pest-POSTEN

Nr. 4, 2016 - 22. årgang

MEDLEMSBLAD FOR
NORSK FORENING FOR INFEKSJONSMEDISIN

Redaksjonen i *pest*-POSTEN

ønsker alle sine lesere

en riktig god jul

og et godt nytt år!

Fotos: Colourbox

REDAKSJONEN

- ***Ansvarlig redaktør :***
  Torgun Wæhre
  Infeksjonsmedisinsk avdeling
  Oslo universitetssykehus Ullevål
  torgun.waehre@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 smittevern/infeksjonsmed.
  Sykehuset Østfold
  jobhau57@gmail.com

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

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

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

INNHOLD

Redaksjonelt	s. 3
Lederen	s. 4
Fagartikkel: Meropenemstudien	s. 6
Lederens hjørne	s. 11
Amming for norske hiv+ kvinner?	s. 12
Doktorgrad Andreas Christensen	s. 14
Doktorgrad Kristin Greve-Isdahl Mohn	s. 15
Diktspalten	s. 17
NSCMID Rovaniemi 2016	s. 20
Et godt sitat?	s. 23
Et kongressminne XII	s. 24
SCF/ME klinikk i Oslo	s. 24
Inf.sykdommer i musikkens verden	s. 27
Vårmøtet 2017, Stipendpåminnelse	s. 30
Våre infeksjonsavdelinger	s. 31
Svar på Fotoquiz nummer 3/2016	s. 34
Veiledning for forfattere og annonsører	s. 35

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

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

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

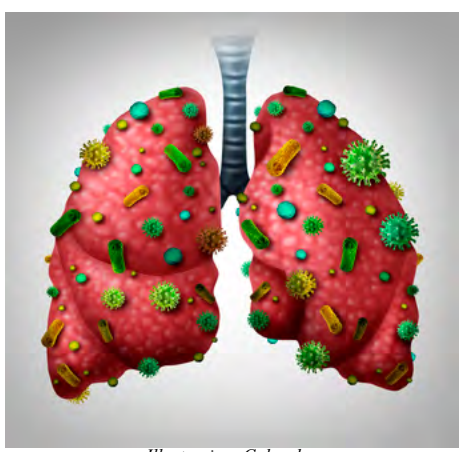
ISSN: 080 - 2510

Forsiden: ***Sir John William Osler***
Indremedisinens far
(1849 – 1919)
(Serien *Store medisinere)*

Luftveis-*pest*, *virus*-POSTEN

Så var 2016 snart historie. Folk forbereder seg på jul: julehandel, pynting, baking og festing er i full gang. Det samme kan man si om årets sesong av luftveispatogene. For: like sikkert som adventslysene tennes er det at folk sykner inn med rhino, RS og ikke minst influensavirus. Årets influensasesong synes å starte tidligere i år enn vi har sett de foregående sesongene da det knapt var merkbar influensaaktivitet før jul. I skrivende stund melder Folkehelsa om økende antall positive prøver, både fra allmennpraksis og sykehus.

Og ikke nok med det: Mykoplasmaen ser også ut til å være over oss i år; selv om jeg ikke har sett noen offentlige publikasjoner som kan bekrefte dette. Forrige epidemi var i 2011, og siden det oppskriftsmessig går omkring 5-7 år mellom hver gang forekomsten av lungebetennelser med denne merkelige lille bakterien topper seg er det ikke underlig at vi får en ny runde nå. Og ikke bare lungebetennelse forresten; bakterien ledsages ikke sjelden av "spennende" immunologiske fenomener som hudmanifestasjoner, hemolytisk anemi, meningitt og en del annet.



Illustrasjon: Colourbox

Hva skyldes så disse lovmessighetene i variasjon av en del infeksjonssykdommer?

Når det gjelder mykoplasmapneumoni synes forklaringen å være enkel: Studier tilbake fra 1970-tallet viser at nivået av antatt beskyttende antistoffer faller relativt raskt etter gjennomgått infeksjon. På samfunnsnivå vil det si at smitterisikoen øker når immuniteten i befolkningen reduseres til under et «kritisk nivå». Selv om det er beskrevet at mykoplasma forekommer hovedsakelig i høst/ vintermåneder, kan epidemier også inntreffe om våren og sommeren. Når det gjelder luftveisvirus er situasjonen kanskje noe annerledes. Alle synes å ha erfart at slike virusinfeksjoner starter når vi kryper innendørs på høsten og varer fram til våren. Den best overvåkede virusinfeksjonen er jo influensa. Man kan følge forekomsten av sesonginfluensa fra den starter på den sørlige halvkule i mai/ juni (deres vinter) til den kommer til våre breddegrader fra november og framover. Vi vet jo at det kommer nye varianter av influensa-stammene hvert år, og at immuniteten fra de foregående sesongene derfor kun er delvis effektiv.

Men hvorfor er det om vinteren viruset får overtaket? Flere teorier råder, og årsaksbildet er nok sammensatt. Er det fordi folk er mer tett på hverandre i innendørssesongen og dermed smitter hverandre lettere? Eller fordi slimhinneimmunitetet er dårligere; på grunn av tørr luft, eller kanskje kalde føtter og generell frysing: slik mødrene pleide å si? Eller er det den vinterlige D vitaminmangelen som har skylden? Selv om noe sikker årsakssammenheng ennå

Illustrasjon: Colourbox

ikke er bevist, er det sikkert at forekomsten av influensa og andre luftveisvirus samvarierer med D-vitaminnivåene i befolkningen. Et annet interessant spørsmål omkring luftveisvirus er om flere agens kan skape sykdom samtidig. Før synes man å mene at for eksempel influensa og RS virus ikke kunne etablere seg i luftveiene samtidig; at det ene viruset ville utkonkurrere det andre. Nyere diagnostikk av luftveisinfeksjoner tyder kanskje på noe annet. Med PCR baserte luftveispaneler hvor det undersøkes for mange agens samtidig, ser vi ikke sjelden at flere virus kan komme ut som positive. Hos barn er slike koinfeksjoner (eller kolonisering) enda mer vanlig.

Apropos diagnostikk og virus: Stadig flere luftveisvirus oppdages, slik blant annen beskrevet i Andreas Christensens doktorgrad som presenteres i dette nummer av pest-POSTEN. Han har undersøkt om luftveisprøver fra trønderske barn inneholder det relativt nylig beskrevne Humant bocavirus 1 (HBoV1). Gjett (eller les) hva han fant. Kristin Greve-Isdahl Mohn fra Haukeland resymerer også sin doktorgrad i dette nummeret, og hun har sett på immunrespons etter vaksinering sammenliknet med den som kan måles etter gjennomgått infeksjon. Også dette er høyaktuell forskning for den infeksjonstravle sesongen vi er inne i.

Uansett årsaker: Luftveissesongen kommer til å ramme oss i år også; på godt og vondt. Vaksinasjonsdekningen for influensa er fortsatt mye lavere enn det myndighetene ønsker seg. Den årvåkne kliniker kan ta sine prøver og vente spent på svarene. Smitteverntiltak må innskjerpes på sykehus og kanskje ute blant folk også; uten at det bør nå hysteriske former. Vi får håpe ikke epidemiene når sine topper under jule- og nyttårsfeiringen. Men gjør de det må vi takle det også.

Og for å sitere en av høstens ferske dikt, fra samlingen Luftmensch av 30 år gamle Joanna Rzadkowska:

"Hva skal man med evangeliene når man har sykehus".

Luftmensch er for øvrig en person som lever et uproduktivt liv, uten fast inntekt, som hovedsakelig fordriver tiden med filosofering og lesing og fordypning. Ganske fjernt fra det den heseblesende hverdagen de fleste av oss lever i. I jula kan man kanskje, hvis man er heldig, være Luftmensch for en dag eller to. Med eller uten influensa.

God jul og godt nytt år ønskes dere alle!

- Torgun Wæhre

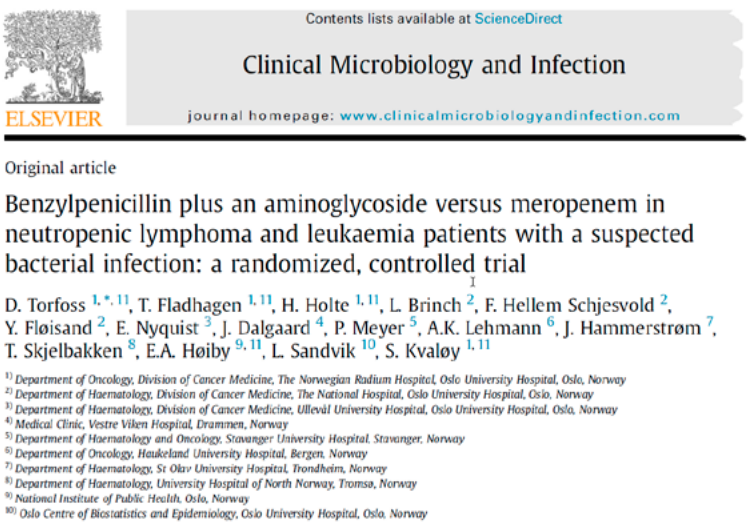
Illustrasjon: Colourbox

*pest-*POSTEN*s fagartikkel:*

MEROPENEMSTUDIEN – Penicillin plus aminoglykosid vs meropenem til pasienter med langvarig febril nøytropeni, en norsk prospektiv, randomisert multisenterstudie

Av Dag Torfoss

Seks tidligere studier har vist at norsk tradisjon med initial, empirisk behandling av febril nøytropeni (FN) med penicillin plus et aminoglykosid er adekvat og sikker. Internasjonalt velges gjerne et bredspektret β-laktam for initial behandling, og norsk behandlingstradisjon ses på med skepsis.


Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

ELSEVIER

Original article

Benzylpenicillin plus an aminoglycoside versus meropenem in neutropenic lymphoma and leukaemia patients with a suspected bacterial infection: a randomized, controlled trial

D. Torfoss [1,*,11], T. Fladhagen [1,11], H. Holte [1,11], L. Brinch [2], F. Hellem Schjesvold [2], Y. Fløisand [2], E. Nyquist [3], J. Dalgaard [4], P. Meyer [5], A.K. Lehmann [6], J. Hammerstrøm [7], T. Skjelbakken [8], E.A. Høiby [9,11], L. Sandvik [10], S. Kvaløy [1,11]

[1] Department of Oncology, Division of Cancer Medicine, The Norwegian Radium Hospital, Oslo University Hospital, Oslo, Norway
[2] Department of Haematology, Division of Cancer Medicine, The National Hospital, Oslo University Hospital, Oslo, Norway
[3] Department of Haematology, Division of Cancer Medicine, Ullevål University Hospital, Oslo University Hospital, Oslo, Norway
[4] Medical Clinic, Vestre Viken Hospital, Drammen, Norway
[5] Department of Haematology and Oncology, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway
[6] Department of Oncology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway
[7] Department of Haematology, St Olav University Hospital, Trondheim, Norway
[8] Department of Haematology, University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway
[9] National Institute of Public Health, Oslo, Norway
[10] Oslo Centre of Biostatistics and Epidemiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

Det er flere grunner til at vi har holdt på behandling med penicillin plus gentamicin eller tobramycin i Norge. Høye konsentrasjoner med aminoglykosider virker raskt og er effektiv baktericid behandling. Monoterapi med aminoglykosider er imidlertid vist å være suboptimal behandling ved nøytropeni. Kombinasjon med penicillin gir synergi.

Samtidig går aminoglykosider bare i liten grad over i tarmlumen, og penicillin har liten effekt på gram-negative staver. Det er grunn til å anta mindre resistensutvikling når penicillin/aminoglykosid brukes sammenliknet med bredspektrede β-laktam-antibiotika.

Så lenge gram-negative staver er følsomme for aminoglykosider (NORM-rapportene viser godt over 90 % følsomhet), og de fleste alfa-streptokokkene er følsomme for penicillin, er det forsvarlig å holde på penicillin/aminoglykosid både ved febril nøytropeni og ved sepsis av ukjent årsak.

Det norske penicillin/aminoglykosid-regimet har ikke tidligere vært sammenliknet med et bredspektret β-laktam i en publisert klinisk studie. Vi ønsket å gjøre en slik sammenlikning hos pasienter med symptomer på akutt infeksjon, i praksis feber, der antibiotikabehandling skal startes raskt, og med nøytropeni med forventet varighet minst en uke. Dette er en gruppe pasienter som har positive blodkulturer mellom 15 og 30 %.

Vi randomiserte lymfompasienter som gjennomgikk høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) og leukemipasienter

som fikk intensiv kjemoterapi eller allogen stamcelletransplantasjon med nyoppstått FN, til enten penicillin 5 mill IE x 4 + gentamicin eller tobramycin ≥ 6 mg/kg x 1, eller meropenem 1 gram x 3. Primært endepunkt var kombinasjonen klinisk stabilitet og eventuell endring/tillegg av antibiotikaregimet 72 timer etter randomisering og start antibiotikabehandling.

Resultater

Fra 2006 til 2011 ble 322 pasienter randomisert ved 11 norske onkologiske, hematologiske og medisinske avdelinger. I 2006 var fremdeles ESBL et lite problem i Norge, og vi valgte meropenem for sammenlikning. I dag, med trusselen om karbapenemaseproduserende gram-negative staver, ville vi, slik det også er vanlig internasjonalt, valgt piperacillin-tazobactam til komparator. 297 pasienter ble analysert, og vi fant at 87 av 148 pasienter (ca 60 %) randomisert til penicillin/aminoglykosid var klinisk stabile og ikke hadde endret antibiotikaregimet 72 timer etter oppstart antibiotika, sammenliknet med 122 av 149 pasienter (ca 80 %) randomisert til meropenem ($p < 0{,}001$). Bare to pasienter, begge randomisert til penicillin/aminoglykosid, var klinisk ustabile uten endring av antibiotikaregimet blant pasientene som ikke møtte dette endepunktet. Så i praksis var dette en studie der endring av antibiotikaregimet var det avgjørende endepunktet. Forholdsvis ennå flere pasienter med leukemi og med positive blodkulturer endret antibiotikaregimet første tre dager.

Et Kaplan-Meyer plot viser liten forskjell mellom tendensen til å endre antibiotikaregimet i de to armene de første 40 timer etter oppstart antibiotika. Deretter skjer endringene hyppigere blant pasientene randomisert til penicillin/aminoglykosid.

Da pasientene kom ut av FN og antibiotika ble seponert, var det fremdeles ca 25 % av penicillin/aminoglykosid-pasientene som kun hadde fått penicillin/aminoglykosid (og ikke noe bredspektret β-laktamantibiotikum).

Årsaker til endring av antibiotikaregimet

En vanlig algoritme i Norge for empirisk behandling ved FN er å starte med penicillin/aminoglykosid, endre til et tredje-generasjon cefalosporin eller piperacillin-tazobactam ved persisterende eller økende symptomer, og spare meropenem for empirisk siste-linjebehandling der det anses nødvendig. I tillegg startes ofte empirisk behandling mot candida-sepsis etter fem dager med FN og persisterende feber (men dette var ikke en del av studien). Det var således ikke overraskende at flere pasienter randomisert til penicillin/aminoglykosid enn de randomisert til meropenem endret antibiotikaregimet.

Persisterende feber og klinisk forverring er en vanlig toksisk tilstand etter høydose/intensiv kjemoterapi, og slike symptomer kan være vanskelig å skille fra infeksjoner, som er vanlig hos disse pasientene. Som årsak til antibiotikaendringene, fant vi at persisterende feber uten klinisk forverring var det hyppigste årsaken til modifisering av penicillin/aminoglykosid-regimet. Pasienter med klinisk forverring som årsak til antibiotikaendring, var like vanlig i begge armer. Det ser ut til at terskelen for å modifisere penicillin/aminoglykosid-regimet er lavere enn terskelen for å endre behandling med meropenem.

Positive blodkulturer

Alle pasienter med initial positiv blodkultur (49 pasienter; 28 randomisert til penicillin/aminoglykosid og 21 til meropenem) overlevde episoden med FN. Alle gram-negative isolater var følsomme for aminoglykosider hos pasientene randomisert til penicillin/aminoglykosid, og for meropenem hos pasientene randomisert til dette.

I studien doserte vi aminoglykosider høyt, og mean-aminoglykosid toppkonsentrasjon var 15,4 mg/l. Aminoglykosider har konsentrasjonsavhengig farmakodynamikk. Store nok doser til å oppnå så høye konsentrasjoner, anses å ha vært en forutsetning for det antibakterielle og kliniske resultatet.

Vi fant også at det ikke var noen forskjell i nyretoksisitet mellom de to armene. Pasientene var imidlertid ganske unge (< 70 år), og det var ikke mye komorbiditet. Dessuten var det sjelden pasienter ble behandlet med aminoglykosider mer enn en uke.

Dødelighet

Det var signifikant høyere dødelighet de første 30 dagene etter oppstart med antibiotika blant pasienter randomisert til penicillin/aminoglykosid. Total dødelighet var likevel lav. Fem pasienter (av 148) randomisert til penicillin/aminoglykosid, døde, mot ingen pasienter (av 149) randomisert til meropenem ($p = 0.03$). Ingen av de fem hadde dokumenterte initiale blodkulturer med gram-negative staver eller alfa-streptokokker. En pasient hadde vekst av koagulase-negative stafylokokker. Dødsårsakene ble vurdert å være kardiovaskulære komplikasjoner (blødninger) eller kjemoterapi-indusert toksisitet. Nefrotoksisitet relatert til aminoglykosidbehandling var ikke en medvirkende dødsårsak. Klinisk presentasjon, -"hvor syk er pasienten?" kunne ikke identifisere pasientene som døde. Noen hadde et mildt initialt forløp av episoden med FN, og andre hadde et mer stormende forløp, slik også var tilfelle med pasientene som ikke døde.

Denne skjeve fordelingen mellom de to armene i studien er usannsynlig. Skyldtes dette resultatet bare en usannsynlig tilfeldighet, eller er det noe vi ikke vet om initial behandling med penicillin/aminoglykosid ved FN?

Konklusjon

Studien viste at ved FN endrer våre kolleger et penicillin/aminoglykosid-regime signifikant raskere og hyppigere enn hos pasienter som starter initial, empirisk antibiotikabehandling med meropenem. Om dette også ville vært tilfelle dersom pasientene hadde startet behandling med piperacillin-tazobactam, er ukjent.

Det var lavere terskel (feber uten klinisk forverring) for å endre penicillin/aminoglykosid-regimet. Når et penicillin/aminoglykosid-regime optimalt bør endres ved langvarig nøytropeni, både med hensyn på adekvat og sikker pasientbehandling, og med hensyn på forebygging av resistensutvikling/introduksjon av mer resistente mikrober, er ukjent.

Pasienter med positiv blodkultur ble effektivt behandlet både med penicillin/aminoglykosid og med meropenem. Høye aminoglykosid serumkonsentrasjoner ved første dosering anses å være viktig. En mikrobiologisk epidemiologi der gram-negative staver i all hovedsak er følsomme for aminoglykosider, og alfa-streptokokker er følsomme for penicillin, er en forutsetning for empirisk behandling med penicillin/aminoglykosid.

Dødeligheten i studien var lav, men det var overraskende signifikant flere pasienter randomisert til penicillin/aminoglykosid som døde. Årsaken til dette bør studeres nærmere.

Pasienter som ble randomisert til penicillin/aminoglykosid brukte mindre bredspektrede β-laktamantibiotika enn pasienter randomisert til meropenem, og 25 % av penicillin/aminoglykosid-pasientene fikk aldri bredspektrede β-laktamer. Dette kan være av betydning i forhold til resistensepidemien.

Penicillin/aminoglykosid bør fortsatt være det første empiriske antibiotikavalg som vurderes, ved nyoppstått FN i Norge.

Referanse

Dag Torfoss, Tone Fladhagen, Harald Holte, Lorentz Brinch, Fredrik Hellem Schjesvold, Yngvar Fløisand, Emil Nyquist, Jakob Dalgaard, Peter Meyer, Anne Kristine Lehmann, Jens Hammerstrøm, Tove Skjelbakken, E. Arne Høiby, Leiv Sandvik, Stein Kvaløy.

Benzylpenicillin plus an aminoglycoside versus meropenem in neutropenic lymphoma and leukaemia patients with a suspected bacterial infection: a randomized, controlled trial.

Clinical Microbiology and Infection, http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.10.019.

NEW

EPCLUSA® (sofosbuvir/velpatasvir)

CURE YOUR COMPENSATED HCV PATIENTS IN 12 WEEKS WITH THE ONLY PANGENOTYPIC SINGLE-TABLET REGIMEN[1,a]

ONE

One pill, once a day for just 12 weeks[1,a]

CURE

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

SIMPLIFIED

The only RBV-free, PI-free STR option for the majority of HCV patients[1,a]

EXPAND
WHAT'S POSSIBLE

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

SIR EDMUND HILLARY
FIRST PERSON TO CLIMB MOUNT EVEREST

[a] Supplement with RBV is recommended for the treat-ment of patients with decompensated cirrhosis, and may be considered for the treatment of HCV GT3 patients with compensated cirrhosis.[1]
[b] EASL defines cure as SVR12.[2]

EPCLUSA®
sofosbuvir/velpatasvir
400 mg/100 mg tablets

EPC/NO/16-10/PM/1255 | Date of preparation: November 2016

EPC/NO/16-10/PM/1255 | Date of preparation: November 2016

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

C Epclusa «Gilead»
Antiviralt middel. ATC-nr.: J05A X
TABLETTER, filmdrasjerte 400 mg/100 mg*: Hver tablett inneh.:* Sofosbuvir 400 mg, velpatasvir 90 mg.
Indikasjoner: Behandling av kronisk hepatitt C-virus- (HCV) infeksjon hos voksne. **Dosering:** Behandling skal igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av pasienter med HCV infeksjon.
Voksne: 1 tablett daglig. Bør brukes i kombinasjon med ribavirin hos visse pasientgrupper (se Felleskatalogteksten for ribavirin). Anbefalt behandlingsvarighet og kombinasjon med ribavirin (anbefalingene gjelder også ved hiv-koinfeksjon samt tilbakevendende HCV etter levertransplantasjon): *Alle HCV-genotyper uten cirrhose eller med kompensert cirrhose:* Epclusa i 12 uker. Tillegg av ribavirin kan vurderes for pasienter infisert med genotype 3 med kompensert cirrhose. *Alle HCV-genotyper med dekompensert cirrhose:* Epclusa + ribavirin i 12 uker. ***Glemt dose:*** Dersom 1 dose glemmes og det er gått <18 timer, skal uteglemt dose tas så snart som mulig og deretter tas neste dose til vanlig tid. Dersom det er gått >18 timer skal neste dose tas til vanlig tid. Dobbel dose skal ikke tas. Ved oppkast <3 timer etter inntak skal en ny tablett tas. *Dosering ribavirin:* Gis oralt fordelt på 2 doser, sammen med mat. Pasienter med Child Pugh Turcotte (CPT) klasse B-cirrhose før transplantasjon eller genotype 3 og kompensert cirrhose (før eller etter transplantasjon): Ribavirindosen skal være vektbasert, <75 kg = 1000 mg og ≥75 kg = 1200 mg. Pasienter med CPT klasse C-cirrhose før transplantasjon eller CPT klasse B eller C etter transplantasjon: Startdose på 600 mg daglig, som kan opptitreres til maks. 1000/1200 mg daglig (<75 kg = 1000 mg og ≥75 kg = 1200 mg) hvis den tolereres godt. Ellers bør dosen reduseres som indisert basert på hemoglobinnivå. **Spesielle pasientgrupper:** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT klasse A, B eller C). Sikkerhet og effekt er vurdert ved CPT klasse B-cirrhose, men ikke ved CPT klasse C cirrhose. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og dosering er ikke vurdert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR <30 ml/minutt/1,73 m^2) eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse. Ved kombinasjon med ribavirin, se Felleskatalogteksten for ribavirin ved ClCR <50 ml/minutt. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhets- og effektdata mangler. *Eldre:* Ingen dosejustering nødvendig. **Administrering:** Kan tas med eller uten mat. Bør svelges hele. Skal ikke tygges eller knuses pga. bitter smak. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av potente P-gp- eller cytokrom P450 (CYP) induktorer (rifampicin, rifabutin, johannesurt [prikkperikum], karbamazepin, fenobarbital og fenytoin). Samtidig bruk vil redusere plasmakonsentrasjonene av sofosbuvir og velpatasvir signifikant og kan føre til tap av effekt. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke gis samtidig med andre legemidler som inneholder sofosbuvir. Alvorlig bradykardi og hjerteblokk har forekommet ved samtidig behandling med amiodaron, alene eller i kombinasjon med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen. Dette er potensielt livstruende. Samtidig behandling med amiodaron bør kun brukes når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert. Hvis samtidig behandling vurderes som nødvendig skal pasienten overvåkes nøye ved oppstart med Epclusa. Pasienter med kjent høy risiko for bradyarytmi bør overvåkes kontinuerlig i 48 timer i egnede kliniske omgivelser. Pga. amiodarons lange halveringstid bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene overvåkes ved oppstart. Pasienter som får kombinasjonsbehandling med amiodaron bør advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk og oppfordres til å kontakte lege umiddelbart ved ev. symptomer. Pasienter som tidligere har hatt behandlingssvikt med et regime som omfatter NS5A: På grunnlag av NS5A resistensassosierte varianter (RAV-er) etter behandlingssvikt på regimer med andre NS5A hemmere, *in vitro*-farmakologien til velpatasvir og resultatet av behandling med sofosbuvir/velpatasvir hos NS5A naive pasienter med NS5A RAV er, kan behandling med Epclusa + ribavirin i 24 uker vurderes for pasienter med behandlingssvikt, som antas å ha høy risiko for klinisk sykdomsprogresjon og ikke har andre behandlingsalternativer. *Levertransplanterte pasienter:* Behandling skal vurderes ut fra individuell fordel/risiko, da sikkerhet og effekt ikke er undersøkt. *Bruk sammen med visse hiv antiretrovirale regimer:* Økt tenofovireksponering er påvist, særlig ved bruk sammen med et hiv-regime som inneholder tenofovir og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicistat). Risiko/fordel ved samtidig bruk bør vurderes, spesielt ved økt risiko for nyredysfunksjon. Pasienten bør overvåkes for tenofovirrelaterte bivirkninger. Se Felleskatalogteksten for nevnte legemidler/kombinasjoner mht. nyreovervåkning. *HCV/HBV koinfeksjon:* Ingen data foreligger. Da HCV clearance kan føre til økt replikasjon av HBV, bør HBV-nivåer overvåkes under og etter behandling.
Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Se Kontraindikasjoner. Samtidig bruk av følgende P-gp- og CYP-induktorer anbefales ikke pga. mulig redusert effekt av velpatasvir/sofosbuvir: Okskarbazepin, rifapentin, modafinil og efavirenz. Legemidler som øker gastrisk pH forventes å redusere velpatasvirkonsentrasjonen. Syrenøytraliserende midler bør tas 4 timer før/etter Epclusa. H2 reseptorantagonister kan tas samtidig/før/etter Epclusa ved doser tilsv. famotidin 40 mg 2 ganger daglig. Samtidig bruk av protonpumpehemmere anbefales ikke, evt. skal Epclusa tas med mat 4 timer før protonpumpehemmeren i en maks. dose tilsv. omeprazol 20 mg. Brukes sammen med amiodaron kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåking anbefales. Digoksinkonsentrasjonen kan øke ved samtidig bruk, og forsiktighet og overvåkning av terapeutisk konsentrasjon anbefales. Overvåkning for tegn på blødning og anemi, inkl. koagulasjonstest, anbefales ved samtidig bruk av dabigatran. *Visse hiv antiretrovirale regimer:* Økt tenofovireksponering er påvist, særlig ved bruk sammen med et hiv-regime som inneholder tenofovir og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicistat), se Forsiktighetsregler. Rosuvastatin, maks. 10 mg, kan tas samtidig med Epclusa. Samtidig bruk kan øke konsentrasjonen av rosuvastatin, med økt risiko for myopati, inkl. rabdomyolyse. Ved samtidig bruk av andre statiner (unntatt pravastatin), skal tett overvåkning av statinbivirkninger iverksettes og redusert statindose vurderes ved behov.
Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Bør ikke brukes under graviditet. Ved kombinasjonsterapi med ribavirin, se Felleskatalogteksten for ribavirin. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Skal ikke brukes ved amming. *Fertilitet:* Ukjent om fertilitet påvirkes.
Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* I kliniske studier var hodepine, tretthet og kvalme de vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene som ble rapportert hos pasienter. Disse og andre bivirkninger ble rapportert like ofte hos placebogruppen som hos pasienter som ble behandlet med Epclusa. Reduksjon av hemoglobin hos pasientene som ble behandlet med Epclusa +ribavirin. Bivirkningene ved kombinasjonsterapi med ribavirin tilsvarer bivirkningsprofilen til ribavirin. **Overdosering/Forgiftning:** Hemodialyse fjerner effektivt sofosbuvir, ekstraksjonsforhold 53 %, men sannsynligvis ikke velpatasvir som er sterkt bundet til plasmaproteiner. Se Giftinformasjonens anbefalinger for sofosbuvir J05A X15 side c og velpatasvir J05A X side c. **Pakninger og priser:** 28 stk. (flaske) 491230. Pris (1 Sep 2016): NOK 190 628,40 (AUP inkl 25% MVA). . Kostnadsfritt i henhold til blåreseptforskriften/smittevernloven. **Innehaver av markedsføringstillatelsen:** Gilead Sciences International Ltd, Storbritannia. For informasjon kontakt Gilead Sciences Norway AS, +46 8 505 718 00. **Basert på SmPC godkjent av SLV:** 07/2016

For fullstendig preparatomtale (SmPC) se legemiddelverket.no

REFERENCES:

1. EPCLUSA Summary of Product Characteristics, July 2016.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). J Hepatol 2015; 63:199-236.

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

Lederens hjørne

Forfatteren i Fødselskirken i Betlehem

Advent er forbundet med forventning, men også refleksjon over året som er på hell. Bak den første luken i infeksjonsmedisinernes adventskalender finner vi verdens aidsdag. I vårt arbeid for hivpasienter i Norge er vi del av en internasjonal innsats som har utrettet mirakler både i fattige og rike land. Millioner av menneskeliv har blitt spart. Ikke minst har tiltak for å beskytte barn mot smitte vist svært gode resultater. PMTCT (prevention of mother to child transmission) har vært ett viktig satsingsområdene. UNICEF estimerer at 1,6 millioner tilfeller har blitt forebygget i aldersgruppen 0–14 år i årene 2000 - 2015. I alle aldersgrupper går dødeligheten ned, og færre blir smittet når stadig flere får tilgang til behandling.

Men suksess medfører også fare for selvtilfredshet og manglende insentiv for videre innsats. Kampen mot stigmatisering og for åpenhet rundt sykdommen er ikke vunnet. Den norske kampanjen på verdens aidsdag — #bryttausheten — satte fokus på nettopp dette. I Tanzania fikk jeg nylig treffe pasienter som kan takke effektive medikamenter for gode liv. Samtidig var det trist å møte mennesker i sin beste alder som kom med langt fremskreden sykdom, i mange tilfeller fordi stigma, skam og fornektelse hadde stått i veien for diagnostikk og behandling.

Om få dager samles kristne i hele verden til julefest til minne om et lite barn som fødtes i Midt-Østen under usle kår og med stor fare for mor, barn og far. Ytre trusler fra landets leder førte foreldrene på flukt. Landet de kom til ga dem vern, og gutten overlevde både fysiske farer og infeksjonssykdommer, som også den gang må ha medført høy spedbarnsdødelighet. Høsten 2015 fikk jeg selv møte helsearbeidere i Betlehem og andre deler av dagens Palestina. Til tross for store politiske, sosiale og økonomiske utfordringer har Palestina et helsevesen som bidrar sterkt til redusert barnedødelighet, ikke minst takket være barnevaksinasjonsprogrammet. Norge har fått være med på å bygge opp et palestinsk folkehelseinstitutt som vil bidra til bedret helse for mennesker som er hardt prøve.

Også NFIM har i året som snart er over, fått bidra til medisinsk arbeid utenlands, både gjennom støtte til tuberkulosearbeid i India og til utdanning av etiopiske leger. Mange av våre medlemmer er i andre sammenhenger engasjert i viktig arbeid i utviklingsland, og flere har i årenes løp fått reisestipend for denne type engasjement.

Det er allikevel arbeid for norsk infeksjonsmedisin som vil være viktigst for foreningen. Mange medlemmer har i 2016 bidratt på forskjellig vis, og på vegne av styret vil jeg rette en stor takk til alle disse. Flere nye initiativ er tatt i 2016, og jeg ser frem til å se fruktene av disse i året som kommer. Spesielt vil jeg trekke frem arbeidet med en veileder for hepatitt B, og den nyopprettede Medisinsk arbeidsgruppe for smittevern i spesialisthelsetjenesten .

God jul og godt nytt år!

Arne

Foto: Colourbox

Kan vi råde hivpositive kvinner i Norge til å amme?

- Torgun Wæhre, OUS Ullevål

Behandling av hivsykdom har de siste 20 årene gjennomgått en revolusjon. Personer med hiv har, hvis de starter effektiv antiretroviral behandling i tide, sannsynlig leveutsikter på linje med personer uten hiv. Et av de største fremskrittene innen hivbehandlingen har vært den betydelige reduksjonen i smitte fra mor til barn i forbindelse med svangerskap, fødsel og barseltid.

Uten behandlingstiltak vil om lag en av fire kvinner overføre hivsmitte til barnet sitt. Smitten kan skje transplacentalt i svangerskapet , perinatalt hvor barn utsettes for morens sekreter gjennom fødselskanalen og postnatalt ved amming.

Effektiv hivbehandling gjennom svangerskapet, elektivt keisersnitt ved manglende virussuppresjon, postekspositionsprofylakse til den nyfødte de første ukene etter fødselen og ernærning av barnet med morsmelkserstatning reduseres risikoen for smitten fra mor til barn til mindre enn 1% (Townsend 2014, Forbes 2012). En nylig publikasjon fra den store franske hivkoohorten viste at hos 2651 mor-barnpar der mor sto på effektiv ART før konsepsjon og var virussupprimert under hele svangerskapet, ble ingen av barna hiv-smittet (Mandelbrot 2015).

I lavinntektsland, hvor tilgang på rent drikkevann er usikker og spebarna er spesielt avhengig av den immunologiske beskyttelsen i morsmelken for å unngå alvorlig gastroenteritt og andre infeksjoner, viste rådene om å unngå amming seg å bidra til økt sykelighet og dødelighet hos barn født av hivpositive mødre. Verdens helseorganisasjon valgte derfor i 2010 å råde hivpositive kvinner i lavinntektsland til å amme. Da det i tidlige studier viste seg at transmisjonsraten ved amming var høyere ved såkalt blandet ernæring (brystmelk og morsmelkserstatnig om hverandre) enn ved fullamming, ble fullamming i 6, senere 12 måneder anbefalt. I høyinntektsland, som Norge, er imidlertid fortsatt rådet til de nybakte

hivpositive mødrene at de ikke skal amme barnet sitt.

Er det fortsatt riktig å holde på disse rådene? De fleste kvinner, også hivpositive, ønsker å amme barnet sitt. Tilknytning mellom mor og barn, ernæringsmessige og immunologiske fordeler for barnet er åpenbare årsaker. Det å ikke amme barnet sitt kan også virke stigmatiserende. Mange kvinner forteller ikke om hivsmitten til venner og familie, og kan ha vanskeligheter med å finne gode argumenter ovenfor omverdenen om hvorfor de ikke ammer. Flertallet av de hivpositive kvinnene i Norge er innvandrere fra afrikanske og asiatiske land, og i enkelte miljøer kan det at man ikke ammer oppfattes som et indirekte bevis på at man er hivpositiv. Stigmatisering og utestengelse av hivpositive er dessverre fortsatt en realitet. Morsmelkserstatning koster også penger, mens morsmelk er gratis.

Hva vet vi så om risiko for smitte ved amming i dagens situasjon? Studier fra land der kvinnene ble rådet til å amme tyder på at smitten til barna

har falt betydelig etter at kvinnene fikk tilgang på antiretroviral behandling også etter nedkomsten. I en studie fra Botswana hvor 760 kvinner deltok og hvor > 90% hadde full virussuppresjon ble kun 2 barn smittet i ammeperioden (transmissjonsrate <0,3%) (Shapiro 2010). Tidligere år ble det presentert data fra PROMISE studien hvor 2431 mor-barn par fra Afrika og India ble randomisert til antiretroviral behandling til enten barn (daglig nevirapin) eller mor (ART). Transmisjonsraten ved 6 måneder var 0,3% , ved 9 måneder 0,5% og ved 12 måneder 0,6% (Taha, 2016; abstract) og lik i de to gruppene. Det ble ikke observert vesentlige bivirkninger av behandlingen. Tilsvarende studier fra høy-inntektsland finnes foreløpig ikke.

Men ikke bare smitterisiko er av betydning. Ved amming vil barnet utsettes for hivmedikamenter i mange ekstra måneder, også etter fødselen, og her er det store hull i kunnskapsgrunnlaget. Vi vet at forlenget zidovudinprofylakse til de nyfødte gir risiko for anemi. Mulige langtidseffekter på nyrefunksjon, benmasse, sentralnervesystem kan ikke utelukkes.

Imidlertid er det også fra eksperter i land som Storbritannia, Canada og USA tatt til orde for å lempe noe på det eksplisitte rådet om at alle hivpositive kvinner bør unngå amming (Johnsen 2016, Levinson 2014, Yudin 2016). Man har tatt til orde for at amming kan være etisk forsvarlig, og mener at spørsmålet bør taes opp med kvinnene, noe som støttes i et statement fra den britiske hiorganisasjonen og den nyeste oppdateringen av de amerikanske retningslinjene. Man går ikke inn for å anbefale amming, men mener at kvinner som sterkt ønsker å amme bør få tilbud om spesifikk oppfølging med månedlige blodprøver for å kontrollere at de har supprimert hiv-RNA. Det er også viktig med utvidet oppfølging av barnet med tanke på hivtesting og bivirkninger av medikamentene. Kvinnene bør rådes til fullamming i en begrenset periode på 4-6 måneder og rask avvikling av ammingen i stedet for "innimellom-amming" over en lengre periode. Noen mener det er riktig å gi den nyfødte hivbehandling (preeksposisjonsprofylakse) så lenge ammingen foregår, i tillegg til at moren får effektiv ART.

Verken amerikanske, britiske eller europeiske hivguidelines har foreløpig gått inn for å anbefale hivpositive mødre å amme, og verdens helseorgansasjon forbeholder sitt ammeråd til lavinntektsland. Begrunnelsen er enkel: ved ernæring med morsmelkserstatning er det ingen risiko for hivsmitte, mens risikoen ved amming er tilstede, om enn lav. Og; morsmelkserstatning er en trygg og god ernæringsform i vår del av verden. Kvinner med hiv er heller ikke de eneste som frarådes amming av helsemessige årsaker; heller ikke kvinner med kroniske sykdommer som står på toksiske medikamenter bør amme. Så rådet til hivpositive kvinner i Norge er fortsatt være at de ikke skal amme. Men det forhindrer ikke at helsepersonell som møter disse kvinnene i svangerskapet kan ta opp spørsmålet med dem og lytte til deres syn. Og; hvis de gir klart uttrykk for at de vil amme bør de tilbys nøye oppfølging gjennom ammeperioden.

Referanser

Fowler et al. NEJM 2016; 375:1726-37
Johnson et al, Clin Inf Dis 2016; 63:1368-72
Levinson et al, Clin Inf Dis 2014;59:304-9
Mandelbrot et al. Clin Inf Dis 2015;61:1715-25
Taha et al. IAS Congress 2016 (Abstract)
Townsend et al. AIDS 2014; 28: 1049-57
Yudin MH AIDS Care 2016; 28:1023-26

Doktorgrad

Humant bocavirus 1 og luftveisinfeksjoner hos barn

Andreas Christensen

disputerte for ph.d-graden den 14. oktober 2016 ved NTNU, Trondheim

Avhandlingens tittel: **"Causal role of Human bocavirus 1 in respiratory tract infections in children"**

Hovedveileder: *Overlege og førsteamanuensis Henrik Døllner ved St. Olavs Hospital/NTNU.*

Medveileder: *Overlege og førsteamanuensis Svein Arne Nordbø ved St. Olavs Hospital/NTNU.*

Humant bocavirus 1 (HBoV1) ble oppdaget i 2005 i luftveisprøver fra barn med luftveisinfeksjon. Det tilhører familien Parvoviridae, og var det første viruset i denne familien som man har assosiert med luftveisinfeksjoner hos mennesker. Senere studier har vist at viruset er vanlig også hos friske barn, og at det ofte påvises sammen med andre virus. Det har derfor vært tvil knyttet til om viruset spiller noen rolle ved luftveisinfeksjoner. Forskningen på dette viruset har vært ytterligere komplisert av at det mangler gode cellemodeller og at dyremodeller mangler helt.

Formålet med prosjektet har vært å se nærmere på om det kan være en årsakssammenheng mellom HBoV1 og luftveisinfeksjoner hos barn. Det er basert på materiale fra det pågående prosjektet "Childhood Airway Infection Research" (CAIR) ved St. Olavs Hospital og NTNU, som i 2015 bestod av 3285 prøver fra barn innlagt med luftveisinfeksjoner, og 628 kontrollprøver fra barn innlagt til elektiv kirurgi uten symptomer fra luftveiene. Ved hjelp av genteknologiske metoder ble assosiasjoner mellom ulike virusmarkører og luftveisinfeksjoner hos barn studert. Markørene var viruskonsentrasjon, påvisning av viruset alene (monodeteksjon), påvisning av viruset i blod (viremi) og viralt mRNA (markør for aktivt formerende virus).

HBoV1 var blant de hyppigst påviste virus hos barn yngre enn to år, og det var det viruset som oftest ble funnet sammen med andre virus. Rundt 10 % av neseprøvene fra barn innlagt med luftveisinfeksjon var positive for HBoV1, og i 75 % av tilfellene ble minst ett virus påvist i tillegg. Viruset var like hyppig hos barn med og uten luftveisinfeksjon, men subgruppeanalyser avslørte interessante sammenhenger. Påvisning av HBoV1 i blod var sterkt forbundet med luftveisinfeksjon. Høy virusmengde eller monodeteksjon av HBoV1 i neseprøve var også forbundet med slik infeksjon, men denne sammenhengen var svakere. Som ledd i prosjektet ble et nytt testprinsipp for påvisning av viralt mRNA utviklet, og det viste seg at HBoV1-mRNA forekom i neseprøver hos 25 % av de HBoV1-DNA-positive barna med luftveisinfeksjon og hos ingen av kontrollene.

Resultatene støtter hypotesen om at HBoV1 forårsaker luftveisinfeksjoner hos barn. De føyer seg til et stadig økende evidensmateriale som støtter en slik årsakssammenheng. Ulike kriterier for kausalitet diskuteres i avhandlingen, og det konkluderes med at HBoV1 i dag kan anses som årsak til luftveisinfeksjoner hos barn. I tillegg kan vi konkludere det med at tradisjonell, kvalitativ HBoV1-DNA-PCR er lite egnet i diagnostikken av HBoV1-infeksjoner hos barn. HBoV1-DNA kan skilles ut i flere måneder etter en akutt infeksjon, og en positiv HBoV1-DNA-test har derfor liten klinisk relevans. HBoV1-mRNA er en bedre markør på akutt HBoV1-infeksjon hos barn.

Dette er en ny tilnærming ved diagnostikk av luftveisinfeksjoner, og kan bli aktuell for andre virus. Kandidater er adenovirus, rhinovirus og coronavirus. Langvarig tilstedeværelse av HBoV1-DNA tyder på at viruset kan gi persisterende eller kronisk infeksjon, noe som vil være fokus for fremtidige prosjekter.

Doktorgrad

Immunologiske responser til influensa etter vaksinasjon og infeksjon

Kristin Greve-Isdahl Mohn

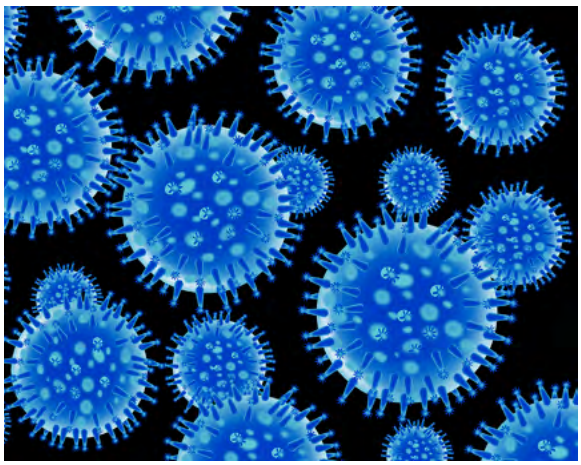
disputerte for ph.d-graden den 23. september 2016 ved Universitetet i Bergen

Avhandlingens tittel: **"Immune response to influenza after vaccination and infection"**

Hovedveileder: *Leder ved Influensa senteret, Professor Rebecca J. Cox, Universitetet i Bergen.*

Biveiledere: *Professor Haakon Sjursen og førsteamanuensis Ingrid Smith, Haukeland Universitets sykehus, Bergen.*

Globalt, regnes influensavirusene som en hovedårsakene til respirasjons sykdommer, og er blant de eldste virus i historien som årsak til epidemier og pandemier. Hvert år smittes mer enn 5 % av alle voksne og 20 % av alle barn av influensa, og nesten 1000 mennesker i Norge, og 500.000 på verdensbasis dør av influensa sykdom. Eldre personer har størst risiko for å dø av influensa, mens små barn oftest blir innlagt på sykehus og er den viktigste smittekilden i samfunnet. Influensa viruset muterer kontinuerlig. Dette gjør det vanskelig å lage en god vaksine, og ny vaksine må lages hvert år for å gi beskyttelse. I tillegg er man avhengig av at vaksine virusene passer med de virus som faktisk sirkulerer i befolkningen. Immunforsvaret reagerer på



vaksiner og på naturlig infeksjon på likende måte, og målet med vaksinasjon er å skape langvarig og spesifikk immunologisk hukommelse. Ved å studere immunreaksjoner hos vaksinerte barn kan vi lære om immunforsvaret hos syke pasienter, og dermed bidra til utvikling av bedre medisiner og vaksiner mot influensa, hvor målet er en "universell influensa vaksine".

Detaljerte immunresponser hos barn etter influensa vaksinasjon og hos voksne etter infeksjon er lite studert. Gjennom to kliniske studier studerte vi immunologiske responser i disse to gruppene. Vi undersøkte barn som var satt opp til elektiv tonsillectomi ved Haukeland sykehus. Influensavaksinen ble gitt som nesespray før operasjonen og responsen på vaksinen ble målt i mandlene, i spytt og i blod, og barna ble fulgt opp i ett år. Nesesprayvaksinen som har vært brukt i flere år i USA, ble godkjent i Norge i 2013. Studien viste at vaksinen stimulerte antistoff dannelse i både spytt og blod som varte i minst ett år. Antistoff responsen i spytt og blod korrelerte godt og gjorde at vi foreslo spyttprøve som en ny non-invasiv målemetode for immunresponsen hos barn. Vaksinen appliseres lokalt, og studien viste at barna raskt produserte antistoffer i spyttet. Dermed fikk de antistoffer i nese og svelg – der hvor virus smitter.

Som de første i verden viste vi også at denne vaksinen ga vedvarende høye nivå av to typer hukommelses celler, både B-celler som produserer antistoffer i tillegg til T-celler. Disse cellene reagerte raskt i mandlene og ble påvist i ett år i perifert blod. Antistoffer er spesifikke og passer som "hånd i hanske" og nøytraliserer et bestemt influensavirus, mens T-cellene virker bredere. T-cellene kan ikke hindre infeksjon ved å nøytralisere viruset, men de bidrar til å fjerne virusinfiserte celler og beskytter mot et mer alvorlig forløp og død av influensa.

Det var få bivirkninger med vaksinen, kun tett eller rennende nese i et par dager, noen ganger litt feber. I USA og noen Europeiske land, blir barn rutinemessig vaksinert mot influensa, mens i Norge er det kun de med risiko for å få alvorlig sykdom og helsearbeidere og gravide som oppfordres til å ta vaksinen. For barn som anbefales influensa vaksine, kan denne typen nesespray vaksine være et godt alternativ.

Leger har alltid undret seg over at noen pasienter blir alvorlig syke av influensa, mens andre knapt merker sykdommen, og det finnes knapt litteratur på immunresponser under pågående influensa sykdom. Som en del av doktorarbeidet studerte vi voksne pasienter innlagt på sykehus (Haukeland og Akershus) med "svineinfluensa" under pandemien i 2009. Studiene av antistoffer og T-celler har bidratt til å gi viktig informasjon om hvordan kroppens immunforsvar reagerer på alvorlig influensasykdom. Hos de sykeste pasientene fant vi høye nivå av antistoffer og ingen eller svært lave nivåer av CD8 T-celler i forhold til friske pasienter eller pasienter i rekonvalesens fasen. Dette viser at immunforsvaret hos pasientene fungerte, ved at de evnet å danne antistoffer, men også at T-celler er viktige for å hindre alvorlig forløp av sykdommen. Studiene bidrar til den aktive, globale forskningen med å utvikle bedre vaksiner mot influensa som i fremtiden kan har som mål å aktivere flere deler av immunforsvaret, bla T-celler som er i forskningsfokus for tiden.

---***---

Se også video fra Tidsskrifet på nett, 2013:

http://tidsskriftet.no/2013/10/aktuelt-i-foreningen/utgjore-en-forskjell

DIKTSPALTEN

Sonja Åkesson (1926-1977)

Da jeg i nr. 3 av *pest*-POSTEN 2015 presenterte Gustaf Larsson som Gotlands store skald, kom det en protest fra en etterkommer av Sonja Åkesson, som mente at denne gotlanske poeten måtet rangeres foran Larsson. Etter litt korrespondanse ble vi enige om at Sonja Åkesson var en mer velkjent poet, men kanskje ville hun ikke likt å bli kalt en skald. Og i motsetning til Larsson, handlet hennes dikt ikke om Gotland.

Nå lar vi like så godt Sonja Åkesson slippe til. Hun var fra Butle på Gotland, og dro til Stockholm i voksen alder. Hun debutere i 1957, 31 år gammel, og i åra som fulgte, ga hun ut en diktsamling nesten hvert år inntil hun døde bare 51 år gammel. I mange av sine dikt var hun opptatt av kvinnenes situasjon på 50-, 60- og 70-tallet, i ei tid da de fleste voksne svenske kvinner var ”hemmafruer”. Hun var en meget lest lyriker, og ble en slags kultfigur fordi mange kvinner kjente seg igjen i hennes dikt. som ofte var preget av frekkhet og ironi.

Sonja Åkessons mest kjente dikt er kanskje ”Ākteskapsfrågan”, bedre kjent som ”Vara Vit Mans Slav”. Fordi mange av hennes dikt hadde innslag av ironi, og fordi det nå går mot jul, velger jeg også å presentere henne med diktet ”Julvisa”.

BM

Vara Vit Mans Slav

Vit Man vara snäll ibland, javisst
dammsuga golven och spela kort
med barnen i Helgen.

Vit Man vara på för Jävligt humör
och svära fula ord
många dagar.

Vit Man inte tåla Slarv.
Vit Man inte tåla stekad Mat.
Vit Man inte tåla Dum mening.
Vit Man få stora Anfall
snubbla barnens pjäxor.

Vara Vit Mans slav.

Föda Annan Mans barn.
Föda Vit Mans barn.
Vit Man taga hand
Bekosta alla barnen.
Aldrig bliva fri Stora Skuld
till Vit Man.

Vit Man tjäna Lön på sina Arbete,
Vit Man köpa Saker.
Vit Man köpa hustru.

Hustru diska sås.
Hustru koka lort.
Hustru sköta grums.
Vara Vit Mans slav.

Vit Man tänka många Tankar bliva tokig?
Vara Vit Mans slav.
Vit Man supa full slå sönder Saker?
Vara Vit Mans slav

Vit Man tröttna gammalt bröst
gammal mage
Vit Man tröttna gammal hustru
ber fara åt Helvete?
Vit Man tröttna Annan Mans
barn?

Vara Vit Mans slav.

Komma krypa knäna
tigga
vara Vit Mans slav.

Julvisa

Förr i tiden var alla jular så gammaldags
alla hade den riktiga stämningen, sakta snöfall
och facklor och slädar och ljus
i alla fönster och orgelbrus
var det alltid om jularna förr i tiden.

Och överallt var det blankt och kritat och strött
och julbordet dignade: korvar kotletter och syltor
och skinkor och revbensspjäll och sött
öl och brännvin (ack, pigor och skinkor och kött
fanns det gott om
på jularna förr i tiden).

Och Nasse, låttrökt med äpple i mun
tronade mitt på damastduken, kallmanglad, vit
som niggrernas fotsida klädnader
i julnumret av missionstidningen.

Mm, djuren fick sitt.
Hasten fick havre och de små sparvarna
dansade lyckligt polska kring präktiga kärvar.
Mänskorna var mer än nu generösa, naturliga,
gammaldags okommersialiserade
om jularna förr i tiden.

Och mor hade drivit fram
hyacinter som doftade
(var fanns alla halvvissna krukväxter
och t.ex. matrester och t.ex. smutskläder
sen strax före helgen
på jularna förr i tiden?)

Far läste bibeln.
(Folk var så religiösa på jularna förr i tiden.)

Och ogifta faster läste nån annan
stämningsmättad berättelse.
Om jularna förr: det lästes så många vackra
stämningsfulla små bitar.
Den t.ex. om ”En hel bulle”
Sagan om ”Den lilla flickan med
svavelstickorna”.

Sen smackade barnen tacksamt i sig
sin julgröt.
(Ackja! Det var pli på ungarna om jularna förr i
tiden.)
De visste vad som var rätt
och gjorde sin plikt
liksom de vuxna.

Fattiga fick sin skärv.

Det fanns ingen otäck världsnöd
och inga omöjliga idéer
om jämlikhet förr i tiden.

Referat fra

The Nordic Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

(NSCMID) 33. Annual Meeting

Rovaniemi, Finland – 15.09.-18.09.16

Av Marjut Anneli Sarjomaa

Den 33. nordiske mikrobiologi- og infeksjonsmedisinske kongressen ble organisert i en vakker og høstkledd Rovaniemi ved Polarsirkelen i Finland. Lappland universitet, som er Finlands nordligste, er lokalisert i byenkjernen.

Kongressenter i Lappiahallen

Nesten 90 % av bygninger i byen ble ødelagt under andre verdenskrig og arkitekturen er preget av det. Den meste kjente finske arkitekten Alvar Aalto har tegnet tre av byens viktige bygninger som Lappia Hallen hvor kongressen ble avholdt og i tillegg biblioteket og Rådhuset. Vi var 12 deltakere fra Norge og til sammen 300 deltakere fra Norden med 26 foredragsholdere. I følge ryktene var det 10 flere norske deltakere i år enn året før. Kongressen var velorganisert, faglig vellykket og sosial program hadde preg fra Lappland.

Her kommer referat fra kongressen med noen høydepunkter.

"Managing chronic hepatitis C in Finland: Towards equal access and equal cure"

Kaarlo Simojoki *fra A-Clinic Foundation Espoo, Finland.*

Han gikk gjennom dyster statistikk fra 5-års studie fra Finland: Blant stoffmisbrukere var første gangs narkotiske stoffer prøvd i 11–15 års alder i 55 % av tilfellene og første iv stoff var injisert før 16 års alder hos 23 % av misbrukerne. Alkohol ble utprøvd allerede i 13 års alder første gang. Finland skiller seg ut fra andre nordiske land med tidlig debutalder for narkotiske stoffer. Bare 16-19 % av stoffmisbrukere var

på opioidsubstitusjonsbehandling sammenlignet med Norge med 74 % og Sverige med 73 %.

WHO global hepatitt strategi: Eliminering av hepatitt B og C inntil 2030. HCV Stadium F0-F1 pasienter truer folkehelsen og behandle dem kan hindre smittespredningen. Stadium F2-F4 pasienter er sykdomsbyrden og behandle dem vil hindre morbiditet og mortalitet.

Tredimensjonal kunst av Risto Immonen - "Utmarsj"

Vaccines in the limelight

" Zoster vaccines "

*Professor **Timo Vesikari,** director of Vaccine Research Center in Tampere, Finland.*

Herpes zoster forekomst øker ved alder over 40 år. Postherpetisk nevralgi er den mest vanlige og plagsomme komplikasjonen ved alder over 60 år. De fryktede zosterkomplikasjoner er generalisert zoster, zoster oftalmicus, meningitt eller encefalitt. Antiviral behandling har begrenset effekt selv om det blir gitt innen 72 timer fra utslettdebut. Behandling kan forkorte varigheten av utslettet men hindrer ikke forekomsten av postherpetisk nevralgi. Varicella vaksinen ble utviklet i 1974 av en japansk virolog Takahashi. Levende, svekket Herpes zoster vaksine (Oka- stamme i Zostavax, Merck) har bare 18% effekt for å forebygge Herpes zoster hos de >80 år, 41 % hos de mellom 70 og 79 år og 64 % effekt hos de mellom 60 og 69 år i studier publisert i NEJM 2005. Ved økende alder er effekten av Zostavax avtagende, Herpes zoster forekomsten er økende og det er behov for en effektiv vaksine. I nordiske land anbefales det zostervaksine til befolkning over 50 år. Herpes zoster adjuvant subunit ikke- levende vaksine (HZ/su) som inneholder VZV antigen (glykoprotein E) viste i studie "Zoster Efficacy Study in adults 50 years of age or older" (ZOE-50) vaksineeffekt mot Herpes zoster på 97,2% i alle aldersgrupper. Over 24% av studiedeltakere var over 50 år. Man vet ikke helt den immunologiske forklaringen for effekten, men VZV spesifikke CD4- celler spiller en sentral rolle. I phase III trial "Zoster Efficacy Study in adults of 70 years of age or older" (ZOE-70) som ble publisert i nejm 15.09.16 var vaksineeffekten mot Herpes zoster og mot postherpetisk nevralgi 89,8%.

Vaksinen krever to i.m. Injeksjoner skjer med to måneders intervall og det finnes ingen refusjonsordning. En ny ikke-levende, adjuvant subunit vaksine Shingrix (GSK) kommer i 2017 for personer over 50 år. Det kommer videre studier om varigheten av vaksinebeskyttelsen og vaksinering av immunsupprimerte pasienter. Som bivirkning av adjuvansforbruk fryktet man

først narkolepsi, men det er ikke påvist. For å sitere professor Vesikari; "Alle gamle i den aldergsruppen vi snakker om her har narkolepsi av varierende grad".

Young invited scientists

Invasiv infections caused by Fusobacterium necrophorum and Lemierres syndrom: clinical spectrum, screening for underlying trombophilia and EBV

Infeksjonsspesialist ***Karin Holm,*** *Skåne University Hospital, Sverige.*

Lemierres syndrom ("the forgotten disease") er forårsaket av bakterien *Fusobacterium necrophorum* og involverer tonsillitt, jugularvenetrombophlebitt og septiske pulmonale embolier. I studier prøver Dr. Holm å finne ut hvorfor tromboser forekommer ved Lemierres syndrom. Er det et samspill av direkte invasjon av bakterien i blodårene med inflammasjon og trombedannelse, prokoagulantfaktorer på bakteriecelleveggen og koagulasjonsfaktorer hos verten?

Kontaktsystemet er en link mellom inflammasjon og koagulasjon. Kontaktsystemet initierer intrinsic pathway av koagulasjonssystemet og frigjør proinflammatorisk peptid bradykinin. Kontaktsystemet blir aktivert på overflaten av *F. necrophorum*. Plasminogen blir også aktivert på overflaten av *F. necrophorum* og er viktig for disseminasjon og invasjon av bakterien. Dr. Holm har også sceenet Lemierre pasientene for underliggende trombofili og samtidig forekommende EBV- infeksjon i Skåne 2000-2015. Tilsammen imponerende 65 pasienter med invasiv Fusobacterium infeksjon hvorav 33 pasienter utfylte kriterier for Lemierres syndrom.

Hun fant ut at underliggende trombofili var ikke overrepresentert i pasienter med Lemierres syndrom (Faktor V-Leiden mutasjon i 3/26 testede pasienter) og EBV infeksjon var sjelden forekommende (1/23 testede pasienter). *F. necrophorum* var den nest hyppigst forekommende bakterien i pharyngotonsillitt hos 15-25 åringer. Betydningen av dette er usikker.

Infection control

How to combat a large MRSA epidemic

Jaana Syrjänen*, Head of Infectious Disease Unit at Tampere University Hospital, Finland.*

Pirkanmaa er et fylke i Sør-Finland med en populasjon på 520 000 innbyggere. Fylket har

Kemijoki i Rovaniemi er den lengste elven i Finland (550 km)

nesten 200 sykehjem og fem sykehus. I 2001 hadde de et stort utbrudd av MRSA (FIN-16;spa type t067). Den nye epidemiske stammen spredde seg fort i flere institusjoner. MRSA forekomst var 14% i Pirkanmaa distrikt i 2009 mens den bare var 1% nasjonalt.

Dr Syrjänen med medarbeidere startet et omfattende prosjekt for å få MRSA forekomsten ned og epidemien under kontroll i 2009. Hun hadde som mål å redusereMRSA forekomsten med 50% hvert år. Positive MRSA prøver ble rapportert månedlig til smittevernpersonell og tre ganger årlig til sykehusdirektør. Det ble begynt med universal screening av alle pasienter som ble lagt inn på sykehus. Stillinger for helsepersonell ble økt med to lege- og to sykepleierstillinger. Gamle sykehusbygg ble renovert og flermansstuer ble ombygget til enerom. Infeksjonsspesialisten var tilgjengelig 7/24 på sykehus!

MRSA forekomsten gikk ned fra årlig 450 tilfeller til 200 tilfeller årlig (2011-2015). Samtidig gikk forbruk av desinfeksjonsmidler på sykehusene betydelig opp. De screener fortsatt alle pasienter som blir lagt in på sykehus, men planlegger å slutte med dette nå.

Antimicrobial stewardship in a Nordic setting-results and experiences from Skåne

Fredrik Resman, *infeksjonsspesialist, Skåne, Sweden.*

Dr. Resman startet sammen med fem infeksjonsspesialister en seks måneders periode med audits to ganger ukentlig på fire medisinske sengeposter med mange eldre pasienter ved Skåne University Hospital (SUS) i Malmö 2013. Ved audits gikk infeksjonslegen sammen med postlegen gjennom alle pasienter under antibiotikabehandling eller mistenkt infeksjon. Det ble gitt umiddelbar feedback. Tidsbruket var til sammen en time per 20 pasienter to ganger ukentlig og totalt åtte timer per uke for infeksjonsleger. Totalt antibiotikaforbruk gikk ned 28% (2300 dager med antibiotika) sammenlignet med like lang kontrollperiode i 2012. Det var ingen påvirkning av liggetid eller mortalitet. Reinleggelsesraten grunnet infeksjon gikk overraskende signifikant ned fra 7,2% i kontrollgruppen til 4,8% i intervensjonsgruppen.

Denne intervensjonen med audits er siden 2013 standard praksis ved SUS og er introdusert til andre sykehus i Sverige. I følge Dr. Resman sparer antibiotikastyringsprogrammer sannsynligvis lite penger på kort sikt, fordi det er nødvendig å investere penger på ressursbruk. Men: "The question in the long run is if we can afford not to use them". Arbeidet viser at det er mulig å få ned antibiotikaforbruket i land med lav forekomst av resistens og en allerede eksisterende rasjonell antibiotikapolitikk.

Det var mange andre interessante og lærerike foredrag. Som norske bidrag fikk vi høre Jan Kristian Damås i "Year in infectious diseases» og Ørjan Samuelsen med foredrag "Genotypic antimicrobial susceptibility testing-the use of whole genome sequencing». Vi kan forvente oss mye raskere og bedre diagnostikk på direkte prøver fra pasienter i framtiden!

Neste NSCMID blir arrangert 31.08.-03.09.17 i Torshavn på Færøyene!

ET GODT SITAT?

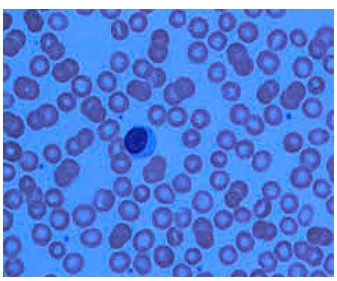
Kristian Gundersen er en skriveglad professor med sterke synspunkter, bl.a. når det gjelder alternativ medisin, og hans bok "Snåsakoden – en kunnskapsbasert guide til alternativ medisin" (Aschehoug 2013) anbefales. I Aftenposten 10. november, 2016, har han en kritisk artikkel om akupunktur og spør:

"Er det på tide å avskaffe en behandlingsform med omtrent samme effekt som når man blåser på et sår?"

- BM

Et kongressminne XII

Det var egentlig ingen kongress, men et antibiotikamøte i London omkring 1985 for norske infeksjonsmedisinere og mikrobiologer. Sammen med Stig S. Frøland hadde jeg utført en antibiotikautprøvning ved febril neutropeni, og resultatet skulle presenteres på møtet i London. Flotte ”overheads” (det var lenge før CD-ene og USB-stikkenes tid) med masse tall ble laget i Oslo og finpusset på flyturen til London, samtidig som vi ble enig om hvordan resultatene skulle presenteres, og hvilke konklusjoner undersøkelsen ga grunnlag for.



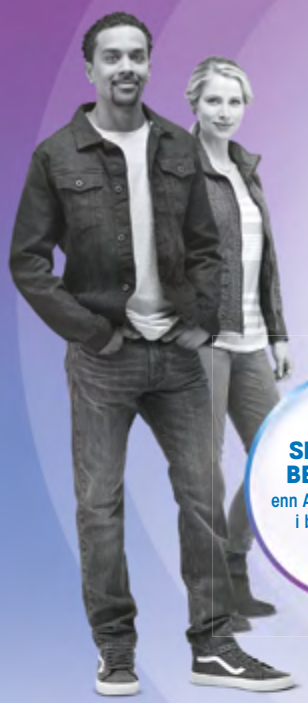
På hotellet fant vi dessverre fort ut at ”overheadene” ikke var i håndbagasjen, men var glemt igjen, sannsynligvis i lomma på stolryggen på setet foran en av oss på flyet. Den hovedansvarlige for møtet ble satt inn i problemet som var oppstått. Han var en handlingens navn og skulle ordne opp, da han anså vårt innlegg som det viktigste på møtet neste dag. Både flyselskapet som hadde brakt oss til London og renholdsavdelingen på Heathrow ble kontaktet med beskjed om at viktig vitenskapelig materiale var savnet og måtte gjenfinnes. En omfattende leteaksjon ble igangsatt utover kvelden, og vi fikk beskjed om at til og med søppelfyllinga på Heathrow ble gjennomsøkt. Men nei, våre ”overheads” var ikke å finne.

Hva skulle vi nå gjøre? Vi hadde ingen kopier eller kladd av ”overheadene”, og spørsmålet var nå om presentasjonen måtte strykes av programmet. Men vi, den gang bare lovende infeksjonsmedisinere, var flaue over det inntrufne og valgte å bruke natta til å lage nye ”overheads” med tall og øvrige data etter hukommelsen. Presentasjonen som Frøland stod for neste formiddag ble vellykket og tilnærmet lik den som var planlagt presentert. Konklusjonene, som vi var blitt enig om på flyet, var i alle fall identiske. - BM

CSF/ME privatpraksis opprettet i Oslo

Dette skiltet finner du ved døra til Haugsåsen 74 i Lommedalen i Bærum. Det er kollega Dag Storla som har forlatt en trygg overlegestilling i Oslo og åpnet privatpraksis i familiens hus. Dag har mange jern i ilden og dyrker mange interesser, og fant ut at forfatterskap og andre virksomheter var lettere å kombinere med praksis i eget hus enn overlegejobb over 20 km heimefra. Dessuten får han nå i stor grad konsentrere seg om CSF/ME-pasienter, som i flere år har vært hans spesialinteresse. Og denne interessen deler han ikke med mange andre leger.

Praksisen, som går bra, er basert på henvisninger fra og nært samarbeid med fastleger i Bærum og tilgrensende kommuner. - BM



BYGG BEHANDLINGEN MED

DOLUTEGRAVIR▼
SOM "CORE AGENT"[1]

INTEGRASEHEMMEREN SOM GIR

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

+

HØY BARRIERE FOR RESISTENS
0 resistens til dolutegravirbaserte regimer i studier i behandlingsnaive pasienter[2-5]

+

DOSERING UTEN BOOSTER
med få klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner[6]

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

Triumeq®▼
dolutegravir/abacavir/lamivudine

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

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

Les preparatomtale før forskrivning av preparatet.

References:

1. Llibre JM, Walmsley S, Gatell JM. Backbones versus core agents in initial ART regimens: one game, two players. *J Antimicrob. Chemother.* (2016) 71 (4): 856-861.
2. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J *et al.* Dolutegravir Plus Abacavir/lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 70(5): 515-519.
3. Molina JM, Bonaventura C, va Lunzen J *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. Lancet HIV 2015; 2: e127-36. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00027-2
4. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomized, double blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 927-35.
5. TRIUMEQ (dolutegravir, abacavir, lamivudin) Preparatomtale (21.09.2016) Kap 5.1.
6. Kandel CE, Walmsley S. Dolutegravir - a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. Drug Design, Development and Therapy. 2015:9 3547-3555. Kap 4.5.
7. TRIUMEQ (dolutegravir, abacavir, lamivudin) Preparatomtale (21.09.2016) Kap 4.1 og 4.4.

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

gsk | ViiV Healthcare

WORKING ON BEHALF OF ViiV HEALTHCARE IN HIV

TRIUMEQ is a registered trademark of the ViiV Healthcare group of companies.
©2016 ViiV Healthcare group of companies All rights reserved.

Date of preparation: December 2016. Zinc nr: NOR/TRIM/0009/16 (1)

Prescribing Information

▼ **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 innholdsstoffene. Samtidig administrering av dofetilid.

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

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

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

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Som en generell regel ved avgjørelse om bruk av antiretrovirale midler ved behandling av hiv-infeksjon hos gravide, og dermed reduksjon av risikoen for vertikal hiv-overføring til den nyfødte, bør det tas hensyn til både dyredata og klinisk erfaring hos gravide. Det foreligger ingen data på bruk av Triumeq hos gravide. Begrenset mengde data på bruk av dolutegravir hos gravide. Effekt ved graviditet hos mennesker er ukjent. En moderat mengde data på gravide som brukte abakavir og lamivudin i kombinasjon indikerer ingen misdannende toksisitet. Dolutegravir krysser placenta hos dyr. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mht. reproduksjonstoksisitet. Abakavir og lamivudin kan hemme cellulær DNA-replikasjon, og abakavir er vist karsinogent i dyremodeller. Klinisk relevans av disse funnene er ukjent. Triumeq skal kun brukes under graviditet dersom forventet fordel oppveier mulig risiko for fosteret. Hvis pasienter som er smittet med hepatitt B og samtidig behandles med lamivudin blir gravide, skal det tas hensyn til muligheten for tilbakefall av hepatitt ved seponering av lamivudin. Nukleosid- og nukleotidanaloger har *in vitro* og *in vivo* vist å forårsake mitokondriell skade i ulik grad. Mitokondriell dysfunksjon er sett hos hiv-negative spedbarn eksponert in utero og/eller post-natalt. Alle eksponerte barn bør følges opp klinisk og med laboratorieundersøkelser, og undersøkes grundig 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:* Ukjent om dolutegravir utskilles i morsmelk. Skilles ut i melk hos dyr, hos rotter i høyere konsentrasjon enn i blod. Lamivudin og abakavir utskilles i morsmelk. Ingen tilgjengelige data angående sikkerhet ved bruk av abakavir og lamivudin hos spedbarn yngre enn 3 måneder. For å unngå hiv-overføring anbefales det at hiv-infiserte mødre ikke under noen omstendighet ammer sine barn. *Fertilitet:* Ingen humane data. Dyrestudier indikerer ingen effekt på fertilitet.

Bivirkninger: For mange av bivirkningene er det uklart om de skyldes dolutegravir, abakavir, lamivudin, andre legemidler som tas samtidig eller den underliggende sykdommen. *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, diaré. Nevrologiske: Hodepine. Psykiske: Insomni. Øvrige: Utmattelse. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Oppkast, flatulens, smerter i øvre del av mage, magesmerter, abdominal distensjon, mageubehag, gastroøsofageal refluksykdom, 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. Psykiske: Selvmordstanker eller selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiatriske lidelser i anamnesen). Stoffskifte/ernæring: Hypertriglyseridemi, hyperglykemi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Gastrointestinale: Pankreatitt. Muskel-skjelettsystemet: Rabdomyolyse. Undersøkelser: Amylaseøkning. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Blod/lymfe: Erytroaplasi (PRCA). Hud: Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse. Nevrologiske: Perifer nevropati, parestesi. Stoffskifte/ernæring: Laktacidose. *Utvalgte bivirkninger:* Vær spesielt oppmerksom på følgende bivirkninger/parametre og se under Forsiktighetsregler hvordan disse skal håndteres: Overfølsomhetsreaksjoner, metabolske parametre, osteonekrose og immunt reaktiveringssyndrom. Økning i serumkreatinin forekom i løpet av 1. behandlingsuke og forble stabil i 96 uker. Ikke ansett å være klinisk relevant siden glomerulær filtrasjonshastighet ikke endres. *Symptomer på overfølsomhet for abakavir:* Nesten alle pasienter utvikler feber og/eller utslett (vanligvis makulopapuløst eller urticarialignende) som en del av syndromet. Andre symptomer omfatter kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte, munnsår, dyspné, hoste, sår hals, «akutt 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 side c, lamivudin J05A F05 side c og dolutegravir J05A X12 side c.

Pakninger og priser: 30 stk. (boks) 10140,10.

Sist endret: 04.03.2016

Infeksjonssykdommer i musikkens verden:

Wolfgang Amadeus Mozart (1756 – 1791)

- Musikkens lyseste skikkelse -

Av Bent von der Lippe

"Mozart er musikkens lyseste skikkelse, han er tusen sprudlende kilder, han er jubelen og den evige ungdom. I hans verden stråler eventyrets glitrende fargespill, og eventyrlig er hans karriere som vidunderbarn. Alle samtidige som fikk oppleve Mozart fyltes av den samme ærefrykt for dette vidunderlige geni, alle ble berørt av det mystiske i hans skaperevne, det var som himmelen aldri lukket seg bak ham" (fra Amalie Christie: Mennesket og musikken).

J.W. von Goethe opplevde å høre den 7-årige Mozart spille under en konsert i Frankfurt og karakteriserte ham som en av ganske få mennesker som var i besittelse av den guddommelige "daimon". Den modne ånds avklarede visdom levde hos ham side om side med barnets blå troskyldighet.

Kompositorisk virksomhet

I motsetning til mange komponister hører vi ikke om pinefulle dødperioder med redusert eller lammet arbeidskraft. Fra han er 5 år til han dør 35 år gammel, springer tonekilden like friskt og uopphørlig. Med hensyn til omfang, allsidighet og egenart er hans enorme produksjon (623 verk) avgjort enestående i musikkhistorien. For å nevne de viktigste: 15 operaer, 48 symfonier, 15 messer, 25 klaverkonserter, 17 klaversonater, 8 fiolinkonserter, 42 fiolinsonater foruten en rekke kammermusikkverker.

Man må dog ikke forledes til å tro at genier skaper i en slags drømmetilstand, og Mozart selv protesterte mot en slik oppfatning: *"Man tar feil når man tror at kunsten har falt meg så lett. Ingen har anvendt så megen flid på det kompositoriske studium som jeg. Det er ikke lett å finne en musikkens mester som jeg ikke har studert både* flittig og ofte". I årene 1762-79 er Mozart stadig på konsertreiser i Europa, overalt tiljublet og beundret. Møtet med Joh.Chr.Bach (yngste sønn av Joh. Seb. Bach) i London får betydning for hans formfølelse og en annen impuls gir pater Martini i Bologna. Stillingen som konsertmester og organist hos erkebiskopen i Salzburg forlater han 1781, han ønsker ikke lenger å spille kammertjenerens rolle. Dett er den selvbevisste og revolusjonære Mozart, fra nå av vil han være fri, uavhengig kunstner, til stor bestyrtelse for far Leopold, kolleger og venner. Han går nå en usikker økonomisk tid i møte.

Dokumenterte sykdomsbilder

En omfattende litteratur (herunder mange brev) beskriver, noen detaljert, Mozarts liv og sykdommer. I 1762 under en reise til Wien beskrives et sykdomsbilde mest forenlig med erythema nodosum. Gjentatte febrile episoder med tonsillitt og to febrile episoder med til dels invalidiserende smerter og hevelser i føtter og knær er skriftlig dokumentert. Flere andre sykdomsbilder med febrilia er mangelfullt beskrevet i ungdomsårene. I 1772 skriver søsteren Nannerl at han sannsynligvis har hatt kopper, og kopparret ansikt angis senere av en biograf.

Mozarts legemshøyde angis til ca. 150 cm, og skjelettdeformiteter antas å ha vært forårsaket av rakitt.

Høsten 1784, 2 år etter ekteskapsinngåelse med Constanze blir Mozart igjen alvorlig syk og diagnosen giktfeber blir antydet. Våren 1785 nyter han stor anseelse i Wien og er tydeligvis igjen ved god helbred, og under kvartettspill med Joseph Haydn (som Mozart beundret meget) skal denne ha sagt til pappa Leopold Mozart: ”Deres sønn er den største komponist som jeg ved person og navn kjenner!” Mozarts opera ”Don Giovanni” uroppføres i Prag 1787, men blir ingen suksess (denne anses i dag som hans kanskje mest geniale verk!) og 1788 er han nærmest finansielt ruinert. I oktober 1790 overværer han en prøve for operaen ”Figaros bryllup” i Mannheim, og beskrives *”..... tynn, liten, blek med fremstående øyne og stor nese”*. Men det er lite trolig at Mozart, som foretok en rekke lange reiser fra 1789 til høsten 1790 kunne ha gjennomført disse dersom han hadde vært preget av alvorlig, kronisk sykdom. I sitt dødsår 1791 har han en lang fruktbar periode og komponerer en rekke større verk, blant annet operaen ”Tryllefløyten”. Men allerede under sommermånedene 1791 føler han seg uvel, angir sterke flankesmerter og har en snikende følelse av at noen vil forgifte ham.

I juni 1791 blir han oppsøkt av ”en grå eminense” som gir ham i oppdrag å komponere en dødsmesse. Under et opphold i Prag august 1791 er han preget av sykdom og blir stadig medisinert.I september dette året skriver han til en venn i Triest: ”*Jeg er i begrep av å dø. Mitt hode er svakt, jeg er ukonsentrert, bildet av den ukjente* (dvs ”den grå eminense”) *vil ikke forsvinne fra mine øyne. Livet var så skjønt, min løpebane begynte under så gunstige fortegn; men ingen kan forandre sin skjebne. Jeg fullfører min gravsang* (dvs requiem), *jeg vil ikke la den forbli uavsluttet.”*

I oktober 1791 angir han ryggsmerter, matthet, depresjon, episoder av bevissthetstap og ekstrem irritabilitet. Men han overværer en forestilling med ”Tryllefløyten” 13. oktober og reiser med sin sønn Karl til Baden for å hente hjem sin hustru til Wien. Fra november beordrer hans lege dr. Closset fullstendig ro og arbeidsforbud. Fra 20 november er Mozart konstant sengeliggende, hender og føtter er hovnet opp, etter hvert oppstår også et betydelig truncus-ødem (”una gonfiezza generale” som sønnen Karl uttrykker det), terminalt oppstår så brekninger og døden konstateres 05.12. På dødsattesten (som ikke er underskrevet av lege men av en såkalt likbeskuer) står diagnosen ”hitziges Frieselfieber”. Obduksjon blir ikke foretatt. Denne diagnose ble den gang anvendt for mange uspesifiserte sykdommer med feber, uspesifikke symptomer og utslett. Hos Mozart ble utslett ikke rapportert.

Konkret ble følgende symptomer registrert i forbindelse med hans død: Bevegelsesinnskrenkning, ødemer, feber, brekninger og bevissthetstap. Å stille noen

MOZART

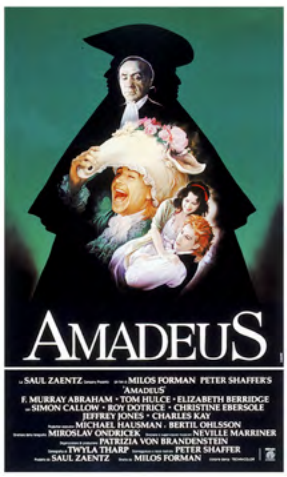
Død i December..... til applaus
av trætte hjærters tunge slag:
en åpen dør som slår og slår
i vinterstormens hvite drag.

Hvitere enn! den evige vår
- stormende lys- om en glemt grav;
Det skjønne under: forårsflor
tidløst som tårens liv i rav-
suser i græsset over din grav.

Du alt beåndende!- Varm jord….
lindeløv lysende….. vild sødme
av vild viol….. dæmringens spor
av morgenskimrende skjær rødme
linnt over duggens kjølige flor,
alt gror av hint unders vårhvite
spor i Decembers frosne jord.

Død i December…. hvor din seir:
Det trætte hjærtes siste slag,
vendes i vinterstormens hvite
jag, om til dødens tapte slag.

CLAES GILL
(fra ”Ord i jærn”, 1942)



spesifikk diagnose på grunnlag av disse høyst uspesifikke symptomer, er selvsagt umulig. En uke etter Mozarts død dukket det opp en artikkel i Musikalisches Wochenblatt med insinuasjonen: *"Fordi hans legeme etter døden hovnet opp, antok man til og med at han ble forgiftet"*. Således ble blant annet hans rival, keiserlig hoff-kapellmester Antonio Salieri mistenkt.

1830 skrev Alexander Puschkin sitt drama "Mozart og Salieri" og i 1979 Peter Shaffer teaterstykket "Amadeus" som av Milos Forman 1984 ble til filmen av samme navn. Calomel, en kvikksølvforbindelse gitt peroralt blandet i annet drikke som avføringsmiddel var utbredt på Mozarts tid. Det ble gitt både til barn og voksne og også som kur mot syfilis. Akutt forgiftning kan føre til utslett, brekninger, ødem og gi letal utgang. At Mozart inntok Calomel er derimot ikke dokumentert, hverken i hans egne brev eller i annen dokumentasjon.

MOZART

Og når skal dette maskespill ta slutt?
- en pantomimisk skyggelek som denne
i spinkle trinn på marmor, og kan hende
et matt da capo i et sent minutt…

Og når skal lysets rest, tiloversblitt
i vinterettermiddagen, forsvinne?
Når rødmer et desembergry på kinnet
i seier ved en sykdomsblek fallitt?

Si, når? Ja nå: By opp til menuett
- den siste dans i stiliserte trinn
til toner fra en sorgmild klarinett -
by døden opp til dans! Musikken din
vil evig stå der som en hvit oktav
-som tunge liljer på en massegrav.

EIRIK LODÈN
(Preludium.
Dikt og gjendiktninger, 1993)

Mozarts tidlige død: plausible medisinske konklusjoner

Mange diagnoser er dukket opp som forklaring på hans tidlige død; for å nevne de viktigste: revmatisk feber, kronisk kvikksølvforgiftning, hjertesvikt, kronisk nyresykdom, tuberkulose, syfilis. Kvikksølvforgiftning (merkurialisme) er doseavhengig og kan føre til et toksisk sykdomsbilde ("Erethismus mercurialis") med symptomer som beskrevet hos Mozart, irreversibel nyresvikt er også beskrevet.

Flere autoriteter fremhever kvikksølvforgiftning som den mest plausible forklaring på Mozarts sykdomsbilde de siste måneder av hans liv. Mozart selv trodde han ble forgiftet, også flere av hans venner og nærmeste var av denne mening (men ikke sønnen Wolfgang Franz Xaver). 1823 foretar Antonio Salieri (1750-1825) et selvmordsforsøk ved å skjære halsen over, men forsøket mislykkes, han tvangsinnlegges i en psykiatrisk anstalt og blir erklært sinnsyk. Salieri`s tilstand bedres ikke og kapellmester Schindler skriver: *"Salieri fantaserer stadig og hevder han er skyldig i Mozarts død og at han har forgiftet ham"*. Videre skal en av Mozarts elever ha referert til et skriftemål fra Salieri nedtegnet i et av Wien`s kirkearkiv, der han tilstår forgiftningen, men detaljer mangler.

Hjertesvikt som årsak til de siste måneders symptomatologi er usannsynlig, fordi Mozart kort tid før sin død (18.nov. 1791) offentlig dirigerer en lang kantate (Frimurerkantate KV 623) uten påviselig åndenød, og dagen før døden inntreffer synger han selv altstemmen til sitt requiem!

Min konklusjon: Progredierende nyresvikt med uttalt nefrotisk syndrom og terminal bakteriell septikemi synes å være den mest sannsynlige dødsårsak.

Hold av datoene!

Vårmøtet for NFIM og NFMM

30. mai – 1. juni 2017 er NFIM arrangør for Vårmøtet som vil finne sted på Quality Hotel & Resort litt utenfor Sarpsborg by, med det nye Kalnes-sykehuset som nærmeste nabo. Hotellet ligger rett ved E6, med gode P-muligheter 50 min med bil og én time med buss fra Oslo, og drøye to timer med Flybuss og TINE-ekspress fra Gardermoen.

Møtet er lagt til onsdag og torsdag (med tirsdag kveld for "early birds") på grunn av den påfølgende pinsehelgen. Fra et program under utarbeidelse sakses: utfordringer i behandling av hiv-pasienten med organsvikt, den transplantere pasienten med hiv og/eller hepatitt, atypiske luftveisinfeksjoner, tidlig diagnose og behandling av sepsis samt erfaringer fra statlige tilsyn med dette, *Clostridium difficile* infeksjoner, kliniske infeksjonsregister og kvalitetskontroll, unge forskere og deres arbeider, interaktive kasuistikker, ærespris, god mat og hyggelig samvær. Med Mer.

Følg med på NFIM nettsider og i E-postkassen din for lenke til påmelding!

Hilsen Kurskomiteen ved Sykehuset Østfold

SØK STIPEND I GOD TID!

Fra **" Statutter for stipend og priser"** sakses noen sentrale opplysninger (se også NFIM nettsted):

Alle søknader med eventuelle vedlegg sendes inn til leder av Stipendkomiteen (Ingeborg Aaberge, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo (ingeborg.aaberge@fhi.no) innen søknadsfristen 15. april, fortrinnsvis i elektronisk format. Curriculum vitae, prosjektbeskrivelse, framdriftsplan, metodebeskrivelse og finansieringsplan vedlegges der det er relevant.

Vårmøtestipend for leger i utdanningsstillinger
Leger i utdanningsstilling som er hovedmedlemmer av NFIM eller NFMM, kan tildeles inntil kr 5 000 som reisestøtte for deltagelse på Vårmøtet fra respektive foreninger.

NFIMs reise- og hospiteringsstipend (og et likelydende for NFMM)
Stipendet kan tildeles hovedmedlemmer av NFIM/NFMM. Stipendet tildeles ut fra følgende statutter: Spesialister og leger i spesialisering kan tildeles inntil kr 25 000 for å dekke utgifter til reise og opphold ved hospitering i faglig relevante forskningsinstitusjoner, organisasjoner eller fagmiljøer. Stipendet kan ikke anvendes i forbindelse med alminnelig deltakelse på faglige møter og kongresser.

Legeforeningens ærespris for infeksjonsmedisin og medisinsk mikrobiologi tildeles en norsk infeksjonsmedisiner (i 2017, red. anm) som gjennom forskning eller praktisk arbeid gjør en betydelig innsats for kartlegging, forebygging, diagnostikk og / eller behandling av infeksjonssykdommer i Norge eller i utlandet. Begrunnede forslag sendes til leder av stipendkomiteen innen 15. april 2017.

Våre infeksjonsavdelinger

pest-POSTEN presenterer i hvert nummer våre små og store infeksjonsavdelinger og seksjoner, alle med sitt særpreg men med en fellesnevner som er dyktig og engasjert personell. Turen er kommet til de private sykehusene før vi avslutter denne serien i Oslo-gryta med OUS. Men først denne presentasjonen av OUS' lillebror og nabo Diakonhjemmet, som - i alle fall sett utenfra - har beholdt alle lokalsykehusets fortrinn, har en faglig svært solid stab, og for en stor del har gått fri fra omorganiseringer som ellers har preget hovedstaden gjennom en del år.

Diakonhjemmet er et akuttsykehus og lokalsykehus for de drøyt 135 000 innbyggerne i bydelene Vestre Aker, Frogner og Ullern. I tillegg har vi ansvar for alderspsykiatri og pasienter med hofte- og lårhalsbrudd i ytterligere fem bydeler - til sammen 330 000 innbyggere. I tillegg avhjelper sykehuset fra 2014 Akershus universitetssykehus ved å ta i mot medisinske og kirurgiske pasienter fra bydelene Alna, Grorud og Stovner innen sykehusets akuttfunksjoner.

Medisinsk avdeling hadde 8 900 innleggelser og 15 000 polikliniske konsultasjoner i 2015. Vi har fire medisinske avdelinger (hjerte/lunge, geriatri, generell indremedisin/ diabetes og en post (4 Nord) som deles mellom infeksjonsmedisin, hematologi og gastromedisin.

Diakonhjemmet Sykehus er et ideelt non-profit aksjeselskap, heleid av Diakonhjemmet, en stiftelse innen Den norske kirke. Sykehuset har driftsavtale med det regionale helseforetaket Helse Sør-Øst RHF.

Vår administrerende direktør ved Diakonhjemmet Sykehus er **Anders Mohn Frafjord**.

Sykehuset tilbyr spesialisthelsetjenester innen indremedisin, kirurgi, revmatologi/revmakirurgi og psykiatri.

Vi har regionsykehusansvar for Helse Sør-Øst innen revmatologi og revmakirurgi, og tilbyr elektiv behandling for pasienter fra hele landet innen våre behandlingsområder.

To nasjonale tjenester er tilknyttet Revmatologisk avdeling ved Diakonhjemmet Sykehus: Nasjonal kompetansetjeneste for revmatologisk rehabilitering (NKRR) og Nasjonal behandlingstjeneste for revmatologisk rehabilitering (NBRR). NBRR er akkreditert av CARF (Commission on Accreditation of Rehabilitation Facilities).

Sykehuset driver også utstrakt poliklinisk virksomhet på flere områder.

Senter for Psykofarmakologi (SFP) er et kompetansesenter i klinisk psykofarmakologi og den eneste spesialavdelingen i landet som har dette som hovedansvarsområde. Der tilbys analyser innen klinisk kjemi og psykofarmakologi. SFP er akkreditert av NA (Norsk Akkreditering).

Sykehuset satser mye på forskning og har professorater i revmatologi og andre fagområder. Diakonhjemmet Sykehus har de siste årene vært det sykehuset i landet som forsker mest når man unntar universitetssykehusene.

Antibiotikateamet (A-teamet, bildet under) er nyoppnevnt av direktøren, og består av en gruppe tverrfaglig sammensatte med kompetanse innen infeksjonsmedisin, smittevern, sykepleie, farmasi og forbedringsarbeid. De har funksjonstid frem til 2020.

A-teamets oppgave er å utarbeide og revidere forslag til praktisk tiltaksplan for sykehuset, bidra til kompetanseheving innen området.

Sykehusets antibiotikateam: Fra ve: Sykehusfarmasøyt Kirsten Viktil, overlege/smittevernlege og infeksjonsmedisiner Knut Spæren, rådgiver Silje Moe, infeksjonsmedisiner overlege Aira Bucher, sykepleier Marit Bjølverud og smittevernrådgiver Tori Tollefsen.

Overvåking av lokal antibiotikabruk og resistensforhold, gi tilbakemeldinger om dette til de ansvarlige er og viktig. Dette koordinere arbeidet har mål om å redusere antibiotikabruken ved sykehuset.

Alle enheter og poster har egne smittevern-kontakter, som har regelmessige møter med smittevernrådgiver **Tori Tollefsen**. Her er også våre 8 fagsykepleiere med fra medisin.

Laboratoriet har egen inkubator for blodkulturer, det kjøres PCR på MRSA og VRE, og det er et stort utvalg av mikrobiologiske hurtigtester tilgjengelig der. To av bioingeniørene har fagkompetanse innen mikrobiologisk arbeid. Vi har ellers et nært samarbeid med mikrobiologen på Ullevål, og får elektroniske prøvesvar derfra og har hyppig undervisning fra deres leger.

Avdeling 4 Nord har 24 senger og 4 isolater med sluser. Den deles mellom infeksjonspasienter, hematologiske og gastromedisinske pasienter. **Knut H. Spæren** er fast infeksjonsmedisiner der med 20% smittevernlegestilling. Poliklinikk en halv dag i uken og fast tilsyn på intensiv hører med til arbeidet. **Aira Bucher** er tidligere avdelingssjef, og er nå ansatt sominfeksjonsmedisinsk rådgiver. Hun gjør faste tilsyn på kirurgiske, revmatologiske og enkelte medisinske poster, leder arbeidet med sepsislinjen, og er leder av A-teamet/legemiddelkomiteen, etc. Vi har fire LIS som er særlig interesserte i infeksjonsmedisin. I nær fremtid vil det nok bli behov for ytterligere en infeksjonsmedisiner her mtp nye utfordringer og oppfølging av vårt økende ansvarsområde. **Jan Sander** døde i september og var ansatt i Medisinsk avdeling fra oktober 198 til april 2001, først som avdelingsoverlege og siden som avdelingssjef.

Han ble avdelingssjef da **Dagfinn Gedde Dahl** ble sjeflege, i 1991. Jan Sander var også sykehusets smittevernlege det meste av den tiden, og var tidlig i gang med dagens antibiotikaprevalens. Han er dypt savnet av ansatte og pasienter.

VRE Van A faecium ST117 utbruddet ble oppdaget i en urinprøve 5. april i år på enhet 4 Nord medisin. Etter positive VRE-prøver på 19 pasienter frem til 18. juni, anses nå VRE-utbruddet som avsluttet.

De påfølgende 18 positive ved screeninger var bærere, og spredningen var særlig rask grunnet et norovirusutbrudd samtidig. Ved infeksjon av VRE kan bakterien gi en økt dødelighet på 25 % (tilskrivbar mortalitet), så utbruddet ble tatt svært alvorlig. - Sykehuset har aldri hatt VRE-utbrudd før og var derfor uforberedt. Screening, isolasjon av smittede, renhold og basalt smittevern var nøkkelord i vår håndtering. En H2O2 aerosol-robot ble brukt hyppig, og benyttes fortsatt. Det ble gjort en formidabel innsats innad i

sykehuset, med god hjelp fra utbruddsgruppen på FHI, og andre eksperter i regionen. Arbeidet har gitt smittevern et faglig løft, og og det er nå bedre implementert i det kliniske arbeidet. Infeksjonskontrollprogrammet er blitt løftet, og det er økt fokus og ressurser på både horisontalt og vertikalt smittevern. Basalt smittevern, renhold, screening, generell kunnskap er bedret. Det er innført PCR hurtigtest på VRE, hydrogenperoksyd-robot og nytt renholdsmiddel (LifeClean). Eksempelvis har alle WC har nå nye kleskroker og smittetastaturer er innført i mange avdelinger. Helseur er innført som erstatning for egne klokker, og smykker er forbudt.

Våre nye slagord er: Smykkefritt er Smittefritt. Smalt er Smart!

---***---

Smittedikt

- Uff ESBL,
  gikk på en smell...
  Unngå MRSA,
  hva var det de sa ☹
  Ingen VRE,
  bare fred!

  Så hva må nå gjøres?
  Jo alle må høres
  Smittekjeden gjelder
  Ingen nye feller..!

  Hender er gull
  Uten no tull
  Smykker må vekk
  Ned i en sekk

  Alkoholen gjør susen
  Selv over musen
  Kontaktpunkt ej gjemmes
  Renhold ej glemmes

  Cefalosporiner -
  vi skriner
  Penicillin om vi må
  Effekt må bestå!

Svar på fotogåten i *pest*-POSTEN nr. 3, 2016

Bildet er fra Undredal kirke ved Aurlandsfjorden. I Undredal hadde ikke leprapasienter adgang til kirka, men kunne bivåne de kirkelige handlinger og kirkelyden utenfra gjennom en åpning i kirkeveggen.

I dag er åpningen tettet igjen. Om det var presten eller andre som etter hvert tok til vettet, vet jeg ikke. Kanskje var det ingen som ble mer vettuge, men kanskje ble hullet spikret igjen da det ikke lenger var leprapasienter i Undredal?

- BM

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 !