjon.
Utelatt dose: Hvis en simeprevirdose utelates og pasienten oppdager dette innen 12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, skal pasienten ta den utelatte dosen så snart som mulig, og deretter ta den neste dosen til vanlig fastsatt tid. Hvis en simeprevirdose utelates i >12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, skal pasienten ikke ta den utelatte dosen. Dosering gjenopptas til vanlig fastsatt tid.
Spesielle pasientgrupper: *Nedsatt lever- og nyrefunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt lever-/nyrefunksjon. Økt simeprevireksponering er observert ved alvorlig nedsatt lever-/nyrefunksjon, se Forsiktighetsregler. *Barn og ungdom <18 år:* Ingen data. *Eldre:* Ingen data. Ingen dosejustering nødvendig. Østasiatiske pasienter: Mulige risikoer og fordeler skal vurderes nøye før bruk pga. begrensede data. *Samtidig infeksjon med HCV- og hiv-infeksjon:* Ingen dosejustering nødvendig.
Administrering: Bør tas til samme tid hver dag. Skal tas sammen med mat. Skal svelges hele.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.
Forsiktighetsregler:Bør ikke brukes til pasienter med HCV genotype 2, 3, 5, eller 6. Må forskrives i kombinasjon med andre legemidler for behandling av CHC. Dersom de andre legemidlene seponeres permanent, skal simeprevir også seponeres. Effekten av simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin er betraktelig redusert ved hepatitt C genotype 1a og NS3 Q80K-polymorfisme ved baseline sammenlignet med pasienter med hepatitt C genotype 1a uten Q80K-polymorfisme. Det anbefales på det sterkeste å teste for ev. Q80K-polymorfisme ved HCV genotoype 1a før behandling i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin. Inntil tilstrekkelige data foreligger, kan det vurderes å teste for ev. Q80K-polymorfisme før igangsetting av behandling i kombinasjon med sofosbuvir hos pasienter infisert med HCV genotype 1a. Skal bare gis samtidig med andre direktevirkende antivirale legemidler hvis fordel anses å oppveie risiko. Pasienter behandlet med simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa-2b og ribavirin, oppnådde numerisk lavere SVR12 samt hyppigere viralt gjennombrudd og tilbakefall, sammenlignet med pasienter behandlet med simeprevir i kombinasjon med peginterferon alfa-2a og ribavirin. Fotosensitivitetsreaksjoner er observert. Pasienten skal informeres om risikoen og om betydningen av å bruke hensiktsmessig solbeskyttelse. Pasienter med mildt til moderat utslett skal holdes under oppsyn for å se om utslettet progredierer. Ved alvorlig utslett skal simeprevir og andre legemidler brukt i kombinasjonsbehandlingen seponeres, og pasienten skal holdes under oppsyn til symptomene har gitt seg.Simeprevireksponeringen er signifikant høyere ved alvorlig nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh»-klasse C). Sikkerhet og effekt er ikke undersøkt ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh»-klasse B eller C) eller hos dekompenserte pasienter. Det anbefales å utvise særlig forsiktighet hos disse.Ved behandling med simeprevir, peginterferon alfa og ribavirin skal HCV-RNA-nivået kontrolleres i uke 4 og 12 og etter klinisk behov. Kapslene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon skal ikke bruke dette legemidlet.
Interaksjoner: Samtidig administrering med moderate eller sterke CYP 3A4-hemmere kan øke plasmaeksponeringen for simeprevir signifikant, mens samtidig administrering av moderate eller sterke CYP 3A4-induktorer kan redusere plasmaeksponeringen for simeprevir signifikant og føre til tap av effekt. Samtidig administrering av midler som i moderat eller stor grad hemmer eller induserer CYP 3A4, anbefales derfor ikke.Hemmere av OATP1B1, som eltrombopag eller gemfibrozil, kan gi en svak økning i plasmakonsentrasjonen av simeprevir.Samtidig administrering av legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP 3A4, kan føre til økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene. Simeprevir påvirker ikke CYP 2C9, -2C19 eller -2D6 in vivo. Det foreligger ingen data som støtter samtidig administrering av telaprevir eller boceprevir. Disse HCV-proteasehemmerne forventes å være kryssresistente, og samtidig administrering anbefales ikke. Samtidig administrering av legemidler som er substrater for OATP1B1- og Pgp-transport, kan føre til økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene.
Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Skal kun brukes av gravide eller fertile kvinner hvis fordel oppveier risiko, og effektiv prevensjon må benyttes. Signifikante teratogene og/eller embryocidale effekter er påvist hos alle dyrearter som har blitt eksponert for ribavirin. Det må utvises ekstrem forsiktighet for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter og hos kvinnelige partnere til mannlige pasienter. Fertile kvinnelige pasienter og mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere må bruke effektiv prevensjon under behandlingen med ribavirin og i en viss tid etter at behandling med ribavirin er fullført, se preparatomtalen for ribavirin. *Amming:* Det er ukjent om simeprevir eller dets metabolitter utskilles i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Ut fra fordelene av amming for barnet/behandling for moren, må det vurderes om ammingen skal opphøre, eller om behandlingen skal avsluttes. *Fertilitet:* Data mangler.
Bivirkninger: Hyppigst rapportert er kvalme, utslett, pruritus, dyspné, økt bilirubin i blodet og fotosensitivitetsreaksjoner. *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme. Hud: Utslett, pruritus. Luftveier: Dyspné. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Forstoppelse. Hud: Fotosensitivitetsreaksjon. Lever/galle: Økt bilirubin i blodet.
Overdosering/Forgiftning: Begrenset erfaring. *Behandling:* Det anbefales vanlige støttetiltak.
Egenskaper: *Klassifisering:* Antiviralt middel. *Virkningsmekanisme:* Simeprevir er en spesifikk hemmer av HCV-NS3/4A-serinprotease, som er nødvendig for virusreplikasjon. *Absorpsjon:* Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet av simeprevir etter en oral 150 mg enkeltdose etter inntak av mat, er 62%. C_{max} nås vanligvis etter 4-6 timer. *Proteinbinding:* 99,9%. *Fordeling*: Hovedsakelig til albumin og i mindre grad til alfa-1-syre-glykoprotein. *Halveringstid*: Terminal halveringstid er 41 timer hos HCV-infiserte pasienter (200 mg simeprevir) (10-13 timer hos friske forsøkspersoner). *Metabolisme*: Simeprevir metaboliseres i leveren. In vitro-forsøk med humane levermikrosomer tyder på oksidativ metabolisering via CYP 3A4-systemet. Det kan ikke utelukkes at CYP 2C8 og -2C19 er involvert. *Utskillelse:* Via galleveiene.
Pakninger og priser: 28 stk. (blister) 391376, Kr 103 052,90. Sist endret: 16.06.2014(priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag) Basert på SPC godkjent av SLV: 23.05.2014

Medivir AB, Blasieholmgatan 2, 111 48 Stockholm, Sverige. Tlf: +46 8 407 64 30 . medivir.se/medivir.com

signatur.no • 140430 • 015OLYNO2014

MERS utbruddet har pågått i 2 år og ca 850 tilfeller er kjent i 21 land med 40% dødelighet. Over 500 publikasjoner med særlig gode ECDC oversikter imponerer, med få tilfeller fra uke 23-33.

Inkubasjonen er på 2-12 dager, og er sjelden hos barn. Influensaplager og tørrhoste inntreffer etter 3-5 dager, med påfølgende dyspnoe, 1/4 GI symptomer (diare). Respiratorbehandling vedvarte gjennomsnittlig 16 dager, der vasopressor, NO, ECMO var prøvd på flere. Intensivopphold var på 30 dager i gjennomsnitt med 41 dagers sykehusopphold. 31/47 (72%) behøvde respirator ved dag 7 (3-11). Eksperimentell terapi ble også forsøkt.

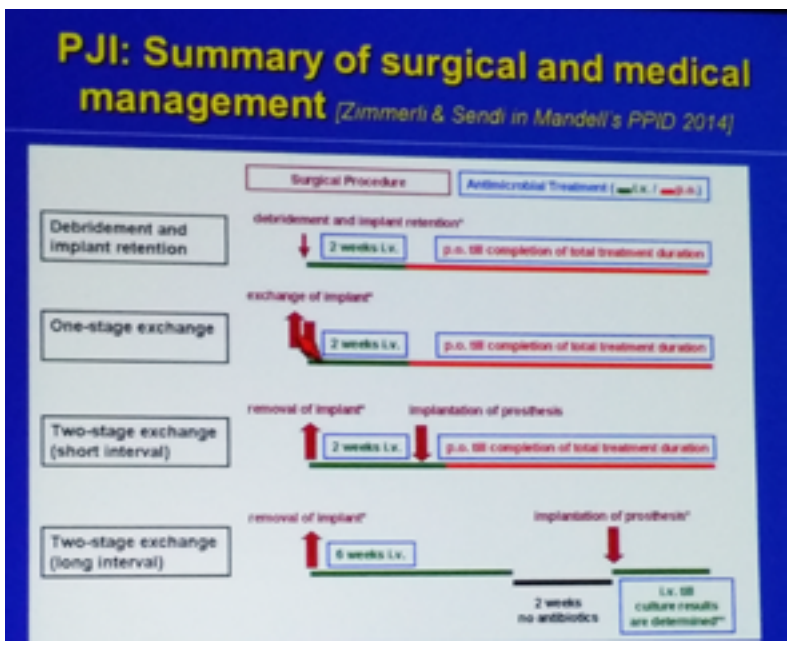
Ebola

Tre ekstra ebolaforedrag (EVD) la vekt på smitte via skadet hud eller slimhinner av infisert blod eller kroppsvæsker. Smitteoppsporing siste 21 dager, isolasjon, rask diagnostikk og unngå viltkjøtt og flaggermus ble lagt vekt på. Utfordringer med løse landegrenser, høy populasjonsmobilitet og mistillit til stat ble påpekt. Begravelseskultur må endres. Helsevesenet er lidende grunnet under/ubetalte helsearbeidere, mangel på senger/isola-sjonsutstyr/engangsutstyr og dårlig sentralisering.

De to første amerikanske ebolapasienter hadde elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypocalcemi, hyponatremi) som krevde iv/po erstatninger. Protein, mineral og vitamin-supplementer ble gitt po. Psykososial støtte var viktig. Dobbeltisolat (med to adskilte rom og bad) hadde egen lab. Alle behandlere/pleiere var loggført med 21 dagers streng temperaturkontroll.

Smittevernutstyr inkluderte hansker, vanntett drakt, øyebeskyttelse, ansiktsmaske og doble hansker/skotrekk/leggbeskyttere ved spesielle situasjoner. Trening i bruk ble gjort jevnlig og informasjon om tiltak på intranett for å hindre smittefrykt blant ansatte og pasienter.

Boken "Bone and Joint Infections" av *Werner Zimmerli* kommer i februar 2015 og oppsummerer de siste foredrag med utdrag fra Mandell`s PPID 2014. Her gjennomgås en og to stadieutskifting (se bildet). Bruk av dyrkning av leddaspirat og 2 uker iv antibiotikabehandling etterfulgt av spesifikke po regimer vurderes.



Aira Bucher arbeider med å organisere et symposium med Zimmerli på Diakonhjemmet sykehus for alle interesserte.

55. ICAAC holdes 18 - 21. september 2015 i San Diego.

KJÆRE LESER: NESTE GANG BIDRAR NETTOPP DU TIL MEDLEMSBLADET!

Tropemedisinsk forum

Colourbox

Høsten første møte i Tropemedisinsk forum ble arrangert 17. september.

Som vanlig var det godt oppmøte og god stemning.

Første innlegg var ved Christine Oldebråten som fortale om Mitandiklinikken - en spennende helseprosjekt i Månefjellene, øst i Uganda.

Prosjektet er startet og drives av norske entusiaster ved hjelp av av private bidrag og gode hjelpere, se http://mitandi.com/godehjelpere/

Det er stort behov for faddere og for helsearbeidere, først og fremst leger og jordmødre.

Se: http://www.mitandi.com/legeordningen/. Et engasjement på Mitandiklinikken skulle passe godt for leger som ønsker å gjøre noe nyttig og spennende i sine overlegepermisjoner eller som pensjonister.

Kasuistikker ble denne gang presenterte av pensjonert overlege **Kåre Bø**, Drammen sykehus. Han fortalte om to meget interessante pasienter, en pasient med Q-feber og en annen med leptospirose, man hadde hatt ved sykehuset i Drammen. Begge tilstander er sjeldne ved norske sykehus, og det var nyttig å bli minnet om diagnostiske og behandlingsmessige utfordringer som sjeldne importsykdommner kan medføre. Særlig ble det påpekt at dette særlig gjelder endokarditten ved kronisk Q-feber.

Siste innlegget var ved **Arne Brantsæter**, som snakket om ”Ebola: utsikter til vaksine og behandling?” Ingen i Norge har kunnskaper om Ebola som Arne, og han redegjorde på en nøktern måte for status når det gjelder utvikling av vaksiner og medikamenter mot infeksjonen. Hans konlusjon var at det nok er et stykke fram til vi har effektive vaksiner og medikamenter, og at andre tiltak og midler vil være av større betydning for vå få bukt med epidemien. Innlegget ble etterfulgt av en rekke spørsmål fra tilhørerne, og vi fikk en meget nyttig oppdatering vedrørende om sykdommens epidemiologi, klinikk m.m.

KALETRA®
(lopinavir/ritonavir)

KALETRA 10 YEARS REAL-WORLD EXPERIENCE

In the long-term management of HIV

Protection for tomorrow's journey

Kaletra er anbefalt behandling til gravide hiv-positive kvinner i internasjonale og nasjonale retningslinjer[1-3]

abbvie

Kaletra AbbVie
Antiviralt middel. ATC-nr.: J05A R10
MIKSTUR: *1 ml inneh.:* Lopinavir 80 mg, ritonavir 20 mg, etanol (42,4% v/v), fruktose 0,8 g, propylenglykol, glyserol, acesulfamkalium, natriumsitrat (E 331), sitronsyre (E 330). Sukkerholdig. Sukkerspinnsmak. **TABLETTER, filmdrasjerte *100/25 mg og 200/50 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Lopinavir 100 mg resp. 200 mg, ritonavir 25 mg resp. 50 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).
Indikasjoner: Behandling av hiv-1-infeksjoner i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler hos voksne, ungdommer og barn> 2 år.
Dosering: ***Voksne og ungdom:*** Lopinavir/ritonavir skal anvendes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Anbefalt dose er 400/100 mg (2 tabletter à 200/50 mg)/5 ml 2 ganger daglig. Ved dosering 1 gang daglig kan dosen gis til voksne som 800/200 mg (4 tabletter à 200/50 mg). Doseringen 1 gang daglig bør begrenses til voksne pasienter som kun har meget få proteasehemmerrelaterte mutasjoner (dvs. færre enn 3 proteasehemmermutasjoner), og man bør ta høyde for risiko for svakere vedvarende virushemming og høyere risiko for diaré i forhold til anbefalt standardosering 2 ganger daglig. Mikstur kan gis til behandlingsnaive voksne som 10 ml 1 gang daglig. Mikstur anbefales til pasienter som har problemer med å svelge. ***Barn (≥2 år):*** Anbefalt dose er 230/57,5 mg/m^2 kroppsoverflate[1] 2 ganger daglig. Maks. dose er 400/100 mg 2 ganger daglig. Dosen på 230/57,5 mg/m^2 kan være utilstrekkelig for noen barn når den administreres sammen med nevirapin eller efavirenz. For disse kan det vurderes å øke dosen til 300/75 mg/m^2. Dersom dosering basert på vekt er å foretrekke, er dosen 10/2,5 mg/kg 2 ganger daglig for pasienter ≥15-40 kg når Kaletra ikke administreres sammen med nevirapin eller efavirenz. Dosering 1 gang daglig er ikke vurdert hos barn. Skal gis med kalibrert doseringssprøyte. Mikstur anbefales for mest nøyaktig dosering. Hvis det vurderes som nødvendig å skifte til oral, fast legemiddelform hos barn <40 kg eller med kroppsoverflate 0,5-1,4 m^2, og som er i stand til å svelge tabletter, kan 100/25 mg tabletter brukes. Voksen dosering av lopinavir/ritonavir 400/100 mg tabletter 2 ganger daglig kan brukes hos barn ≥40 kg eller med kroppsoverflate >1,4 m^2.

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

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

Doseringsveiledning barn basert på kroppsvekt ved bruk av mikstur

Kroppsvekt (kg)[2]	Dosering 2 ganger daglig, mikstur (dose i mg/kg)
≥15-40	10/2,5 mg/kg

Doseringsveiledning barn 100/25 mg tabletter basert på kroppsoverflate:

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

Doseringsveiledning barn 100/25 mg tabletter i kombinasjon med efavirenz eller nevirapin basert på kroppsoverflate:

Kroppsoverflate (m^2)[1]	Anbefalt antall 100/25 mg tabletter 2 ganger daglig
≥0,5 til <0,8	2 tabletter (200/50 mg)
≥0,8 til <1,2	3 tabletter (300/75 mg)
≥1,2 til <1,4	4 tabletter (400/100 mg)
≥1,4	5 tabletter (500/125 mg)

[1]Kroppsoverflate (m^2) = √(Høyde (cm) × vekt (kg)/3600) [2] Doseanbefalinger basert på kroppsvekt er basert på begrensede data. Hvis det passer bedre for pasienten kan lopinavir/ritonavir 200/50 mg tabletter gis alene eller i kombinasjon med lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletter for å oppnå anbefalte doser. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Forsiktighet ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Det forventes ikke økte plasmakonsentrasjoner, da renal utskillelse av lopinavir og ritonavir er ubetydelig. Lopinavir og ritonavir er i høy grad proteinbundet, og det er usannsynlig at det vil forekomme noen vesentlig utskillelse gjennom hemodialyse eller peritonealdialyse. *Barn <2 år:* Ikke anbefalt pga. utilstrekkelige data om sikkerhet og effekt. ***Administrering:*** *Mikstur:* Tas sammen med mat. *Tabletter:* Tas med eller uten mat. Skal svelges hele. Må ikke tygges, deles eller knuses.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Må ikke gis sammen med legemidler som i høy grad er avhengig av CYP 3A for å utskilles og som ved økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilstander. Samtidig bruk med følgende legemidler er kontraindisert: Alfuzosin pga. risiko for alvorlig hypotensjon, amiodaron pga. økt risiko for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger, astemizol, terfenadin og cisaprid pga. økt risiko for alvorlige arytmier, pimozid pga. økt risiko for alvorlige hematologiske abnormaliteter eller andre alvorlige bivirkninger, kvetiapin pga. kan føre til koma, dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin og metylergonovin pga. akutt ergottoksisitet inkl. vasospasmer og iskemi, lovastatin og simvastatin pga. økt risiko for myopati inkl. rabdomyolyse, oralt midazolam og triazolam pga. økt risiko for ekstrem sedasjon og respiratorisk depresjon, avanafil, vardenafil, fusidinsyre ved dermatologiske infeksjoner, sildenafil brukt til behandling av lungearteriehypertensjon (PAH) pga. økt potensiale for sildenafilrelaterte bivirkninger inkl. hypotensjon og synkope. Johannesurt (prikkperikum) er kontraindisert pga. risiko for reduserte plasmakonsentrasjoner og redusert klinisk effekt av lopinavir/ritonavir. Lopinavir/ritonavir mikstur er kontraindisert til barn under 2 år, gravide, pasienter med nyre- eller leversvikt og pasienter som behandles med disulfiram eller metronidazol pga. potensiell fare for toksisitet av hjelpestoffet propylenglykol.
Forsiktighetsregler: Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med kronisk hepatitt B og C som behandles med antiretrovirale midler, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Pasienter med kronisk leverdysfunksjon har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser. Hensiktsmessige laboratorietester bør utføres før behandlingen settes i gang, og tett overvåkning bør utføres under behandlingen. Ved forverret leverfunksjon bør behandlingen avbrytes eller seponeres. Pasienter med hemofili må gjøres oppmerksom på muligheten for økt blødningstendens. Verdiene av triglyserider og kolesterol bør bestemmes før behandlingen settes i gang og deretter med jevne mellomrom i behandlingstiden. Det må utvises spesiell forsiktighet hos pasienter med høye verdier før behandling og som tidligere har hatt lipidubalanse. Lipidubalanse må behandles klinisk. Pankreatitt må vurderes ved kliniske symptomer (kvalme, oppkast, magesmerter) eller ved unormale laboratorieverdier (f.eks. økte serumlipase- eller amylaseverdier) som kan tyde på pankreatitt. Behandling med lopinavir/ritonavir må stoppes dersom diagnosen pankreatitt stilles. Diabetes mellitus, hyperglykemi eller forverring av eksisterende diabetes mellitus er rapportert. Måling av blodglukose bør overveies. Kliniske tegn på lipodystrofi bør vurderes. Inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske

eller residuale opportunistiske patogener kan oppstå hos pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Dette kan medføre alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Inflammatorisk reaksjon (f.eks. cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og Pneumocystis jiroveci-pneumonier) er sett de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Ethvert symptom på inflammasjon bør evalueres, ev. behandles. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom, tyreotoksikose) er rapportert å forekomme ved immun reaktivering. Tiden til utbrudd er variabel, og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer. Lopinavir/ritonavir har forårsaket beskjeden asymptomatisk forlengelse av PR-intervallet hos noen friske frivillige. Pasienter som tar mikstur, spesielt de som har nyresvikt eller nedsatt evne til å metabolisere propylenglykol, må kontrolleres med tanke på bivirkninger relatert til propylenglykoltoksisitet (f.eks. krampeanfall, sløvhet, takykardi, hyperosmolaritet, melkesyreacidose, nyretoksisitet, hemolyse). Spesiell forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av legemidler som induserer QT-forlengelse, f.eks. klorfeniramin, kinidin, erytromycin, klaritromycin. Samtidig bruk av kolkisin, spesielt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, bør unngås. Samtidig bruk av tadalafil (indisert for behandling av lungearteriehypertensjon), fusidinsyre (ved osteoartikulære infeksjoner), salmeterol eller rivaroksaban er ikke anbefalt. Kombinasjon av lopinavir/ritonavir og atorvastatin er ikke anbefalt. Dersom bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig overvåking. Forsiktighet må utvises og mindre doser må vurderes dersom lopinavir/ritonavir brukes samtidig med rosuvastatin. Dersom behandling med HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales pravastatin eller fluvastatin. Særlig forsiktighet må utvises når lopinavir/ritonavir brukes samtidig med sildenafil eller tadalafil (for behandling av erektil dysfunksjon). Samtidig bruk av vardenafil og lopinavir/ritonavir er kontraindisert. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir med rifampicin anbefales ikke. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og østrogenbaserte orale antikonseptiva kan gi nedsatte etinyløstradiolnivåer, og derfor må alternative eller ytterligere prevensjonsmidler benyttes. Samtidig bruk av flutikason eller andre glukokortikoider, slik som budesonid, anbefales ikke. 1 ml mikstur inneholder 356,3 mg alkohol og 152,7 mg propylenglykol. Ekstra varsomhet bør utvises for nøyaktig beregning av mikturdosen, ved overføring av forskrivnings- og dispenseringsinformasjon samt doseringsinstruksjoner, for å minimalisere risikoen for feilmedisinering og overdosering. Dette er spesielt viktig for spedbarn og små barn. Total mengde alkohol og propylenglykol som gis til barn bør vurderes for å unngå toksisitet. Barn bør monitoreres tett mht. toksisitet inkl. hyperosmolalitet med/uten melkesyreacidose, renal toksisitet, CNS-depresjon (inkl. stupor, koma, apné), kramper, hypotoni, hjertearytmi, EKG-forandringer, hemolyse. Livstruende tilfeller av hjertetoksisitet (inkl. komplett AV-blokk, bradykardi, kardiomyopati), melkesyreacidose, akutt nyresvikt, CNS-depresjon og regulatoriske komplikasjoner med død til følge er rapportert etter markedsføring, hovedsakelig hos premature nyfødte.

Interaksjoner: Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP 3A, kan gi økte plasmakonsentrasjoner av det andre legemidlet og dermed øke eller forlenge dets effekt og bivirkninger. *Nukleoside/nukleotide revers transkriptasehemmere:* Lopinavir/ritonavir induserer glukuronidering, og har derfor potensiale til å redusere zidovudin- og abakavir-plasmakonsentrasjoner. Tenofovirkonsentrasjonen kan øke med ca. 32%. Høyere tenofovirkonsentrasjoner kan fremkalle tenofovirassosierte bivirkninger, inkl. renale forstyrrelser. *Ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere:* Efavirenz og nevirapin reduserer lopinavirkonsentrasjonen. Dosering av lopinavir/ritonavir bør økes til 500/125 mg 2 ganger daglig ved samtidig bruk av efavirenz eller nevirapin. Lopinavir/ritonavir må ikke administreres 1 gang daglig i kombinasjon med efavirenz eller nevirapin. *Hiv CCR5-antagonist (maraviroc):* Doseringen av maraviroc bør reduseres til 150 mg 2 ganger daglig ved samtidig bruk av Kaletra 400/100 mg 2 ganger daglig. *Andre hiv-proteasehemmere (fosamprenavir, tipranavir/ritonavir):* Standarddoser av lopinavir/ritonavir reduserer amprenavirkonsentrasjonen. Kombinasjon med fosamprenavir er ikke anbefalt. Lopinavir/ritonavir må ikke administreres 1 gang daglig i kombinasjon med fosamprenavir. Kombinasjon av lopinavir/ritonavir med tipranavir/ritonavir er ikke anbefalt. *Analgetika (fentanyl):* Nøye overvåkning av bivirkninger (særlig respiratorisk depresjon og sedasjon) anbefales ved samtidig administrering av fentanyl pga. høye plasmakonsentrasjoner av fentanyl grunnet CYP 3A4-hemming. *Antiarytmika (digoksin, biperidil, systemisk lidokain og kinidin):* Konsentrasjonene kan øke. Forsiktighet må utvises og det anbefales å overvåke konsentrasjonene hvis mulig. *Antibiotika (klaritromycin):* Konsentrasjonen kan øke. Ved nedsatt nyrefunksjon bør doseredusjon av klaritromycin vurderes. Forsiktighet bør utvises ved bruk av klaritromycin sammen med lopinavir/ritonavir ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon. *Cytostatika (tyrosinkinasehemmere):* Konsentrasjonen av de fleste tyrosinkinasehemmere, slik som dasatinib, nilotinib, vinkristin og vinblastin, kan øke. Det er mulighet for økt forekomst av bivirkninger. Nøye overvåkning av toleranse overfor disse cytostatika anbefales. *Antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban):* Konsentrasjonen av warfarin kan påvirkes begge veier. Det anbefales at INR overvåkes. Samtidig bruk av rivaroksaban og lopinavir/ritonavir kan øke eksponeringen av rivaroksaban og dermed blødningsrisikoen. Rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter som allerede bruker lopinavir/ritonavir. *Antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, lamotrigin og valproat):* Fenytoin-, karbamazepin- og fenobarbitalnivåene bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir. Det kan bli nødvendig å øke lopinavir/ritonavirdosen. Lopinavir/ritonavir må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med fenytoin, karbamazepin og fenobarbital. Pasienter bør monitoreres nøye for en redusert effekt av valproat/valproinsyre ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og valproinsyre eller valproat. Oppstart eller seponering av behandling med lopinavir/ritonavir hos pasienter som allerede tar vedlikeholdsdose av lamotrigin: Lamotrigindosen må muligens økes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir, eller reduseres dersom lopinavir/ritonavir seponeres. For å se om dosejustering av lamotrigin er nødvendig bør plasmakonsentrasjonen av lamotrigin monitoreres, spesielt før og i løpet av de 2 første ukene etter oppstart eller seponering av lopinavir/ritonavir. Pasienter som allerede bruker lopinavir/ritonavir og skal starte på lamotrigin: Dosejustering er ikke nødvendig om man følger den anbefalte doseopptrappingen til lamotrigin. *Antidepressiver og anxiolytika (trazodon):* Konsentrasjonen kan øke. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og lavere trazodondose bør vurderes. *Antimykotika (ketokonazol, itrakonazol og vorikonazol):* Serumkonsentrasjonen av ketokonazol og itrakonazol kan øke. Vorikonazols konsentrasjon kan reduseres. Høye doser av ketokonazol og itrakonazol (>200 mg/dag) anbefales ikke. Samtidig bruk av vorikonazol og lavdose ritonavir (100 mg 2 ganger daglig) bør unngås, med mindre en nytte-/risikovurdering rettferdiggjør bruk av vorikonazol. *Giktmidler (kolkisin):* Kolkisinkonsentrasjonen kan øke. Samtidig bruk er ikke anbefalt pga. en potensiell økning i kolkisinrelatert nevromuskulær toksisitet inkl. rabdomyolyse, spesielt ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon. *Antiinfektiva (fusidinsyre):* Fusidinsyrekonsentrasjonen kan øke. Under bruk ved osteoartikulære infeksjoner der samtidig bruk er uungnåelig, er nøye klinisk monitorering mht. muskulære bivirkninger sterkt anbefalt. Kontraindisert ved dermatologiske indikasjoner. *Antimykobakterielle midler:* Rifabutin: Konsentrasjonen av rifabutin og dens aktive metabolitt kan øke. Rifabutindosen anbefales redusert til 150 mg 3 ganger/uke på faste dager. Økt overvåkning for rifabutinassosierte bivirkninger, inkl. nøytropeni og uveitt, anbefales. Ytterligere reduksjon til 150 mg 2 ganger/uke kan være nødvendig dersom 3 doser/uke ikke blir tolerert. 2 doser/uke gir ikke optimal eksponering for rifabutin og kan medføre risiko for rifamycinresistens og behandlingssvikt. Rifampicin: Samtidig bruk av rifampicin er ikke anbefalt da redusert lopinavirkonsentrasjon kan gi signifikant reduksjon i lopinavirs terapeutiske effekt. *Antipsykotika:* Kvetiapin: Kontraindisert da kvetiapinrelatert toksisitet kan øke. *Benzodiazepiner (midazolam):* Ved samtidig bruk kan konsentrasjonene til oralt midazolam øke 13 ganger og til parenteralt midazolam 4 ganger. Lopinavir/ritonavir skal ikke gis samtidig med oralt midazolam. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og parenteralt midazolam. Dersom lopinavir/ritonavir gis samtidig med parenteralt midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende, som sikrer grundig klinisk overvåkning og hensiktsmessig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller langvarig sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkeltdose med midazolam. *Beta$_2$-agonister, langtidsvirkende (salmeterol):* Salmeterolkonsentrasjonen er forventet å øke. Samtidig bruk med salmeterol er ikke anbefalt pga. økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger, inkl. QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi. *Kalsiumantagonister (felodipin, nifepidin og nikardipin):* Serumkonsentrasjonene kan øke. Klinisk overvåking av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales. *Kortikosteroider:* Deksametason: Lopinavirkonsentrasjonen kan reduseres. Klinisk overvåking av antiviral effekt anbefales. Flutikasonpropionat: Flutikasonkonsentrasjonen øker og kortisolnivå reduseres betydelig. Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Systemiske kortikosteroideffekter, inkl. Cushings syndrom og binyrehemming, er rapportert hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme for andre kortikosteroider som metaboliseres via CYP 3A, f.eks. budesonid. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og slike glukokortikoider anbefales derfor ikke, så sant ikke behandlingens mulige nytte oppveier risikoen for systemiske kortikosteroideffekter. Reduksjon av glukokortikoiddosen bør vurderes, sammen med nøye overvåking av lokale og systemiske effekter eller bytte til annet glukokortikoid som ikke er CYP 3A4-substrat (f.eks. beklometason). Dersom glukokortikoid skal seponeres må dosen reduseres gradvis over lengre tid. *Fosfodiesterasehemmere (avanafil, tadalafil, sildenafil og vardenafil):* Samtidig administrering av tadalafil eller sildenafil, som er avhengig av CYP 3A4-metabolisme, kan føre til hhv. 2 og 11 ganger økning av AUC. Behandling av lungearteriehypertensjon: Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og sildenafil er kontraindisert. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og tadalafil anbefales ikke. Behandling av erektil dysfunksjon: Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil forskrives til pasienter som får lopinavir/ritonavir. Bivirkninger må også overvåkes ekstra nøye, inkl. hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon. Ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir skal sildenafildosen ikke overskride 25 mg pr. 48 timer, og tadalafildosen skal ikke overskride 10 mg pr. 72 timer. Samtidig administrering av vardenafil kan føre til 49 ganger økning av vardenafils AUC. Samtidig administrering av avanafil kan føre til 13 ganger økning av avanafils AUC. Samtidig bruk av vardenafil eller avanafil er kontraindisert. *HCV-proteasehemmere (boceprevir, telaprevir):* Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og boceprevir eller telaprevir er ikke anbefalt. *Urtepreparater (prikkperikum/johannesurt):* Lopinavirkonsentrasjonen kan reduseres ved samtidig bruk. Urtepreparater som inneholder johannesurt skal ikke kombineres med lopinavir/ritonavir. Dersom en pasient allerede bruker johannesurt, avsluttes bruken og virusnivå måles hvis mulig. Lopinavir- og ritonavirnivået kan øke når johannesurt seponeres. Lopinavir-/ritonavirdosen må ev. justeres. Induserende effekt kan vare i minst 2 uker etter seponering av johannesurt. Behandling med lopinavir/ritonavir kan derfor trygt startes 2 uker etter seponeringen. *Immunsuppressiver (ciklosporin, sirolimus (rapamycin) og takrolimus):* Konsentrasjonene kan øke. Hyppigere terapeutisk konsentrasjonsovervåkning anbefales inntil plasmakonsentrasjonene av disse legemidlene har stabilisert seg. *Lipidsenkende midler (lovastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin og pravastatin):* Konsentrasjonene av lovastatin, simvastatin, atorvastatin og rosuvastatin forventes å øke. Kombinasjonen av lovastatin eller simvastatin og lopinavir/ritonavir er kontraindisert, da økt konsentrasjon av HMG-CoA-reduktasehemmere kan gi myopati, inkl. rabdomyolyse. Kombinasjon av lopinavir/ritonavir og atorvastatin anbefales ikke. Dersom bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig sikkerhetsovervåking. Forsiktighet bør utvises og reduserte doser bør vurderes når lopinavir/ritonavir gis samtidig med rosuvastatin. Interaksjoner med pravastatin og fluvastatin forventes ikke. Dersom behandling med HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales fluvastatin eller pravastatin. *Opioider (metadon):* Lopinavir/ritonavir har vist seg å nedsette plasmakonsentrasjonene av metadon. Det anbefales å overvåke plasmakonsentrasjonene av metadon. *Orale antikonseptiva (etinyløstradiol):* Etinyløstradiolnivåene kan nedsettes. Ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og antikonseptiva som inneholder etinyløstradiol (uansett prevensjonsformulering, f.eks. oral eller plaster) må det brukes andre prevensjonsmidler i tillegg. *Røykeavvenningsmidler (bupropion):* Lopinavir/ritonavir reduserer bupropionkonsentrasjonen betydelig. Dersom samtidig administrering er vurdert uunngåelig, bør dette skje under nøye klinisk overvåking av bupropioneffekten, uten å overskride anbefalt dose, tross observert induksjon. *Vasodilaterende legemidler (bosentan):* Samtidig bruk kan medføre redusert konsentrasjon av lopinavir/ritonavir og økt konsentrasjon av bosentan. Forsiktighet bør utvises. Effekt av hiv-behandlingen bør monitoreres nøye og pasienten bør observeres nøye mht. bosentantoksisitet, spesielt i løpet av den 1. uken med samtidig bruk.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Det finnes ikke tilfredsstillende og velkontrollerte studier. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Basert på begrensede data, er misdannelsesrisikoen lite sannsynlig hos mennesker. Når det er bestemt å buke antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-infeksjon hos gravide, for å redusere risikoen for hiv-overføring til den nyfødte, bør dyrestudier samt kliniske erfaringer hos gravide tas med i betraktning for å vurdere sikkerheten for fosteret. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Lopinavir utskilles i melk hos rotte. For å unngå overføring av hiv, er det anbefalt at hiv-infiserte kvinner ikke under noen omstendighet ammer sine barn.

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Diaré, kvalme. Infeksiøse: Infeksjon i øvre luftveier. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Anemi, leukopeni, nøytropeni, lymfadenopati. Gastrointestinale: Pankreatitt, oppkast, gastroøsofageal reflukssykdom, gastroenteritt og kolitt, abdominalsmerter (øvre og nedre), oppblåst mage, dyspepsi, hemoroider, flatulens. Hjerte/kar: Hypertensjon. Hud: Lipodystrofi inkl. tap av ansiktsfett, utslett inkl. makulopapulært, dermatitt/utslett inkl. eksem og seborreisk dermatitt, nattesvette, kløe. Immunsystemet: Overfølsomhet inkl. urticaria og angioødem. Infeksiøse: Infeksjon i nedre luftveier, hudinfeksjoner inkl. cellulitt, betennelse i hårfollikler (follikulitt) og furunkler. Kjønnsorganer/bryst: Erektil dysfunksjon, menstruasjonsforstyrrelser, amenoré, menoragi. Lever/galle: Hepatitt inkl. forhøyet ASAT, ALAT og GGT. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, muskel- og skjelettsmerter inkl. artralgi og ryggsmerter, muskelsykdommer som muskelsvakhet og spasmer. Nevrologiske: Hodepine (inkl. migrene), nevropati (inkl. perifer nevropati), svimmelhet, søvnløshet. Psykiske: Angst. Stoffskifte/ernæring: Blodsukkerforstyrrelser inkl. diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, vekttap, redusert appetitt. Undersøkelser: Forhøyede verdier av glukose, amylase og ASAT/ALAT, og unormale leverfunksjonsverdier. Øvrige: Tretthet (fatigue) inkl. asteni. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Endokrine: Hypogonadisme. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning inkl. gastrointestinalt ulcus, duodenitt, gastritt og rektalblødning, stomatitt og oralt ulcus, fekal inkontinens, forstoppelse, munntørrhet. Hjerte/kar: Aterosklerose så som hjerteinfarkt, AV-blokk, nedsatt funksjon av trikuspidalklaff, dyp venetrombose. Hud: Hårtap, kapillaritt, vaskulitt. Immunsystemet: Immunreaktiveringssyndrom. Lever/galle: Hepatisk steatose, hepatomegali, cholangitt, hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Rabdomyolyse, osteonekrose. Nevrologiske: Cerebrovaskulære hendelser, kramper, tap av smaksfølelse, smaksforstyrrelser, skjelvinger. Nyre/urinveier: Redusert kreatininclearence, nefritt, hematuri. Psykiske: Uvanlige drømmer, nedsatt libido. Stoffskifte/ernæring: Vektøkning, økt appetitt. Undersøkelser: Senket glukosetoleranse, forhøyet bilirubin, senket renal kreatininclearance, forhøyet lipase, vektøkning, vekttap, unormale hormonnivåer, unormale laboratorieverdier. Øre: Øresus, vertigo. Øye: Synsforstyrrelser. Øvrige: Smerter, brystsmerter under brystben, feber, sykdomsfølelse, ødemer. *Etter markedsføring (ukjent frekvens):* Hud: Gulsott, Stevens-Johnsens syndrom og erythema multiforme.

Overdosering/Forgiftning: Begrenset erfaring. Overdoser med lopinavir/ritonavir mikstur er rapportert. Ved utilsiktede overdoser hos premature nyfødte er følgende rapportert: Komplett AV-blokk, kardiomyopati, melkesyreacidose, akutt nyresvikt. Behandling av overdosering består i generelle tiltak og observasjon av pasientens kliniske status. Dialyse kan fjerne alkohol og propylenglykol ved overdose av lopinavir/ritonavir mikstur.

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

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

Pakninger og priser: ***Mikstur:*** 5 × 60 ml kr 3776,90. ***Tabletter: 100/25 mg:*** 60 stk. (boks) kr 1128,70. ***200/50 mg:*** 120 stk. (boks) kr 3679,50.

Sist endret: 24.01.2014

Referanser:

1. US Department of Health and Human Services. DHHS Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1–Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/perinatalgl.pdf. Updated July 31, 2012. Accessed March 4, 2014.
2. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 7.0- October 2013. Available at: http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf. Accessed March 4, 2014.
3. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv infeksjon i Norge 2013. Norsk forening for infeksjonsmedisin. http://legeforeningen.no/PageFiles/45368/Faglige-retningslinjer-hiv-2013.pdf Accessed March 4, 2014

NOKAL1400070. THAU

©2014 AbbVie AS • Postboks 1 • 1330 Fornebu Tlf: 67 81 80 00 • Mars 2014

abbvie

Våre infeksjonsavdelinger

pest-POSTEN presenterer i hvert nummer en av små og store norske infeksjonsavdelinger og seksjoner, alle med sitt særpreg men med en fellesnevner som er dyktig og engasjert personell. Nå beveger vi oss sørfra opp langs Oslofjorden og har landet på Telemark sykehus HF. Odd tapte fotballcupen, men man er likevel ved godt mot i Skien. Ingen grunn til annet, med et solid infeksjonsmiljø. Som så mange steder på ble grunnen lagt på 1980-tallet, med utgangspunkt i én enkelt doktor med ansvar for "alt" (i dette tilfellet onkologi, med infeksjon som tilleggsgesjeft..) Sykehuset har en ærverdig historie tilbake fra 1774, men en moderne infeksjonsavdeling kom først i 2004. Legg til suksesshistorien Telelab på mikrobiologisiden, en gradvis økt bemanning med yngre infeksjonsmedisinere, og erfaren smittevernlege – så fremstår et komplett og rikt fagmiljø. *Les mer!*

Telemark sykehus, Skien

Telemark er et attraktivt fylke for alle som ønsker naturopplevelser samtidig som Skien ligger sentralt på Østlandet. Fylket blir ofte betegnet som et Norge i miniatyr med alt fra Kragerøs flotte skjærgård til Gaustatoppen. Sykehuset Telemark er et allsidig akuttsykehus og betjener en befolkning på 170 000 mennesker.

Generelt

Sykehuset har regionsfunksjon i plastikkirurgi, arbeidsmedisin og assistert befruktning og er godkjent som gruppe I i kirurgi og indremedisin. Sykehuset har fokus på forskning og publiserte 45 artikler i 2013 og samme år ble det sluttført 2 medisinske doktorgrader.

Historie

Infeksjonsmedisinen har en gammel tradisjon i Telemark med radesykehuset Bratsberg Amts Sykehus, som ble opprettet i 1774 på Osebakken, som nå er i Porsgrunn by. Da forekomsten av denne mystiske infeksjonssykdommen avtok på 1800-tallet, ble sykehuset flyttet til Skien og dannet grunnlaget for Telemark fylkessykehus og senere Telemark sentralsykehus (TSS) og etter hvert Sykehuset Telemark. Porsgrunnssykehusene St. Joseph's Hospital og Porsgrunn Lutherske sykehus ble i 1971 innlemmet i TSS, hvoretter førstnevnte i 1984 ble nedlagt.

Telemark Fylkes Sykehus
(Utgiver J. H. Küenholdt)

I 1983 ble **Gunnar Hopen** ansatt ved TSS med ansvar for hematologi og medikamentell kreftbehandling og med arbeidssted i Porsgrunn. I de siste 10 årene før dette hadde han arbeidet i det særdeles stimulerende miljøet ved Medisin B, Haukeland sykehus. Infeksjonsmedisin var svært viktig ved denne avdelingen, og med fremtredende infeksjonsmedisinere som læremestrer, blant andre Johannes Bøe, Claus Ola Solberg og Axel Schreiner, som dessverre

Gunnar Hopen

nå alle er døde, var det ikke mulig å unngå en sterk fasinasjon for infeksjonsmedisin ved siden av andre interesser.

Helt siden radesykehuset ble endret til allmennsykehus hadde infeksjonsmedisinen i Telemark vært praktisert på en utmerket måte som en del av den generelle indremedisinen. TSS hadde ikke egen mikrobiologisk avdeling, men da **Bjørn Erik Kristiansen** i 1985 etablerte Telelab i Skien, fikk sykehuset førsteklasses mikrobiologisk service, blant andre av Yngvar Tveten, som nå er smittevernoverlege ved sykehuset.

Fra samme tid førte AIDS/HIV epidemien til økt interesse for infeksjonsmedisin blant nasjonale og lokale beslutningstakere, og i 1987 ble 2 kontaktsmitteisolater etablert ved Medisinsk avdeling i Porsgrunn, og planlegging ble igangsatt for flytting av denne avdelingen til Skien og etablering av en infeksjonsmedisinsk seksjon i forbindelse med en større utbygging av sykehuset i Skien. Utbyggingsplanene ble koblet til planer om endring av sykehusstrukturen i Telemark, noe som førte til en meget langvarig prosess med politisk uro og et vedtak om en langt mer beskjeden utbygging enn man hadde sett for seg. I 1997 ble de 2 medisinske avdelingene ved Sykehuset Telemark samlet i Skien, og først

Infeksjonslegene i Telemark: Anne Augestad Larsen, Marjut Sarjomaa, Yngvar Tveten, Hilde Skudal

i 2004 kunne en ny infeksjonsmedisinsk enhet tas i bruk, bestående av 2 luftsmitteisolater og 8 kontaktsmitteisolater. Enheten er godkjent som en gruppe II utdanningsinstitusjon i infeksjonssykdommer fra 2012. Enheten har et tett samarbeid med smittevernenheten.

Hvem jobber her?

Anne Augestad Larsen er avdelingsleder for seksjon for infeksjon, blod/kreft og palliasjon fra 2011. Hun har bakgrunn som fagutviklingssykepleier.

Fra 2003 ble **Marjut Sarjomaa** ansatt som sykehusets første overlege med ansvar for infeksjonsmedisin, og dermed var startskuddet gått for en infeksjonsmedisinsk seksjon ved Medisinsk klinikk, Sykehuset Telemark. Hun er spesialist i infeksjonssykdommer med spesialistutdanning fra Sykehuset Asker og Bærum, Aker sykehus og Sykehuset i Vestfold.

Fra 2005-2010 var hun smittevernoverlege i Skien.

I 2008 ble **Yngvar Tveten** ansatt som overlege i 40 % stilling ved medisinsk klinikk for å bistå i arbeidet ved infeksjonsposten. Han kom da fra Telelab med spesialitet i indremedisin og medisinsk mikrobiologi og dr.grad fra 2004 som omhandlet stafylokokkinfeksjoner. I 2010 overtok han stillingen som smittevernoverlege. I tillegg har han ansvaret for den serologiske/ immunologiske diagnostikk som utføres ved laboratoriet i Skien. Bakteriologiske og genetiske analyser for øvrig utføres ved mikrobiologisk avdeling i Tønsberg.

I 2011 fikk seksjonen en ekstra overlegehjemmel og **Hilde Skudal** startet samme år i stillingen. Hun er spesialist i infeksjonssykdommer med spesialistutdanning fra Aker sykehus, Rikshospitalet og Telelab. Hun har også arbeidet som smittevernoverlege ved Sykehuset Vestfold før hun ble ansatt i Skien.

1 LIS og 1 turnuslege er tilknyttet seksjonen. Enheten har et tett samarbeid med smitte-vernenheten og bedriftshelsetjenesten, og vi opplever oss selv som et lite, men engasjert og velfungerende team!

Hva jobber vi med?

Sengeposten

Sykehuset Telemark i Skien behandler alvorlige infeksjonstilstander for hele Telemark fylke. Skien er det eneste sykehuset i Telemark med spesialistkompetanse i infeksjonssykdommer. Ekstrapulmonal tuberkulose og pasienter med mistanke om smittsom lungetuberkulose, utredes ved vår seksjon. Vi utreder primær immunsvikt i samarbeid med hematolog.

Pasienter med CNS infeksjoner inkludert Lyme borreliose og TBE, behandles hos oss i tett samarbeid med nevrolog. Pneumonier uten behov for non invasiv ventilasjon blir innlagt ved vår seksjon.

Infeksjon- og hjerteseksjonen deler ansvaret for behandling av endokarditter.

Ortopediske pasienter med pussekresjon som medfører fare for smittespredning og avanserte infeksjoner blir innlagt og behandlet ved infeksjonsseksjonen.

Vi har ukentlig fellesmøte med ortopeder. I tillegg har vi ukentlig fellesmøte med intensivavdeling. Mikrobiolog deltar på begge møtene.

Poliklinikk

Hovedtyngden av pasientene har HIV eller hepatitt. Infeksjonlege har ansvar for all utredning av hepatitt og vurdering av behandling. Pasienter med mistanke om disseminert borreliasykdom utgjør en annen viktig gruppe, men antall henvisninger er relativt beskjedent.

2 sykepleiere arbeider på poliklinikken. De har god kompetanse spesielt innenfor HIV og hepatitt men følger også pasienter med andre infeksjoner.

Undervisning

Enheten har 2 x 45 minutter ukentlig undervisning hvor utredning og behandling av sentrale infeksjonssykdommer er dekket. Det inkluderer felles nettundervisning med infeksjonsavdelingen ved sykehuset Vestfold.

Felles internundervisning ved medisinsk klinikk, 3 x 30 minutter ukentlig kommer i tillegg. LIS deltar aktivt på all undervisningen.

Vi ønsker å organisere Vårmøtet i Skien de nærmeste årene.

---***---

Et godt sitat?

Vi har gjentatte ganger anmodet leserne om å bidra med stoff til *pest*-POSTEN, men uten særlig hell. Nå forsøker vi igjen, og vi inviterer dere til å sende inn gode sitater.
Send ditt valgte sitat til jobhau57@gmail.com

Kulturredaktøren bidrar med det første sitatet, og velger noe forfatteren ***Dorothy Parker*** i sin tid skrev om sin erfaring med martini.

” I like to have a martini
Two at the very most
Three I’m under the table
Four I’m under my host ”

BM

Colourbox

.... og vi sakser fra andre:

Språket vårt

Per Egil Hegge

Per Egil Hegge er tidligere redaktør i Aftenposten og forfatter av flere bøker, blant annet om språk.

per.egil.hegge@aftenposten.no

SMITTSOMT

Adjektivene til substantivet smitte krever at den som skal bruke dem, holder tungen rett i munnen. De kan ikke brukes om hverandre.

En god stund før ebola-epidemien i Vest-Afrika kom til å dominere nyhetsbildet, ble akkurat det klart i en kommentar i Aftenposten i vår: Skribenten valgte uttrykket en smittsom latter. Vi snakker heller om en smittende latter. Smittsom kan ikke brukes om annet enn sykdom eller en sykdoms¬bringende bakterie. Det går heller ikke så bra på norsk å betegne en person som smittsom. Han eller hun er eventuelt smittebærende eller smittefarlig. En NTB-melding som gjaldt sykdommen mers, kunne by på denne setningen: «En saudiarabisk kvinne som er smittet av det dødelige viruset mers, antas å ha vært smittsom da hun» osv. Her burde det altså ha stått at hun antas å ha vært smittebærende eller smittefarlig. Om en som er helbredet for ebola, er det riktig å si at vedkommende ikke lenger er smittebærende eller smittefarlig. Viruset er fremdeles smittsomt, men personen har aldri vært det, selv ikke da pasienten var på det aller sykeste.

Adjektivet smittende brukes ikke i sykdomssammenheng, men heller om en sinnstilstand eller signaler om den, som smittende depresjon eller smittende latter. Nå går det vel an å snakke om smittsom eller smittefarlig depresjon. Denne lidelsen er å regne som en sykelig tilstand, i alle fall i sin alvorlige og helseskadelige variant. Og den som oppholder seg i et depresjonspreget miljø i lengre tid uten oppmuntring eller oppturer, risikerer formodentlig å bli smittet slik at det ender med depresjon.

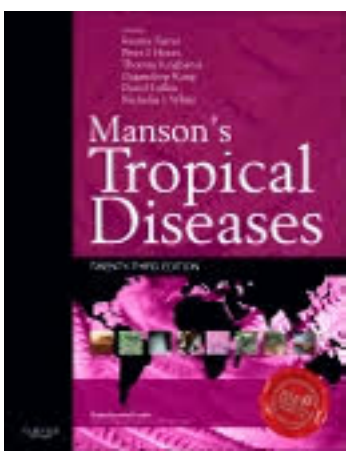
Det er også noen som er usikre på betydningen av adjektivet dødelig. De vil helst skjelne mellom dødelig og dødbringende, hvor dødelig brukes om et individ som kommer til å dø i tidens fylde. Men det er ikke noe i veien for å kalle et dødbringende våpen et dødelig våpen.

Fra Aftenposten, 23.11.2014

Spalten er gjengitt med tillatelse fra forfatteren.

BOKANMELDELSER

Manson's
Tropical Diseases



Dette er ei bok med tradisjoner. Den utkom første gang i 1898, og utgaven som nå foreligger, er den 23. i rekken. Første utgaven, var i sin helhet forfattet av Sir Patrick Manson, og boka bærer fortsatt hans navn.. Mange fremragende tropemedisinere og infeksjonsleger har etter hvert tatt del i forfatterskapet, og boka er av svært mange blitt ansett å være den viktigste boka i tropemedisin.

Denne nye utgaven er en gjennomrevidert utgave. Seks nye redaktører fra ulike deler av verden har erstattet de to som var ansvarlige for 21.og 22. utgavene. Tidligere har bare personer med tilknytning til britiske universiteter hatt redaktøroppgaven. Blant de 180 forfatterne er det også en del nye navn. Kapitlene og emnene er rimeligvis i stor grad de samme som i 22. utgave, men noen nye kapitler er tilkommet. Nye forfattere betyr selvsagt nyskrevne kapitler, men også forfattere som har stått for kapitler i tidligere utgaver, har revidert og oppdatert sine kapitler. Innholdet omfatter stort sett alle sykdommer av betydning i den tropiske del av verden. De fleste kapitler er selvsagt om infeksjonsmedisinske emner, som utgjorde hele boka i eldre utgaver av Manson's. I aktulle utgave finner man omtale av en rekke ikke-infeksiøse sykdomstilstander og helseproblemer. Det overrasker meg derfor at man ikke har funnet plass til omtale av podokoniose, som utgjør et viktig helseproblem i deler av Afrika. Til slutt i boka er det et kapitel om "Souces of Information in Tropican Medicine", noe sikkert mange vil finne nyttig. Sidetallet i boka er mindre enn i utgavene fra 2003 og 2008. Det skyldes nok delvis at man har valgt å begrense antall referanser etter hvert kapitel til fem, og henviser leseren til nettet for å finne fullstendige referanselister..

Kapitlene er velskrevne og oversiktlige. Hvert kapitel innledes med opplisting av "Key points", hvilket er nytt. Det er rikelig med flotte illustrasjoner, og de fleste pasientbilder er i farger. Det skiller denne utgaven fra tidligere utgaver. Farger er også brukt i kart, tekst og tabeller, noe som avgjort medvirker til å gjøre boka tiltalende og til å stimulerer leselysten. En lærebok vil lett bli utdatert på enkelte områder, men en skal lete godt for å finne utdatert informasjon i denne boka. Men selvsagt må en gå til andre kilder om en vil ha oppskrift på hvordan pasienter med f. eks kronisk hepatitt C skal behandles i 2014-2015. Referansene er oppdatert så godt som det lar seg gjøre i en bok av dette slag, og en rekke referanser er fra 2012.

Dette er ei bok som bør finnes på landets sykehusbiblioteker og infeksjonsavdelinger/-seksjoner. Men alle leger med interesse for tropemedisin vil ha glede av å ha denne boka i bokhylla. Med en nettleser av nyere dato, får en også tilgang til boka på nettet.

- BM

Bjørn Godøy: Ti tusen skygger. En historie om Norge og de spedalske.

Spartacus forlag 2014

Boka er blitt omtalt i flere medier, blant annet i A-magasinet 31. oktober i år.

Anmelderne har gitt boka gode omtaler, og boka var en av tre kandidater til Brageprisen i kategorien sakprosa.

Forfatteren går grundig gjennom hvilket problem lepra representerte på 1800-tallet i kyststrøka fra Stavanger i sør til Vest-Finnmark i nord. Som naturlig er, blir lepraproblemet i de høgendemiske strøk på Vestlandet, særlig i Sogn og Fjordane, mest omtalt.

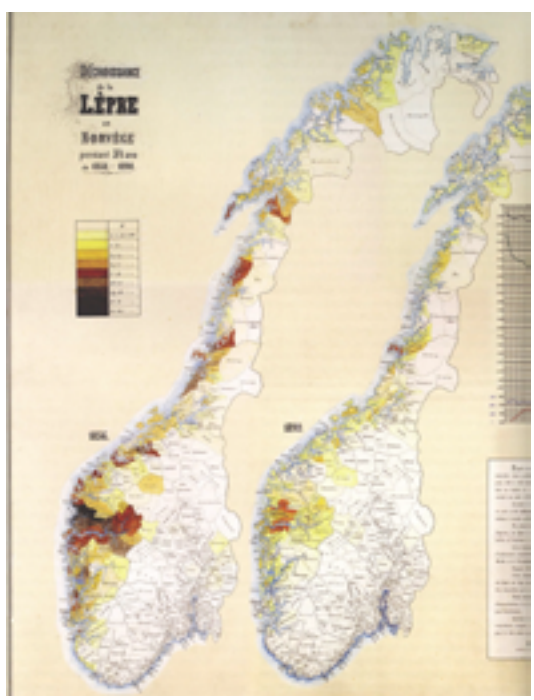
I tillegg til å beskrive problemene som leprapasientene møtte og levde med på sine hjemsteder og på leprasykehus i Bergen og andre steder, inneholder boka mye stoff som kan betegnes som kulturhistorie. Folket og leveforhold, særlig i Sunnfjord på 1800-tallet, blir grundig beskrevet. Likeens også det vanskelige forholdet mellom bergensere og striler. Disse beskrivelsene ga meg ny kunnskap om Vestlandet og vestlendingene - om ikke akkurat slik vi kjenner landsdelen og folket i dag.

Forfatteren har gjort et meget grundig arbeid i beskrivelsen av myndighetenes kamp mot lepra på 1800-tallet. Innsatsen til legene som gikk i bresjen gjennomgås i detalj, og også stridigheter og uenigheter som oppstod mellom legene. Mange var tilhengere av at lepra var en arvelig sykdom, og det tok tid også etter at Armauer Hansen påviste stavformede legemer i lepralesjoner før det ble allment akseptert at lepra var en infeksjonssykdom.

Med hensyn til leprasykdommen, så var det nytt for meg at en pasient smittet i Norge, døde så seint som i 2002. Men historien om denne pasienten på bokas første side viser at forfatteren har mangelfull forståelse for sykdommens natur. Også en del av det medisinske innholdet seinere i boka avslører at forfatteren ikke har de kunnskaper om sykdommen som helst burde være på plass for å skrive en bok om lepra. Boka hadde derfor utvilsomt tjent på at forfatteren hadde latt en lege med gode kunnskaper om lepra fått gjennomlese manus før det ble sendt til trykking. En del feil ville da blitt korrigert, samtidig som forfatterens overdrevne bruk av sterke og uriktige adjektiver i beskrivelsen av leprapasientene kunne blitt luket ut. Forlaget følger dessverre opp språkbruken ved å bruke ord som skrekkinngydende, dødningaktige og makabre i vaskeseddelen på baksida av bokomslaget. Det virker litt for dumt.

Godøy har skrevet ei interessant bok om en sykdom som av ukjente grunner var et betydelig helseproblem i Norge lenge etter at infeksjonen var så godt som forsvunnet fra mesteparten av Europa. Men Brageprisen, den fikk Godøy ikke, og det er forståelig.

- BM



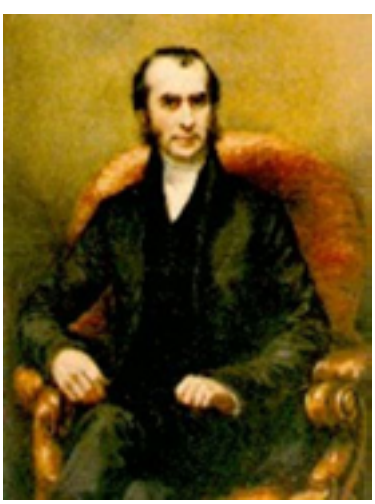
Et kongressminne IV

På veg nordover fra Etiopia i 1998 valgte jeg å ta en stopp i Tel Aviv, hvor «The Mediterranean Congress of Chemotherapy» ble arrangert. På kongressen holdt vår avdøde kollega Tom Bergan et interessant foredrag om undersøkelser av lik under permafrosten på Svalbard – lik fra da spanskesyken herjet. Jeg husker for øvrig at Middelhavet var blått og varmt, og at jeg traff jeg en hematolog fra Nederland, Ben de Pauw. Tre år i forveien hadde jeg invitert ham til NIFMs 20-årsjubileum i Bergen.

Ben de Pauw fortalte meg entusiastisk at Thomas Hodgkins var begravd i Jaffa, et par km sør for Tel Aviv. Det var ukjent for meg, og jeg nølte ikke med å spasere til Jaffa (sammen med min ektefelle), hvor vi leitet oss fram til adressen jeg hadde fått oppgitt.

Det viste seg å være en skole, Tabeth Girl School, hvor vi ble hjertelig tatt imot av en hyggelig vaktmester, araber av herkomst. Jeg framsa vårt ærend og vi ble ført inn hagen på baksiden av skolen, hvor det var en liten nedlagt protestantisk kirkegård med noen få graver. Vaktmesteren ledet oss stolt fram grava til den kjente patologen. Han fortalte at grava i mange år hadde vært tilvokst, men at noen etter hvert hadde fattet interesse for å rydde omkring gravstøtta. Vaktmesteren kjente godt til Hodgkins renommé som patolog, og så det åpenbart som en ærefull oppgave å være vår guide. Det var sjelden noen kom og ba om denne tjenesten.

På gravstøtta kunne vi lese følgende: «Here rests the body of Thomas Hodgkin M.D. of Bedford Square, London. A man distinguished alike for scientific attainments, medical skills and self-sacrificing philanthropy.»



Siden har jeg lest den interessante livshistorien til Thomas Hodgkin. I tillegg til å være den som beskrev de histologiske forandringer ved sykdommen som bærer hans navn, utmerket han seg både som kliniker og patolog på andre områder. Fordi han ikke fikk en stilling han og flere andre mente han burde fått, avsluttet han sin karriere som patolog allerede i 1837, 39 år gammel. Resten av livet drev Hodgkin, som var kveker, i stor grad med etnografiske studier og filantropisk arbeid. Han kjempet på mange fronter de underprivilegertes sak, og tok blant annet aktiv del i arbeidet mot slaveri. Han var også flere ganger i Midtøsten, og i 1866 dro han sammen med en velstående venn, Moses Montefiori, til Palestina, hvor han samme år døde av dysenteri i Jaffa.

- BM

Hos ubehandlede hepatitt C genotype 1 pasienter med ikke detekterbare nivåer av HCV-RNA ved uke 8:

Effekt til å behandle kortere med Victrelis[1,a]

Ingen forskjell i bivirkningsrelaterte behandlingsavbrudd vs. placebo[2]

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

Viktig sikkerhetsinformasjon

Kontraindikasjoner
Victrelis er kontraindisert hos:
- Pasienter med autoimmun hepatitt
- Pasienter med dekompensert leversvikt
- Samtidig administrasjon av legemidler som er sterkt avhengig av CYP3A4/5 for eliminasjon, og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger.
- Graviditet
- Victrelis brukes sammen med pegylert interferon og ribavirin, og det henvises til respektive SPC for ytterligere informasjon.

Forsiktighetsregler
Anemi: Anemi er rapportert ved behandling med pegylert interferon og ribavirin. Tillegg av Victrelis etter 4 uker med standardbehandling er forbundet med en ytterligere reduksjon i Hb-konsentrasjonen. Hb bør monitoreres før og under behandling. Ved Hb < 10 g/dl kan det være hensiktsmessig å igangsette anemibehandling. Se preparatomtalen for ribavirin. Dosejustering av boceprevir anbefales ikke.

Nøytropeni: Trippelbehandlingen resulterte i høyere forekomst av nøytropeni. Frekvensen av alvorlige eller livstruende infeksjoner ser ut til å være høyere hos de som fikk Victrelis. Nøytrofiltallene bør evalueres før behandlingsstart og deretter jevnlig.

Bivirkninger
For en fullstendig oversikt over bivirkninger henvises det til SPC for Victrelis.Svært vanlige bivirkninger (>10%) i kliniske studier med trippelbehandling var: anemi, nøytropeni, redusert appetitt, angst, depresjon, søvnløshet, irritabilitet, svimmelhet, hodepine, hoste, tungpustethet, diaré, kvalme, munntørrhet, dysgusi, håravfall, tørr hud, utslett, leddsmerter, muskelsmerter, asteni, frysninger, tretthet, feber, influensalignende sykdom og vekttap.

De vanligste bivirkningene der man har sett en økning på >5% sammenlignet med placebo ved tillegg av Victrelis til kombinasjonsbehandling med pegylert interferon og ribavirin var: anemi, nøytropeni, kvalme, dysgusi, og diare. Den vanligste årsaken til dosereduksjon var anemi.

Før forskrivning av Victrelis®, se preparatomtalen

MSD

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

Copyright © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskap av Merck & Co., Inc.
All rights reserved. INFC-1057507-0014 (mai 2013)

VICTRELIS®
boceprevir, MSD

a Ubehandlede pasienter uten cirrhose med ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA ved behandlingsuke 8 får redusert behandlingslengde fra 48 uker til 28 uker behandling: 4 uker kombinasjonsbehandling med pegylert interferon og ribavirin (PR) + 24 uker trippelbehandling med PR + Victrelis. Pasienter som var HCV-RNA negative uke 8 og fullførte behandling hadde 96 % SVR med 4 uker PR og 24 uker PR + Victrelis.

Referanser:

1. Victrelis SPC

2. Victrelis EPAR CHMP assessment report

---

c **Victrelis 200 mg** «MSD»

Antiviralt middel. ATC-nr.: J05A E12

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

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

Regler for seponering: Hepatitt C-virus ribonukleinsyre (HCV-RNA)-verdier ≥100 IE/ml ved uke 12: Avslutt trippelbehandlingen. Bekreftet detekterbar HCV-RNA ved uke 24: Avslutt trippelbehandlingen. *Cirrhotiske pasienter og null-respondere:* Anbefalt behandlingsvarighet er 48 uker: 4 uker standardbehandling + 44 uker trippelbehandling. Etter de første 4 ukene med peginterferon alfa og ribavirin bør trippelbehandlingen ikke være kortere enn 32 uker. Ved bivirkninger (spesielt anemi), kan det vurderes å gi kun peginterferon alfa og ribavirin de siste 12 ukene istedenfor trippelbehandling. Dersom en pasient har en alvorlig bivirkning, bør peginterferon alfa- og/eller ribavirindosen reduseres. Se preparatomtalen for peginterferon alfa og ribavirin for ytterligere informasjon. Det er ikke anbefalt å redusere dosen av Victrelis. Dersom man går glipp av en dose og det er <2 timer til det er tid for neste dose, bør den glemte dosen utelates. Hvis det er ≥2 timer til det er tid for neste dose, bør den glemte dosen tas sammen med mat og deretter fortsettes det normale doseringsregimet. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Barn:* Sikkerhet og effekt hos barn <18 år er ikke fastslått. *Eldre:* Ikke tilstrekkelig data fra personer ≥65 år, men klinisk erfaring har ikke vist responsforskjeller mellom eldre og yngre pasienter. ***Administrering:*** Tas sammen med mat (fullt eller lett måltid). Administrering uten mat kan føre til effektreduksjon. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Autoimmun hepatitt. Samtidig administrering av legemidler som er sterkt avhengig av CYP 3A4/5 for eliminasjon, og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. F.eks. oralt administrert midazolam og triazolam, bepridil, pimozid, lumefantrin, halofantrin, tyrosinkinasehemmere, sim¬vastatin, lovastatin og sekalealkaloider (ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin). Graviditet. Se preparatomtalen for peginterferon alfa og ribavirin for ytterligere informasjon. **Forsiktighetsregler:** *Anemi:* Anemi er rapportert ved standardbehandling før uke 4. Tillegg av Victrelis til standardbehandling er forbundet med en ytterligere reduksjon i Hb-konsentrasjonen på ca. 1 g/dl ved uke 8. Fullstendig blodtelling bør utføres før behandling, i uke 4, uke 8 og deretter når klinisk hensiktsmessig. Dersom Hb er <10 g/dl kan det være hensiktsmessig å igangsette anemibehandling. Reduksjon av ribavirindosen er foretrukket strategi for håndtering av behandlingsrelatert anemi. Se preparatomtalen for ribavirin for informasjon om dosereduksjon og/eller opphold eller seponering av ribavirin. I en studie som sammenlignet dosereduksjon av ribavirin med bruk av erytropoiesestimulerende midler i håndteringen av behandlingsrelatert anemi, var bruk av erytropoiesestimulerende midler assosiert med økt risiko for tromboemboliske hendelser. *Nøytropeni:* Trippelbehandlingen resulterer i høyere forekomst av nøytropeni. Frekvensen av alvorlige eller livstruende infeksjoner ser ut til å være høyere hos de som fikk Victrelis. Nøytrofiltallene bør evalueres før behandlingsstart og deretter jevnlig. *Kombinert bruk sammen med peginterferon alfa-2a sammenlignet med alfa-2b:* Kombinasjonen Victrelis og peginterferon alfa-2a og ribavirin er assosiert med høyere forekomst av nøytropeni og infeksjoner enn kombinasjonen Victrelis og peginterferon alfa-2b og ribavirin. Det gjenstår å fastsette den optimale behandlingen av null-responderne. Alvorlige, akutte overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. urticaria og angioødem) er sett. Kombinasjonsbehandlingen bør seponeres og hensiktsmessig behandling igangsettes. Victrelis må ikke brukes alene pga. den høye sannsynligheten for økt resistens uten anti-HCV-kombinasjonsbehandling. Det er ukjent hvilken effekt behandling med Victrelis vil ha på aktiviteten til senere administrerte HCV-proteasehemmere, inkl. gjenopptatt behandling med Victrelis. Sikkerhet og effekt av Victrelis alene eller i kombinasjon med standardbehandling til behandling av kronisk hepatitt C genotype 1-infeksjon, er ikke fastslått hos pasienter med samtidig hiv-infeksjon eller hepatitt B-virus (HBV)-infeksjon og HCV, hos pasienter som har gjennomgått transplantasjon av lever eller andre organer, eller hos pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling med Victrelis eller andre HCV-proteasehemmere. Sikkerhet og effekt av Victrelis alene eller sammen med peginterferon alfa og ribavirin til behandling av andre kronisk hepatitt C-genotyper enn genotype 1 er ikke fastslått. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med risiko for forlenget QT-intervall (medfødt forlenget QT-intervall, hypokalemi). Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Behandling med Victrelis i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin kan påvirke noen pasienters evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er rapportert trethet, svimmelhet, synkope, blodtrykksvingninger og tåkesyn. **Interaksjoner:** Legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP 3A4/5 kan få forlenget terapeutisk effekt eller økning i bivirkninger. Boceprevir er et P-gp og brystkreft-resistent protein (BCRP)-substrat in vitro. Inhibitorer av disse transportproteinene kan potensielt øke boceprevirkonsentrasjonen. Den kliniske betydningen av disse interaksjonene er ukjent. Metaboliseres delvis av CYP 3A4/5. Samtidig administrering med ČYP 3A4/5-induktorer eller -hemmere kan øke eller redusere eksponering for Victrelis. Kan administreres sammen med aldokteredukt-asehemmere. Samtidig bruk med rifampicin eller krampestillende legemidler (som fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av boceprevir signifikant. Kombinasjon med disse legemidlene anbefales derfor ikke. Forsiktighet bør utvises ved bruk av preparater som forlenger QT-intervallet, slik som amiodaron, kinidin, metadon, pentamidin og enkelte nevroleptika. Svakt redusert eksponering for escitalopram ved samtidig administrering. Dosejustering forventes ikke å være nødvendig, men justering basert på klinisk effekt kan bli nødvendig. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk med ketokonazol eller triazolderivater (itrakonazol, posakonazol, vorikonazol). Dosejusteringer er ikke nødvendig for boceprevir eller tenofovir ved samtidig bruk. Minimumskonsentrasjoner av boceprevir i plasma ble redusert ved samtidig administrering med efavirenz. Klinisk betydning er ukjent. Følgende anbefalinger gjelder for kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler (inkl. boostede hiv-proteasehemmere): Boceprevir gitt sammen med ritonavir alene, reduserer boceprevirkonsentrasjonen. Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir og boceprevir, gir lavere eksponering for atazanavir, med påfølgende lavere effekt og tap av hiv-kontroll. Kan vurderes individuelt, men krever økt overvåkning, se preparatomtale. Darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir anbefales ikke gitt sammen med boceprevir. Teoretisk forventes ikke kombinasjonen boceprevir og raltegravir å gi klinisk signifikante interaksjoner. Det er imidlertid viktig å følge nøye med der kombinasjonen brukes. Terapeutisk legemiddelmonitorering anbefales ved samtidig administrering med CYP 3A4/5-substrater med smalt terapeutisk vindu: Ved samtidig bruk av atorvastatin bør man vurdere å starte på lavest mulig atorvastatindose og titrere opp til ønsket klinisk effekt under overvåkning, uten å overstige daglig dose på 20 mg. Dosen bør ikke overstige 20 mg hos pasienter på etablert behandling ved oppstart av Victrelis. Nøye klinisk overvåkning er påkrevd ved samtidig bruk av pravastatin. Dosejustering av ciklosporin bør forventes. Samtidig administrering av boceprevir og takrolimus krever signifikant dosereduksjon og forlenget doseringsintervall av takrolimus. Sirolimuskonsentrasjonen i blod forventes å øke signifikant når administrert sammen med boceprevir. Det anbefales nøye overvåkning av ciklosporin-, takrolimus- og sirolimuskonsentrasjonen i blod, og hyppige vurderinger av nyrefunksjonen og bivirkninger relatert til immunsuppressiva. Enkelte pasienter kan ha behov for tilleggstitrering av metadon når Victrelisbehandling startes eller avsluttes, for å sikre klinisk effektive blodverdier. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av drospirenon. Alternativ prevensjon bør vurderes. Det er ikke klarlagt om den ovulasjonshemmende aktiviteten til orale prevensjonsmidler med lave doser noretidron/etinyløstradiol og andre former for hormonbaserte prevensjonsmidler påvirkes ved samtidig bruk av Victrelis. Pasienter som bruker østrogener som hormonell substitusjonsbehandling bør overvåkes for tegn på østrogenmangel. Forsiktighet bør utvises ved predisposisjon for hyperkalemi, og hos pasienter som tar kaliumsparende diuretika. Nøye klinisk overvåking for respiratorisk depresjon og/eller forlenget sedasjon bør utføres ved samtidig administrering med intravenøse benzodiazepiner (alprazolam, midazolam, triazolam). Dosejustering av benzodiazepiner bør vurderes. **Graviditet/Amming:** *Graviditet:* Kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin er kontraindisert hos gravide. Ingen data på bruk hos gravide. Graviditet bør unngås hos kvinnelige pasienter og kvinnelige partnere til mannlige pasienter. Effektivt prevensjonsmiddel må brukes under behandlingen og i måneder etter at behandlingen er avsluttet. Se preparatomtalene for ribavirin og peginterferon alfa for ytterligere informasjon. *Amming:* Utskilles i melk hos rotter. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Fordelene av amming for barnet må vurderes opp mot fordelene av behandling for moren, før det besluttes om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Victrelis skal avsluttes/avstås fra. **Bivirkninger:** Hyppigst rapportert er trethet, anemi, kvalme, hodepine og dysgeusi. Den vanligste årsaken til doseredukson er anemi. *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymfe: Anemi, nøytropeni. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast, munntørrhet, dysgeusi. Hud: Alopesi, tørr hud, kløe, utslett. Luftveier: Hoste, dyspné. Muskelskjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine. Psykiske: Angst, depresjon, søvnløshet, irritabilitet. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt, vektreduksjon. Øvrige: Asteni, frysninger, tretthet, feber, influensalikneende sykdom. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Leukopeni, trombocytopeni. Endokrine: Struma, hypotyreoidisme. Gastrointestinale: Abdominal smerte, inkl. smerte i øvre abdomen, forstoppelse, gastroøsofageal refluksssykdom, hemoroider, abdominalt ubehag, abdominal utspiling, anorektalt ubehag, aftøs stomatitt, leppebetennelse, dyspepsi, flatulens, glossodyni, sår i munnhulen, oral smerte, stomatitt, tannlidelser. Hjerte/kar: Palpitasjoner, hypotensjon, hypertensjon. Hud: Dermatitt, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesvette, perifere ødemer, psoriasis, erytematøst utslett, flekkete utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, hudskader. Infeksiøse: Bronkitt, cellulitt, herpes simplex, influensa, soppinfeksjon i munnhulen, sinusitt. Kjønnsorganer/bryst: Erektil dysfunksjon. Luftveier: Neseblødning, nesetetthet, smerter i svelget, tette luftveier, tette bihuler, hvesende pust. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerte, smerter i ekstremiteter, muskelspasmer, muskelsvakhet, nakkesmerter. Nevrologiske: Hypoestesi, parestesier, synkope, hukommelsestap, oppmerksomhetsforstyrrelser, hukommelsesforstyrrelser, migrene, parosmi, tremor, vertigo. Nyre/urinveier: Pollakisuri. Psykiske: Følelsesmessig ustabilitet, agitasjon, libidoforstyrrelser, humørforandringer, søvnforstyrrelser. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, hyperglykemi, hypertriglyseridemi, hyperurikemi. Øre: Tinnitus. Øye: Tørre øyne, retinaeksudat, tåkesyn, synsforstyrrelser. Øvrige: Ubehag i brystet, brystsmerter, utilpasshet, følelse av at kroppstemperaturen endres, tørre slimhinner, smerte. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Hemoragisk diatese, lymfadenopati, lymfopeni. Endokrine: Hypertyreoidisme. Gastrointestinale: Smerte i nedre abdomen, gastritt, pankreatitt, anal kløe, kolitt, dysfagi, misfarget avføring, hyppig avføring, blødninger fra tannkjøttet, smerter i tannkjøttet, gingivitt, tungebetennelse, tørre lepper, svelgesmerter, proktalgi, rektal blødning, hypersekresjon av spytt, sensitive tenner, misfarging av tungen, sår på tungen. Hjerte/kar: Takykardi, arytmi, unormal hjertelyd, økt hjerterytme, kardiovaskulære lidelser, dyp venetrombose, rødming, blekhet, perifer kaldhet. Hud: Fotosensibilitetsreaksjon, sår i huden, urticaria. Infeksiøse: Gastroenteritt, pneumoni, stafylokokkinfeksjon, candidiasis, øreinfeksjon, soppinfeksjon i huden, nasofaryngitt, onykomykose, faryngitt, luftveisinfeksjon, rhinitt, hudinfeksjon, urinveisinfeksjon. Kjønnsorganer/bryst: Amenoré, menoragi, metroragi. Lever/galle: Hyperbilirubinemi. Luftveier: Smerte i brysthinnen, lungeemboli, tørr hals, dysfoni, økt sekresjon fra øvre luftveier, blæredannelse i svelget. Muskel-skjelettsystemet: Muskel-/skjelettsmerter, inkl. i brystet, artritt, hevelse i ledd. Nevrologiske: Perifer nevropati, kognitiv lidelse, hyperestesi, sovesyke, tap av bevissthet, mentale forstyrrelser, nevralgi, presynkope. Nyre/urinveier: Dysuri, nokturi. Psykiske: Aggresjon, drapstanker, panikkanfall, paranoia, stoffmisbruk, selvmordstanker, unormal oppførsel, sinne, apati, forvirringstilstand, endringer i mental status, rastløshet. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, appetittforstyrrelser, diabetes mellitus, podagra, hyperkalsemi. Øre: Døvhet, øreubehag, nedsatt hørsel. Øye: Retinal iskemi, retinopati, unormal følelse i øyet, konjunktival blødning, konjunktivitt, øyesmerte, øyekløe, øyehevelse, øyelokksødem, økt tåreflom, okular hyperemi, fotofobi. Øvrige: Unormal følelse, svekket helingsevne, ikke kardiale brystsmerte. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Hemolyse. Gastrointestinale: Nedsatt bukspyttkjertelfunksjon. Hjerte/kar: Akutt hjerteinfarkt, atrieflimmer, sykdom i koronararteriene, perikarditt, hjertesekkeffusjon, venetrombose. Immunsystemet: Sarkoidose, ikke-akutt porfyri. Infeksiøse: Epiglottitt, otitis media, sepsis. Kjønnsorganer/bryst: Aspermatisme. Lever/galle: Kolecystitt. Luftveier: Lungefibrose, ortopné, respirasjonssvikt. Nevrologiske: Cerebral iskemi, encefalopati. Psykiske: Bipolar lidelse, selvmord, selvmordsforsøk, hørselshallusinasjon, synshallusinasjon, psykiatrisk svekkelse. Svulster/cyster: Neoplasmer i skjoldkjertelen (noduler). Øye: Papillødem. *Ukjent:* Hud: Angioødem, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). **Overdosering/Forgiftning:** Daglige doser på 3600 mg er tatt av friske frivillige i 5 dager, uten uheldige symptomatiske effekter. *Behandling:* Generelle støttende tiltak, inkl. overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Intet spesifikt antidot. Se Giftinformasjonens anbefalinger Proteasehemmere: J05A E side d. **Egenskaper:** *Klassifisering:* HCV NS3-proteasehemmer. *Virkningsmekanisme:* Bindes til det NS3-proteaseaktive bindingssetet serin (Ser139) og hemmer virusreplikasjon i HCV-infiserte vertsceller. Hos tidligere ubehandlede pasienter og pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling, viser tillegg av boceprevir til peginterferon og ribavirin en signifikant økning i varig virusrespons. *Absorpsjon:* Median T_{max} på 2 timer etter oral administrering. Steady state AUC, C_{max} og C_{min} øker mindre enn doseproporsjonalt og individuell eksponering overlapper betydelig på 800 mg og 1200 mg, noe som tyder på redusert absorpsjon ved høyere doser. Akkumulering er minimal og farmakokinetisk steady state oppnås etter ca. 1 dag ved dosering 3 ganger daglig. Mat øker eksponeringen av boceprevir med opptil 60% ved doser på 800 mg 3 ganger daglig. Biotilgjengeligheten er uavhengig av måltidstypen (f.eks. mye fett/lite fett). *Proteinbinding:* Ca. 75% etter en enkeltdose på 800 mg. *Fordeling:* Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum (Vd/F) ca. 772 liter ved steady state. *Halveringstid:* Gjennomsnittlig plasmahalveringstid ca. 3,4 timer. Gjennomsnittlig total clearance (Cl/F) ca. 161 liter/time. *Metabolisme:* Hovedsakelig i lever. *Utskillelse:* Etter en oral enkeltdose utskilles ca. 79% og 9% hhv. i feces og urin, hvor hhv. ca. 8% og 3% uforandret. **Pakninger og priser:** 336 stk. kr 32868,40**. Sist endret:** 30.05.2013

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

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

Copyright © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskap av Merck & Co., Inc. All rights reserved.

VEILEDNING FOR FORFATTERE

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

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

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

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

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

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

VEILEDNING FOR ANNONSØRER

Vi er takknemlige for bidrag i form av annonser i *pest*-POSTEN. Bladet blir trykket i et opplag på ca. 350 - 400 og distribuert gratis til alle medlemmer av Norsk forening for infeksjonsmedisin. Annonsepris sort/hvitt: kr. 2.500 pr. 1/1 side. Omslagssider (2. side, nest siste og siste side) kr. 2.500. Fargeannonse kr. 3.500 pr. 1/1 side (ikke omslagside). Prisene gjelder ferdige annonser. Manusformat A4, positivt trykk på papir eller film. Husk at manuskriptet skal forminskes til G 5-format (16,9 x 23,8 cm). Vi må ta et forbehold om annonseplass i forhold til stoffmengden forøvrig. Redaksjonen har vedtatt å gjennomføre en rulleringsordning ved stor pågang av annonsører.

.....til oss da vel !