pest-POSTEN

Nr. 3 & 4, 2010 - 16. årgang

MEDLEMSBLAD FOR
NORSK FORENING FOR INFEKSJONSMEDISIN

Beklager sent ”julenummer”,
som skyldes en inkurie ved
trykkeriet....

GODT NYTT ÅR, alle!

REDAKSJONEN

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

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

- Redaksjonssekretær :
Jon Birger Haug
Medisinsk klinikk,
Oslo universitetssykehus Aker
jobhaug@online.no

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

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

Ansvarlig diktspalten -
Bjørn Myrvang
Infeksjonsmedisinsk avdeling,
Oslo universitetssykehusUllevål
bjmy@uus.no

INNHOLD

Redaksjonelt s. 4

Doktorgrad Kristine Mørch s. 6

Diktspalten s. 9

Proteasehemmerene kommer! s. 13

Avisens død? s. 15

Flere spreke 70-åringer s. 16

Leiarens hjørne s. 18

Infeksjonsforum Vest-Norge s. 20

MRSA - gjør vi vondt verre? s. 25

Res-Rus 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: **Arild Mæland,**
Infeksjonsmedisinsk avd.,
OUS Ullevål,
0407 Oslo

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

ISSN: 080 - 2510

Forsiden: Micco Spadaro,
La peste di Napoli nel 1656

REDAKSJONELT

*pest-*KARITA, *Karita-*POSTEN

Siden i sommer har vi ofte hørt dette; det er slutt på kongressreiser, det blir forbudt å reise på ICAAC eller ECCMID eller EASL. Vi hadde problemer med å lokalisere fokus for denne infeksiøse bekymring. Men nå har vi det: Karita har skrevet brev.

Karita Bekkemellem har et liv etter Jens, hun er blitt direktør for Legemiddelindustrien, en sammensluttende fellesorganisasjon for våre legemiddelprodusenter. Det vil være kjent for de fleste av oss at samvirke mellom norske leger og våre legemiddelprodusenter har en lang historie med mye usaklig samrøre for å si det mildt; de senere år har det skjedd en innskrenkning i, etter vår mening, riktig retning. Norske almenpraktikere kan ikke lenger reise på heisa-tur til Acapulco med en reiseleder med kredittkort fra legemiddelindustrien. p-P har tidligere påpekt sykehus-administrasjonenes ynkelig bidrag til denne tilstramning; de vil gjerne fortsatt at industrien betaler kongressreiser, men de vil ha invitasjonen til direktøren.

Karita's brev stammer fra en forsommerdag i juni og er stilet til de regionale helseforetak og til legeforeningen. Hun skriver at legemiddelindustrien – LMI - på sitt årsmøte i 2011 vil behandle et forslag fra styret i LMI om å slutte på finansiere reiser for leger og annet helsepersonell til utenlandske kongresser. Og kjenner vi Karita rett, vil dette forslaget blir vedtatt.

Foto: Aftenposten

Hva blir konsekvensen av dette? For det første, for norske leger blir ingenting mer forbudt enn det var før. Brevet er først og fremst en beskjed til norske sykehus om at nå må de betale selv. De må betale for den ekspertise og fagkunnskap de mener de leverer til sine pasienter. Slik sett passer brevet godt inn i den merkantilisering som vi alle omfattes av. Men våre direktører har fått uendelig mye gratis gjennom flere tiår; de legene som leverer den vare som sykehusene nå "selger" til sine pasienter, nemlig kunnskap, har opprettholdt og oppdatert sine kunnskaper gjennom romslige subsidieringer fra legemiddelindustrien.

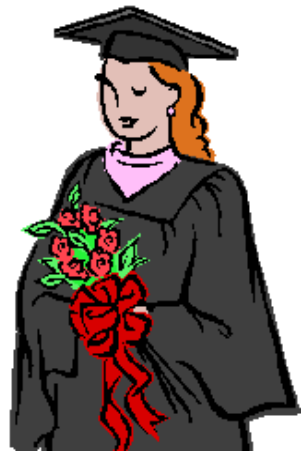
Våre mange perspektivløse direktører vil nok si noe sånt som at du kan holde deg oppdatert og videreutdanne deg på andre måter; du kan lese tidskrift og du kan følge med på internett. Til det er å si at mange av våre pasienter allerede forleser seg på internett uten at de blir så mye visere av det. Vår arbeidsdag blir stadig blir mer heseblesende og synkopert, det å reise på en faglig konferansse hvor callingen ikke når deg og du kan få lov å tenke på det faget du driver med, og diskutere med kolleger det du har lært i løpet av konferansedagen, er faktisk blitt enda mer viktig enn det var. Enkelte vil nok si at de klarer seg uten å reise så mye på konferanser, men vil du egentlig jobbe i et fagmiljø hvor ingen av dine kolleger noensinne reiser på konferanser? Mange som reiser, beretter også for sine kolleger om hva de har opplevd i det store utland, du kan bla noen sider idet bladet du holder i hendene og se eksempel på dette.

Norsk sykehusmedisin kan nok klare seg et år eller to uten at deres spesialister reiser på American Heart eller DDW eller hva de heter alle disse store. Men etter hvert vil nok norsk sykehusmedisin bli B-medisin og seg-selv-nok-medisin om vi ikke opprettolder vår kontakt med kolleger i andre land. Et aspekt av problemet er et generelt problem innen norsk politikk og forvaltning; når konsekvensen av vedtak blir klart for oss alle, er de som fattet vedtaket pensjonert eller flyttet til andre posisjoner og intet ansvar eksisterer.

Så vi synes Karita's brev setter saken på plass. Det er våre arbeidsgiveres oppgave å sørge for at vi kan det vi driver med. Dette er også nedfelt i lovverket, der står det at arbeidsgiver har å "legge forholdene til rette" for faglig oppdatering og utvikling. I dagens merkantile sykehusvesen betyr det at sykehusene har å betale det det koster å ha sine leger rimelig oppdatert.

Det er et annet aspekt ved Karita's brev som nå nevnes. Hvis legemiddeleindustrien i årene som kommer bruker mindre penger på å sponse leger til internasjonale uavhengige konferanser, betyr det at de får mer penger til å bruke på sine egne arrangementer. Så vi vil få flere invitasjoner til "stand alone" møter hvor legemiddelprodusentene holder møter hvor de har hele regien fra ankomst til avreise. Vi får altså en politisk dreining som våre direktører i utgangspunktet vil si de er imot. Men hvis de ikke vil betale for deltagelse på frittstående konferanser, er industriens egne møter alternativet. Hva sier vår helseminister og helseforetakskoryfeer til det?

Doktorgrad



Kristine Mørch disputerer fredag 21. mai 2010 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen med en avhandling om Giardiainfeksjon med tittelen "Giardiasis - with emphasis on treatment and post-infectious manifestations".

Oppgitt emne var "Intestinal protozoans as a global public health problem".

Veileder: Professor Nina Langeland IFI

Biveileder: Professor Guri Rørtveit ISF

Giardia er en parasitt som gir infeksjon i tynntarmen hos mennesker og dyr, og er en vanlig årsak til diarè i land med vanskelig tilgang til rent vann og mangelfulle sanitære forhold. I vestlige land forårsaker parasitten jevnlig utbrudd på grunn av at den utenfor kroppen har evnen til å omdanne seg til hardføre cyster som kan overleve lenge i omgivelsene. I 2004 opplevde Bergen landets første utbrudd av giardiasis, da mer enn 5000 innbyggere ble smittet på grunn av forurensning av byens drikkevannskilde.

I avhandlingen beskrives resultatene av behandling av pasienter henvist til spesialist med kronisk infeksjon, der genetiske analyser av parasittene kunne tyde på at de tilhørte en mer motstandsdyktig type Giardia. Det ble ikke funnet holdepunkt for at pasienter som hadde gjennomgått behandling og ikke lenger hadde parasitten i avføringen, men som fortsatt hadde mageplager, hadde en kronisk infeksjon.

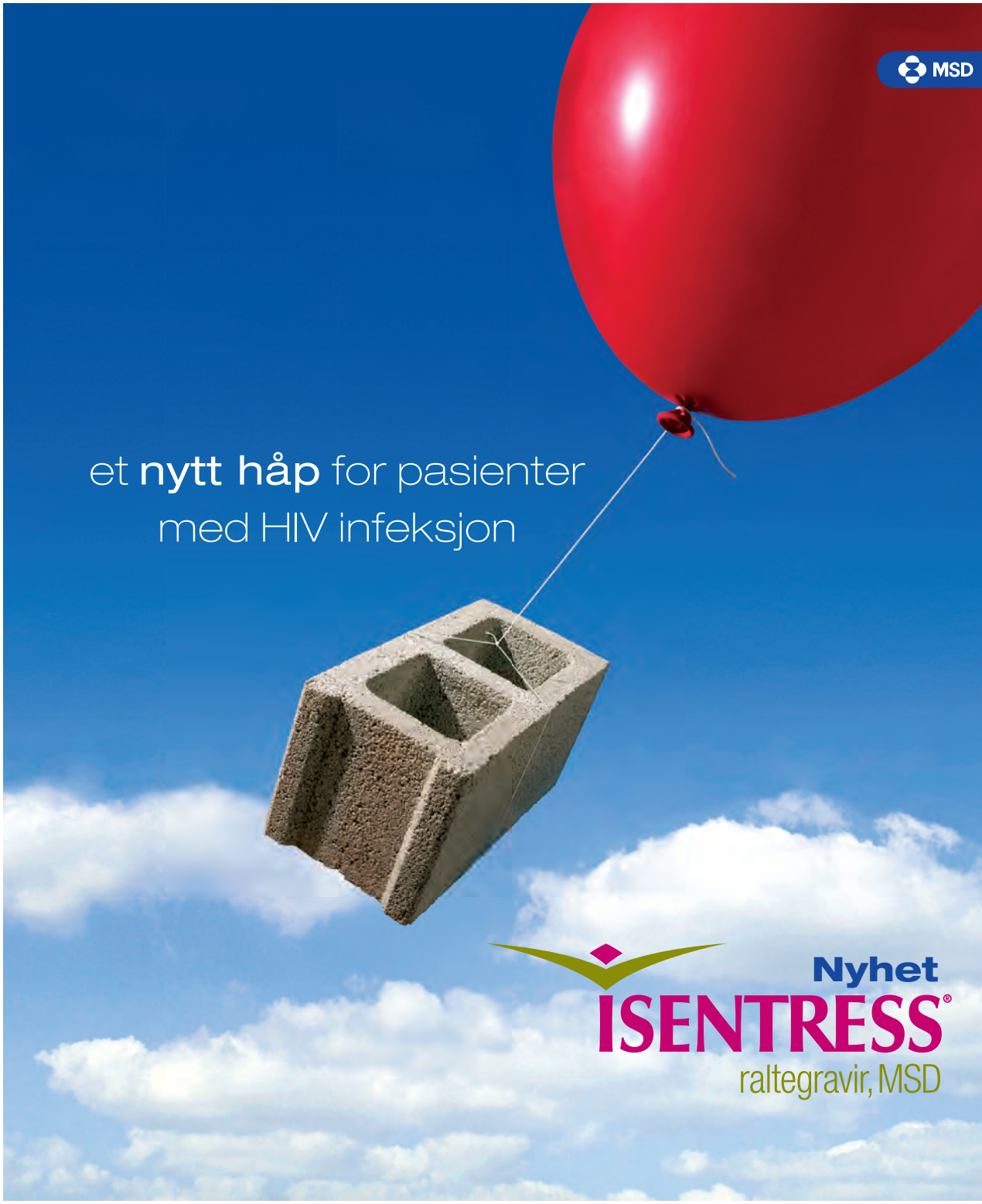
Det ble også undersøkt om Giardiainfeksjon kunne føre til langvarig tretthet og mageplager, ved et spørreskjema to år etter utbruddet. Så mange som 1017 av totalt 1262 personer svarte på spørreskjemaet, og av disse rapporterte 41 % tretthet og 38 % mageplager to år etter at de var kvitt parasitten. Opplysninger fra spørreskjemaet om blant annet sykmelding, tapt studieprogresjon og antall tablettkurer som ble gitt for Giardiainfeksjonen ble analysert som indisier på langvarig eller alvorlig infeksjon. En sammenheng mellom disse faktorene og senere langvarig tretthet og mageplager ble funnet.

Resultatene av studien kan ha praktisk nytte for klinikere som kan finne anbefalinger om valg av medikamenter for behandlingsresistent Giardiainfeksjon. Videre kan oppmerksomhet rundt mulige negative følger av langvarig infeksjon føre til ytterligere fokus på tidlig påvisning av fremtidige Giardiautbrudd.

Personalia:

Kristine Mørch er født og oppvokst i Tvedestrand. Hun avla medisinsk embetseksamen i Trondheim i 1990, og arbeider nå som leder ved Nasjonalt Kompetansesenter for Tropesykdommer, og som overlege ved Infeksjonsseksjonen, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus.

*****



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

Før forskrivning av ISENTRESS®, vennligst se preparatomtalen.

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

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

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

c Isentress «MSD»

Antiviralt middel. *ATC-nr.: J05AX08*

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

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

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

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet overfor ett eller flere av innholdsstoffene.

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

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

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

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

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

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

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

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

Sist endret: 25. februar 2008

Refusjon: § 4 Legemidler ved allmennfarlige smittsomme sykdommer.

DIKTSPALTEN

Jens Bjørneboe

(1920 - 1976)

Når Jens Bjørneboe har vært hyppig omtalt media i høst, er det ikke fordi det er 90 år siden hans fødsel, men fordi mange har ment at andre bind av Tore Rems biografi om forfatteren har vært verd positiv omtale. Biografien anbefales for alle som måte være interessert i forfatterens omskiftelige liv og forfatterskap.

Vi forbinder helst Bjørneboes diktergjerning med romaner og skuespill, som innholdsmessig avspeiler at hans engasjement spente vidt. For infeksjonsmedisinere bør hans skuespill om Ignaz Semmelweis være av særlig interesse. Mange vil nok holde trilogien ”Bestialitetens historie” som hans hovedverk. Den dårligste og kjedeligste var uten tvil boka ”Uten en tråd”, som ble skrevet i hastverk i pengenød, og fikk utilsiktet gratisreklame av stadsadvokat Dorenfeldt, som førte an i en showpreget rettssak.

At Bjørneboe skrev mange dikt er antakelig ikke så godt kjent. Men på 1950-tallet ga han ga ut tre lyrikksamlinger. Seinere publiserte han mange dikt i aviser og tidsskrifter, og de satiriske syngespill han skrev på 1960-tallet, inneholder også lyriske tekster. Så det er mangt å velge i når lyrikeren Bjørneboe skal presenteres.

Bjørneboe hadde sans for personer som trosset det etablerte samfunn. Hans prinsipielle sympati for opprørere, tapere og utstøtte kommer til uttrykk i hyllesten til den irske republikaneren og dramatikeren Brendan Behan, - i diktet ”Ved Brendan Behans båre”.

Brendan Behan var IRA-mann som levde et hardt liv og døde alkoholisert bare 41 år gammel.

Det andre diktet som er valgt, viser Bjørnneboes trang til ironi og satire. Det forfatteren vil si med diktet er at vi må ta våre egne valg og stå for det vi mener. Diktet tilegnes *pest*-POSTENs unge lesere.

VED BRENDAN BEHANS BÅRE

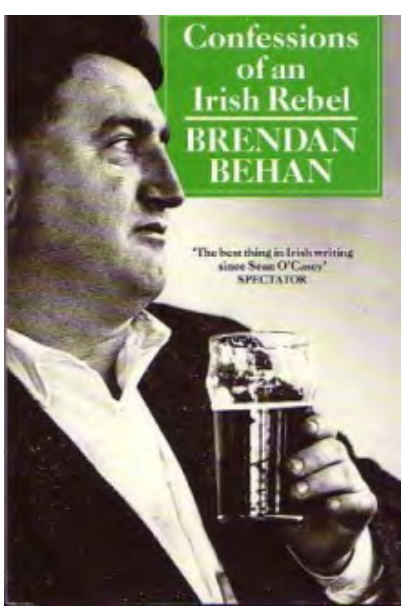
En blåveisduft av Irlands vår
Av blomsterstøv og lengsel
I skolehjem og luftegård
I tukthus og fengsel!

En fangegård er denne jord
Men himmelen har bedre plass
Nu har han skrevet siste ord
Og tørket står hans whiskyglass.

Mens hele Irland luktet vår
Slapp himlen Brendan Behan inn
Til engler små på tyve år
Og whisky, dynamitt og gin.

For whisky, dynamitt og gin
Røk mangt et engelsk pengeskap!
Et mer fromt og ærlig skinn
Ble aldri dømt for drap!

En mann blir hengt og en blir skutt
I fengsel og i fangegård
Og luftegården lukter krutt
Mens hele Irland lukter vår.



TI BUD TIL EN UNG MANN SOM SKAL FREM I VERDEN

1.
Det første bud er ganske lett
De som er flest har alltid rett.

2.
Tenk alltid på hva folk vil si.
Og ta de sterkestes parti.

3.
Og tviler du, så hold deg taus
til du ser hvem som får applaus.

4.
Tenk nøye ut hva du bør mene.
Det kan bli dyrt å stå alene.

5.
Følg ingen altfor høye krav.
Men si, hva du har fordel av.

6.
Si alle hva de gjerne hører.
Gå stille gjennom alle dører.
(For sannheten bringer sorg og nød,
mens daglig løgn gir daglig brød)

7.
Gå aldri oppreist. Snik deg frem.
Og gjør deg varm i alle hjem.

8.
Husk: Ingen mann kan roses nok.
Slik bygger man en venneflokk.
(Og i et brødre-paradis
har du din beste livspolis.)

9.
Av sladder husker du hvert ord
til bruk i neste sjefskontor.
(Men ingen taktfull sjel forteller
et ord til ham som ryktet gjelder!)

10.
Hvis siste bud blir respektert,
da er din fremtid garantert:
Følg dristig med i kamp mot troll,-
men vis fornuftig måtehold!
Skrid tappert frem i livets strid,
- en time forut for din tid.

URSUS

NOEN **HAR NOK MED** Å TAKLE **HVERDAGEN**

Kaletra kan doseres **1 gang daglig** til behandlingsnaïve der du mener det er hensiktsmessig[1]

KALETRA®
(lopinavir/ritonavir)
DET GJELDER BÅDE KROPP OG SINN

Abbott
A Promise for Life

C1 Kaletra Abbott

Proteasehemmer. ATC-nr.: J05A E06

MIKSTUR: ***5 ml inneh.:*** Lopinavir 400 mg, ritonavir 100 mg, etanol (42% v/v), fruktose 0,8 g, propylenglykol, glyserol, acesulfamkalium, natriumsitrat (E 331), sitronsyre (E 330). Sukkerholdig. Sukkerspinnsmak.1

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

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

Dosering: Lopinavir/ritonavir skal anvendes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. ***Mikstur tas sammen med mat. Tablettene skal svelges hele, med eller uten mat. Til voksne og unge:*** Anbefalt dose er 400/100 mg (2 tabletter å 200/50 mg)/5 ml 2 ganger daglig. Ved dosering 1 gang daglig kan dosen gis til voksne som 800/200 mg (4 tabletter 200/50 mg). Mikstur kan gis til behandlingsnaive voksne som 10 ml 1 gang daglig. Mikstur anbefales til pasienter som har problemer med å svelge. ***Til barn (≥2 år):*** Anbefalt dose er 230/57,5 mg/m^2 kroppsoverflate[1] 2 ganger daglig. Maks. dose er 400/100 mg 2 ganger daglig. Dosering 1 gang daglig er ikke vurdert hos barn. Skal gis med kalibrert doseringssprøyte. Mikstur anbefales for mest nøyaktig dosering.

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

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

Doseringsveiledning barn 100/25 mg tabletter:

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

Doseringsveiledning for lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletter i kombinasjon med efavirenz eller nevirapin hos barn:

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

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

Hvis det passer bedre for pasienten kan lopinavir/ritonavir 200/50 mg tabletter gis alene eller i kombinasjon med lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletter for å oppnå anbefalte doser. ***Barn <2 år:*** Ikke anbefalt pga. utilstrekkelige data om sikkerhet og effekt. Nedsatt leverfunksjon: Forsiktighet ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Nedsatt nyrefunksjon: Forsiktighet ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

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

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

Interaksjoner: Nukleoside/nukleotide reverstranskriptasehemmere: Didanosin bør gis minst 1 time før eller 2 timer etter lopinavir/ritonavir. Lopinavir/ritonavir induserer glukuronidering, og har derfor potensiale til å redusere zidovudin- og abakavir-plasmakonsentrasjoner. Tenofovirkonsentrasjonen kan øke med ca. 30%. Høyere tenofovirkonsentrasjoner kan fremkalle tenofovirassosierte bivirkninger, inkl. renale forstyrrelser. Ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere: Efavirenz reduserer lopinavirkonsentrasjonen. En må vurdere å øke dosen fra 400/100 mg 2 ganger daglig til 500/125 mg 2 ganger daglig, spesielt ved bruk av efavirenz og når det er sannsynlig at pasienten har redusert lopinavirfølsomhet. For Nevirapin, proteasehemmerne, amprenavir og nelfinavir, se anbefalingene beskrevet for efavirenz. Lopinavir/ritonavir hemmer den CYP 3A-medierte metabolismen av indinavir og sakinavir og nedjustering av dosen til disse må vurderes. Fosamprenavir: Standarddoser av lopinavir/ritonavir reduserer fosamprenavirkonsentrasjonen. Kombinasjon av lopinavir/ritonavir med fosamprenavir er ikke anbefalt. Antiarytmika (systemisk lidokain, biperidil og kinidin): Konsentrasjonene kan øke. Forsiktighet må utvises og det anbefales å overvåke konsentrasjonene hvis mulig. Cytostatika (f.eks. vinkristin, vinblastin): Konsentrasjonene kan øke. Mulighet for økt forekomst av bivirkninger vanligvis assosiert med disse midlene. Antikoagulantia: Konsentrasjonene av warfarin kan påvirkes begge veier. Det anbefales at INR overvåkes. Antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin): Vil indusere CYP 3A4 og kan redusere lopinavirkonsentrasjonenen. Bupropion: Lopinavir/ritonavir reduserer bupropionkonsentrasjonen betydelig. Hvis samtidig administrering er vurdert uunngåelig bør dette skje under nøye klinisk overvåking av bupropioneffekten, uten å overskride anbefalt dose tross observert induksjon. Trazodon: Konsentrasjonen kan øke. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og lavere trazodondose bør vurderes. Digoksin: Konsentrasjonen kan øke. Forsiktighet er berettiget og terapeutisk overvåkning av digoksinkonsentrasjonen er anbefalt. Særlig forsiktighet bør utvises når lopinavir/ritonavir forskrives til pasienter som tar digoksin. Dihydropyridin-kalsiumantagonister (f.eks. felodipin, nifepidin, nikardipin): Kan gi økte serumkonsentrasjoner av lopinavir/ritonavir. Serumkolesterolsenkende midler: Konsentrasjonene av lovastatin og simvastatin forventes å øke betydelig. Økte konsentrasjoner kan medføre myopati, inkl. rabdomyolyse, og disse anbefales ikke i kombinasjon med lopinavir/ritonavir. De lavest mulige dosene av atorvastatin kan gis sammen med lopinavir/ritonavir. Interaksjoner med pravastatin og fluvastatin forventes ikke. Deksametason: Kan indusere CYP 3A4 og kan nedsette konsentrasjonen av lopinavir. Fosfodiesteraseinhibitorer: Samtidig administrering av fosfodiesteraseinhibitorer som er avhengig av CYP 3A4-metabolisme, som tadalafil og sildenafil, kan føre til hhv. dobling og 11 ganger økning av AUC. Kan gi bivirkninger som hypotensjon, synkope, synsforandringer og forlenget erveksjon. Særlig forsiktighet må utvises ved forskrivning til pasienter som står på lopinavir/ritonavir. Bivirkningene må overvåkes ekstra nøye. Samtidig administrering av vardenafil kan føre til 49 ganger økning av vardenafils AUC. Samtidig bruk av vardenafil er kontraindisert. Ciklosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus: Konsentrasjonene kan øke. Hyppigere terapeutisk konsentrasjonsovervåkning anbefales inntil plasmakonsentrasjonene av disse produktene har stabilisert seg. Ketokonazol og itrakonazol: Kan gi økte serumkonsentrasjoner av lopinavir/ritonavir. Høye doser av ketokonazol og itrakonazol (>200 mg/dag) anbefales ikke. Vorikonazol: Potensiell reduksjon i vorikonazolkonsentrasjonen. Samtidig administrering bør unngås, med mindre en nytte/risikovurdering rettferdiggjør bruken av vorikonazol. Klaritromycin: Det forventes moderate økninger i klaritromycin AUC. Til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon må det vurderes å redusere klaritromycindosen. Metadon: Lopinavir/ritonavir har vist seg å nedsette plasmakonsentrasjonene av metadon. Det anbefales å overvåke plasmakonsentrasjonene av metadon. Østrogenbaserte antikonseptiva: Etinyløstradiolnivåene kan nedsettes. Det må brukes alternative eller ytterligere prevensjonsmidler. Rifabutin: Konsentrasjonen av rifabutin og dens aktive metabolitt kan øke. Det anbefales å redusere rifabutindosen med 75% (dvs. 150 mg hver 2. dag eller 3 ganger/uke). Ytterligere reduksjon kan være nødvendig. Rifampicin: Må ikke brukes i kombinasjon med lopinavir/ritonavir pga. stor reduksjon i lopinavirkonsentrasjonen. Prikkperikum (johannesurt): Serumnivåene av lopinavir og ritonavir kan reduseres ved samtidig bruk. Urtepreparater med innhold av prikkperikum (Hypericum perforatum) bør ikke kombineres med lopinavir/ritonavir. Midazolam: Lopinavir/ritonavir kan forårsake en stor økning i konsentrasjonen til midazolam. Derfor bør lopinavir/ritonavir ikke administreres samtidig med oralt administrert midazolam. Dersom lopinavir/ritonavir gis samtidig med parenteralt administrert midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende, som forsikrer nøye klinisk overvåkning og hensiktsmessig medisinsk kompetanse i tilfelle respirasjonsdepresjon og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis mer enn én enkelt dose med midazolam gis. Flutikasonpropionat: Konsentrasjonen øker signifikant ved samtidig behandling med ritonavir. Systemiske kortikosteroideffekter er rapportert. Samtidig bruk anbefales ikke. Disulfiram, metronidazol: Lopinavir/ritonavir mikstur inneholder alkohol som kan forårsake disulfiramlignende reaksjoner hvis den gis sammen med disulfiram eller andre legemidler som kan gi denne reaksjonen. Lopinavir/ritonavir må ikke administreres 1 gang daglig sammen med amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapin, karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin.

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

Bivirkninger: ***Voksne:*** *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Diaré. Undersøkelser: Forhøyede triglyserider, totalkolesterol og gamma-GT. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, buksmerter, unormal avføring, dyspepsi, flatulens, gastrointestinal sykdom. Hud: Utslett, lipodystrofi, akne. Nevrologiske: Hodepine, parestesi. Psykiske: Søvnløshet. Undersøkelser: Forhøyede verdier av glukose, amylase og ASAT/ALAT, og unormale leverfunksjonsverdier. Øvrige: Asteni, smerter. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Anemi, levkopeni og lymfadenopati. Endokrine: Hypogonadisme hos menn, Cushings syndrom, hypotyreoidisme. Gastrointestinale: Blødende kolitt, pankreatitt, enterokolitt, øsofagitt, forstoppelse, fekal inkontinens, oppblåst mage, gastroøsofageal refluksykdom, munntørrhet, dysfagi, oppstøt, gastritt, munnsår, stomatitt, periodontitt. Hjerte/kar: Hjerteinfarkt, palpitasjoner, hypertensjon, tromboflebitt, dyp venetrombose, vaskulitt, åreknuter, angiopati. Hud: Hårtap, eksem, eksfoliativ dermatitt, makulopapulært utslett, allergisk dermatitt, tørr hud, negleproblemer, kløe, seboré, misfarget hud, sår, økt svetting, strekkmerker i huden. Immunsystemet: Overfølsomhet for legemidler. Infeksiøse: Gastrointestinal infeksjon. Mellomøre, bronkitt, sinusitt, betennelse i spyttkjertel, furunkulose, bakterieinfeksjon, virusinfeksjon, faryngitt, influensa, rhinitt. Kjønnsorganer/bryst: Amenoré, menoragi, unormal ejakulasjon, erektil dysfunksjon, brystforstørrelse, gynekomasti. Lever/galle: Hepatitt, kolecystitt, hepatomegali, fettlever, ømhet i leveren. Luftveier: Lungeødem, dyspné, økt hoste. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, artrose, myalgi, ryggsmerter, leddsmerter. Nevrologiske: Ekstrapyramidalt syndrom, migrene, ansiktslammelser, encefalopati, svimmelhet, amnesi, unormal koordinasjon, hypertoni, nevropati, perifer nevropati, søvnighet, skjelving, tap av smaksfølelse, smaksforstyrrelse, abnorme bevegelser. Nyre/urinveier: Nyresten, nefritt, albuminuri, hyperkalsuri. Psykiske: Agitasjon, uro/engstelse, forvirring, depresjon, følelsesmessig labilitet, uvanlige drømmer, nedsatt libido, nervøsitet, unormal tankevirksomhet. Stoffskifte/ernæring: Diabetes mellitus, dehydrering, laktisk acidose, ødemer, økt appetitt, fedme, anoreksi, hyperglykemi, hyperkolesterolemi, lipomatose, hyperurikemi, vitaminmangel. Svulster/cyster: Godartet hudtumor.. Undersøkelser: Senket glukosetoleranse, forhøyet bilirubin, senket renal kreatininclearence, forhøyet lipase, vektøkning, vekttap, unormale hormonnivåer, unormale laboratorieverdier. Øre: Øresus. Øye: Synsforstyrrelser. Øvrige: Brystsmerter, brystsmerter under brystben, frysninger, feber, malaise, perifere ødemer, ansiktsødem, legemiddelinteraksjoner, cyste. *Sjeldne (≥1/10000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Splenomegali. Hjerte/kar: AV-blokk. Hud: Idiopatisk kapillaritt. Immunsystemet: Immunrekonstitusjonssyndrom. Infeksiøse: Cellulitt, betennelse i hårfollikler, perineal abscess. Stoffskifte/ernæring: Hyperfosfatemi, redusert appetitt. Undersøkelser: Forhøyet alkalisk fosfatase. Øre: vertigo, hyperakusi. Etter markedsføring: Hepatitt, sjelden gulsott, Stevens-Johnsens syndrom, erythema multiforme og osteonekrose. ***Barn:*** For barn ≥2 år er bivirkningsmønsteret som for voksne. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Forstoppelse, oppkast, pankreatitt. Hud: Utslett, tørr hud. Infeksiøse: Virusinfeksjoner. Lever/galle: Forstørret lever. Nevrologiske: Smaksforstyrrelser. Undersøkelser: Forhøyet tromboplastintid, lav hemoglobin, reduksjon i antall blodplater, forhøyet natrium, kalium, kalsium, bilirubin og ASAT/ALAT, økt totalkolesterol, amylase og urinsyre, redusert natrium, kalium, kalsium og antall nøytrofile. Øvrige: Feber.

Overdosering/Forgiftning: Begrenset erfaring. Behandling av overdosering består i generelle tiltak og observasjon av pasientens kliniske status. Se Giftinformasjonens anbefalinger for lopinavir J05A E06 side d og ritonavir J05A E03 side d.

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

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

Pakninger og priser: ***Mikstur:*** 5 × 60 ml kr 4392,40. ***Tabletter: 100/25 mg:*** 60 stk. (boks) kr 1225,40. ***200/50 mg:*** 120 stk. (flaske) kr 4392,30.

Sist endret: 14.10.2009

Referanse

1) SPC

©2010 Abbott Norge as • Postboks 1 • 1330 Fornebu • Tlf: 815 59 920 • Mars 2010

Abbott
A Promise for Life

31-Mar-Kal-10, Thau

Rapport fra AASLD 2010

Proteashemmerne kommer !

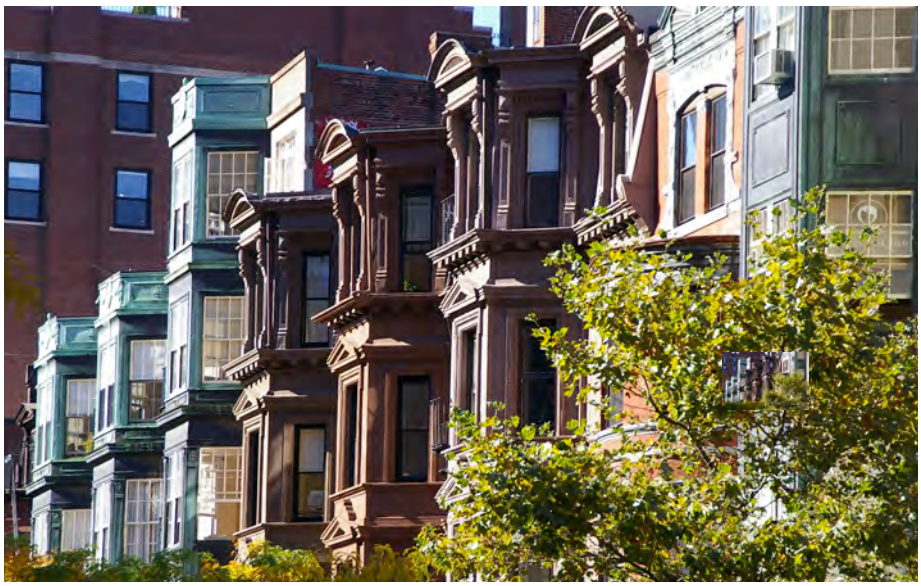
Av Arild Mæland

Den trofaste p-P leser vil straks vite at denne overskrift er en reprise fra 14-15 år tilbake. Den gang gjaldt det HIV, nå gjelder det hepatitt C. 2011 blir et stort år innen hepatologien, og skal man dømme etter det 61. årlige AASLD-møtet er hepatittologien det sentrale innen hepatologien.

Alle som var i Boston i månedsskiftet oktober-november kunne glede seg over både solid oppdatering om alle hepatitter og spennende nyheter om kommende terapi for hepatitt C. De nye proteasehemmerne som kommer, sammen med påvisning av en ny prediktor for respons på hepatitt C , gjør at man også snakker om et paradigmeskifte, slik man omtalte forandringene innen HIV-feltet i 1996.

La oss se på markøren først. Skarpe amerikanere som jobber i Durham, Johan Bakkens by, gjorde det de kaller en GWAS, genome wide association study, av pasienter som deltok i IDEAL-studien og fant at en genetisk polymorfisme nær IL28B genet på kromosom 19 var sterkt assosiert med utfallet av behandlingen. Av de som hadde CC genotypen ble 78% kvitt sin infeksjon mot bare 26% av de som hadde TT genotypen. Denne polymorfisme forklarer hvorfor japanere svarer så godt og afrikanere så dårlig på behandling og er en markør like sterk som I Boston var det flere presentasjoner som bekreftet IL28B som en veldig sterk prediktor for respons. Testen er kommersielt tilgjengelig og er allerede blitt tatt i bruk flere steder i USA. Så dette kommer vi nok til å bruke om ikke så lenge.

2011 vil gi oss proteashemmere mot hepatitt C, telaprevir og boceprevir. Du har sett fase 2 studier med disse i NEJM og Lancet, det som ble presentert i Boston var fase 3 studiene som vil være grunnlaget for registrereing i USA og Europa. Telaprevir viser sin styrke i ADVANCE og ILLUMINATE studiene. ADVANCE randomdomiserer mellom 8 og 12 uker telaprevir som tillegg til interferon og ribavirin i 24 eller 48 uker, og 12 uker er mer effektivt. ILLUMINATE tester ut om du kan slippe unna med et halvt år hvis du har såkalt eRVR, e står for extended, og eRVR har du hvis du er virusfri etter både 4 og 12 uker. Da blir varigheten 24 uker og hvis du ikke har eRVR må du ha et års terapi, og i begge



tilfeller trippelterapi i 12 uker med en hale av interferon og ribavirin.

Boceprevir viser seg frem i Sprint-2 studien, hvor man først gir klassisk duoterapi i 4 uker, og så legger til proteasehemmeren. Er du virusfri etter 8 uker, kan du hvis du også er negativ etter 24 uker, slik 44% var, stoppe det hele ved 28 uker. Har du viremi etter 8 men er virusfri etter 24 uker, anbefales 48 ukers terapi. Har du viremi etter 24 uker bør du stoppe.

Med disse terapiopplegg vil man hos pasienter med genotype 1 oppnå en samlet SVR på ikke mindre enn ca 70%, mot en ca 40 % i kontrollarmene med standard of care. Har du eRVR på telaprevir, som 58% hadde, vil du selv med bare 24 ukers terapi ha ikke mindre enn 92% sjanse for SVR.

MSD presenterte også Respond-2 hvor pasienter som hadde hatt tilbakefall etter eller bare reagert halvgodt på "gammeldags" terapi, fikk boceprevirtillegg i 36 eller 48 uker og finner SVR på ca 60% mot 21 % i kontrollarmen med gjentatt klassisk terapi. Telaprevirstudien til erfarne pasienter kommer på EASL til våren.

Men all fremgang har en bakside, du skal ta pillene tre ganger daglig, det blir mer bivirkninger, særlig utslett og anemi og med boceprevir får du også dysgeusi som betyr vond smak i munnen. Og billig blir det ikke!

Jeg vil foreslå du tar de nye pillene til kaffe. Før man startet behandling i HALT-C studien spurte man pasientene hvor mye kaffe de drikker og de som drakk tre kopper eller mer pr dag hadde dobbelt så høy SVR % som de som ikke drakk kaffe. Coffee is good for you!

Også hepatitt B er en infeksjon hvor vår kunnskap er i utvikling. Du vet at vi skal gi HBIG og vaksine til barn som fødes av kvinner med hep B. Men likevel blir en del barn smittet. Vi ble i Boston presentert en kinesisk studie som vakte berettiget oppsikt, Han et al hadde gitt telbivudin for å redusere viremien i slutten av svangerskapet, og oppnådde en smittereduksjon fra 9 til 0 % hos kvinner med mer enn en million kopier/ml i utgangspunktet. Jeg tror dette er noe vi bør merke oss.

Det var mye interessant inne i Hyne's konferansesenter i Boston, men hadde du kredittkort var det mye moro over gaten også. For der ligger Boston's Apple Store og det var ikke mange europeiske delegater som ikke hadde en I-pad med hjem på flyet. Kjøp en da vel!

Kjære leser... her kunne ditt innlegg stått!

Det er vel fortsatt noen som reiser på faglige møter og større stevner i inn- og utland: hva med å dele erfaringer med oss andre?

For ikke å snakke om menigsytringer og faglige innlegg - selv i en travel hverdag bør det være tid til å dele noen tanker med medinfeksjonister landet rundt.

Så skriv løs!

-ellers dør bladet langsomt på rot..

Flere spreke 70 - åringer...

70 åringen Bjørn Myrvang ble omtalt og avbildet i pest-POSTEN nr. 1&2, 2010. Men andre velkjente infeksjonsmedisinere har også fylt 70-år, og alle fortjener stor takk for årelang innsats i infeksjonsmedisinens tjeneste. De har alle sluttet i ordinære legestillinger, men du finner nok ingen av dem på golfbanen.

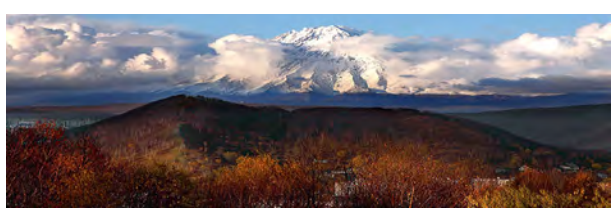
Oddbjørn Brubakk fylte år 9. mai 2010. Oddbjørn ble takket og feiret da han sluttet som avdelingsoverlege ved infeksjonsmedisinsk avdeling , Ullevål universitetssykehus i 2007. Oddbjørn har gjort en stor innsats for infeksjonsforeningen. Bl.a. var han medlem i av styret i NFIM i mange år. Han var første leder av FIPI, som hadde mange vellykkede møter, og han har ledet spesialitetskomiteen en periode. Men mest skal han takkes for at han var mannen bakom *pest*-POSTEN og var bladets redaktør fra starten i 1995 til 2004.

Bjørg Viggen fylte 70 år 13. september 2009. Gjennom mange år har hun som sjef ved infeksjonsseksjonen ved Regionsykehuset i Trondheim/St.Olavs hospital vært infeksjonsmedisinens leder i midt Norge. Det har vært en krevende oppgave ved en underbemannet seksjon. Men likevel har Bjørg også påtatt seg oppgaver i infeksjonsforeningens tjeneste.

En av Norges aller fremste HIV-eksperter gjennom over 25 år, jubilant Stig S. Frøland.

Stig S. Frøland fylte 70 år 31.7.2010. Han etablerte fagfeltet infeksjonsmedisin og klinisk immunologi ved Rikshospitalet, og han har i 40 år markert seg som en fremragende forsker i fagfeltet. Vi har også merket oss at Stig har vært velformulert og modig i den offentlige debatt, både når det gjelder pasienters rettigheter og også når det er aktuelle spørsmål knyttet til bl.a. forskningsvilkår og sykehussammenslutninger.

Arvid Bjørneklett fylte 70 år 13.6.2010 Arvid var myndig leder av spesialitetskomiteen i en periode. Hans kliniske og forskningmessige interessefelt har vært i samrøret mellom infeksjonsmedisin og gastroenterologi. Han er forøvrig en ivrig syklist og maratonløper; det blir visst verre med åra det der. Kanskje møter du ham løpende på veien til Kristiansand, hvor det ryktes at man drar nytte av hans kunnskaper etter utkastelsen fra Rikshospitalet.



LEIARENS HJØRNE

En råkald desemberdag under røyklokket i bergensdalen

På den ene veggen i medisinsk møterom på Haukeland sykehus henger portrettbilder av tidligere professorer ved avdelingen. Ingen av disse professorene skal jeg omtale her, kun antyde at alle var personer med godt omdømme og stor faglig kunnskap i sin tid.

Ved å betrakte billedrekken slår det meg at valg av billedtype og artistisk fremstilling sier noe interessant om utviklingen av teknologi og økonomi i de siste 40-50 år.

Det eldste bildet er et portrettmaleri med en realistisk detaljrikdom, men også idealiserende. Et portrettmaleri som forsøker se ut som et foto. Portrettmaleren har trolig brukt lang tid på bildet, men belastningen på avdelingens budsjett kan ikke ha vært avskrekkende gitt et antagelig lavt lønnsnivå.

Videre ut i billedrekken frem mot vår tid blir portrettmaleriene stadig mer skisseaktige med elementer av abstrakt kunst. Dette kan skyldes at budsjett-situasjonen og stigende lønnsnivå på dette nyere tidspunktet ikke tillot at portrettmaleren tok seg god tid. Eller det kan være at kunstneren tok mål av seg å få frem det indre, konfliktfylte sjeleliv hos den portretterte. Man mer enn aner at det også i tidligere tider kan ha vært fragmenterende å være sykehuslege.

Det siste bildet er fra vår merkantile tidsalder. Her er vi tilbake til utgangs-punktet, men snudd på hodet: Et portrettfoto som forsøker å se ut som et maleri. Den artistiske presentasjonen er igjen idealiserende, men det er en økonomisk billigløsning som blir muliggjort grunnet god fototeknologi og fotofinish dataverktøy. Det er ikke umulig at avdelingsoverlegen selv kunne tatt bildet for å holde kostnaden nede.

Beundringsverdig tid

Det slår meg at vår merkantile tid er den mest beundringsverdige av alle tidsaldre, og mitt arbeidsmotto som leder for infeksjonsforeningen er sterkt inspirert av dette: ”Kvalitet kan aldri kjøpes for billig”.

Billigkvalitet er noe som ved hjelp av gratisarbeid og smarte løsninger fremstår som dyr og prestisjefylt vare av høy kvalitet. Og selv om vi ikke er villig til å betale mye for kvaliteten, er vi enda mindre villige til å bruke penger på staffasje og prestisje.

Som eksempel på billigkvalitet kan jeg nevne nettundervisningen. Her kunne vi gitt et tilbud til våre medlemmer om å delta på videokonferanse med høy-definisjons bilde- og lydkvalitet, i stedet tilbyr vi en powerpoint-presentasjon og en skur-

rende telefonlinje som fra baksiden av månen, og vi betaler ikke honorar til foreleserne. Det eneste som har kvalitet er innholdet.

Videre har vi nedsatt arbeidsgrupper av fagpersoner som har utarbeidet nasjonal veileder for hivbehandling, og ingen av disse hardtarbeidende og dyktige fag-personene har fått en krone i lønn, ei heller er veilederen publisert på dyrt og glanset papir.

Arbeidet med nasjonal veileder for behandling av hepatitt C er også avsluttet, med snarlig publisering i Tidsskriftet. Det vil bli trykket opp en monografi som medlemmene skal få, men trykket på den laveste og billigste papirkvalitet.

Snart vil arbeidsgruppene som skal utarbeide nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus komme i gang. Her er initiativet tatt av andre enn foreningen, men det er våre medlemmer som må gjøre grovarbeidet, ubetalt og utenom vanlig arbeidstid.

Tilslutt vil jeg nevne det årlige vårmøtet som arrangeres vekselvis av mikrobiologi- og infeksjonsforeningene. Dette er et stort billigprosjekt med høyt faglig nivå.

Velfortjent takk

På denne måten holder vi kostnadene nede, uten at det går utover det faglige nivået. Alle som har slitt og strevd de siste årene med dette nødvendige gratisarbeidet har min dypeste beundring og takk!

Jeg vil også takke det nåværende styret for et fint samarbeid i en svært så hyggelig tone, og jeg vil takke andre aktører i foreningen som har vist stor gjennomdrivskraft i diverse arbeidsoppdrag. Ingen nevnt, ingen beklemt!

Vel, kanskje jeg skulle nevne spesialitetskomiteens leder, Dag Berild som etter påtrykk av NFIM-styret har forlenget sin funksjonstid langt utover det behagelige. En stor takk!

Jeg lover til gjengjeld at også jeg som leder fortsatt skal levere billigvare, til en lavest mulig kostnad. I min og styrets gjenværende funksjonstid.

Kommende styrevalg

Ja, der sa jeg det: I min og styrets gjenværende funksjonstid,…

Til våren er det mellomvalg til infeksjonsforeningens styre. Jeg kommer til å forsøke å sitte i ytterligere to år, men av demokratiske og andre hensyn er det et gode for foreningen om noen stiller som motkandidat. Det kan også være at andre i styret ønsker avløsning. Ved å melde din interesse kan du bidra til at styret i fremtiden kan levere enda bedre billigvare.

God Jul og Godt Nytt år!

- med håp om at vi treffes på Vårmøtet-2011, 26.-28. mai i Bergen.

Alexander Leiva

Leder NFIM

Infeksjonsforum Vest-Norge

Clarion Hotel Admiral, Bergen
Fredag 19. november 2010

Av Alexander Leiva

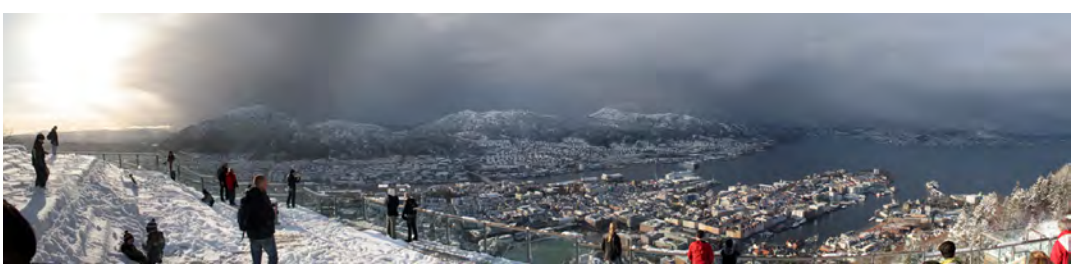
Høstens infeksjonsforum i Bergen hadde to hovedtema, først en hovedfokus på virushepatitt B og C, og så en runde med tuberkulose. Det var inviterte foredragsholdere fra Oslo og Paris, i tillegg til lokale mikrobiologer og infeksjonsmedisinere. Infeksjonsforumet ble denne gang avholdt i Hotel Admiral på sørsiden av Vågen, i et kaldt og klart vintervær. Konferanserommet var fyldt til randen av et interessert publikum fra sykehusene i Stavanger, Haugesund, Bergen og Førde.

Hepatitt B og C

Olav Dalgard, rett fra Paris holdt et sedvanlig grundig og interessant innlegg om hyppigheten og farligheten av kronisk hepatitt B og C. Gjennom plansjer og statistikk fikk publikum et godt inntrykk av hvorfor behandling er nødvendig ved aktiv inflammasjon og fibrose. Det ga også blikk på samfunnskostnadene ved behandling. Mye av dette var til ettertanke selv for hepatitterfarne infeksjonsleger.

Dalgard gikk deretter etter en kort pause gjennom den nye nasjonale veilederen for kronisk hepatitt C-behandling med fokus på hepatitt C hos voksne. Denne veilederen skal snart publiseres i Tidsskriftet og vil således bli tilgjengelig for alle norske behandlingssentre. Det var interessant å få erfare at de studiene Dalgard selv har vært med på å gjennomføre i Norge når det gjelder forkortet behandlingstid ved komplett virusrespons ved uke 4 ikke har blitt mottatt med sterkt bifall ute i Europa. Fokuset der ute er at forkortet behandlingstid fører til økt behov for rebehandling, men Dalgards argument om at det samlet sett er lavere individuelle og samfunnsøkonomiske kostnader ved å rebehandle noen få enn å behandle alle for lenge, har svært mye for seg.

I siste del av foredraget snakket Dalgard om de nye proteasehemmerne som ventes registrert i løpet av de neste to årene. Hvordan behandlingsanbefalingene blir når det gjelder proteasehemmere er foreløpig uklart; det gjelder både om det skal være en induksjonsperiode med pegylert interferon og ribavirin før start av proteasehem-



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

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

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

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

tibotec
A DIVISION OF JANSSEN-CILAG

PREZISTA®
(darunavir)

JC-100568-2

REZISTA® <Janssen-Cilag>
rotеasehemmer ATC-nr.: J05A E10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Begrenset medisinsk erfaring med akutt overdosering av darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir. Enkeltdoser opptil 3200 mg darunavir som oral oppløsning alene og opptil 1600 mg av tablettformuleringen kombinert med ritonavir er administrert til friske frivillige uten bivirkninger. *Behandling:* Ingen spesiell motgift. Behandling består av generelle støttetiltak, inkl. monitorering av vitale tegn og observasjon av klinisk status. Hvis indisert, kan eliminasjon av uabsorbert virkestoff oppnås ved brekning eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan brukes som en hjelp til å fjerne uabsorbert virkestoff. Darunavir er sterkt proteinbundet og det er usannsynlig at dialyse kan fjerne aktiv substans i vesentlig grad. Se Giftinformasjonens anbefalinger Jo5A E10.

Egenskaper: *Klassifisering:* Hiv-1 proteasehemmer (K_i på 4,5 x 10^{-12} M). *Virkningsmekanisme:* Hemmer selektivt spalting av hiv-kodede Gag-Pol polyproteiner hos virusinfiserte celler, og hindrer dannelse av modne, infeksiøse viruspartikler. Darunavir viser aktivitet mot laboratoriestammer og kliniske isolater av hiv-1, og laboratoriestammer av hiv-2 hos akutt infiserte T-cellelinjer, mononukleære celler i humant perifert blod og humane monocytter/makrofager med median EC_{50}-verdier på 1,2–8,5 nM (0,7–5 ng/ml). Darunavir viser antiviral aktivitet in vitro mot et bredt panel av hiv-1 gruppe M (A, B, C, D, E, F, G) og gruppe O primærisolater med EC_{50}-verdier fra <0,1–4,3 nM. Disse EC_{50}-verdiene er godt under konsentrasjonsområdet for 50% cellulær toksisitet fra 87->100 µM. EC_{50}-verdien for darunavir øker med en median faktor på 5,4 i nærvær av humant serum. Viser synergistisk antiviral aktivitet i kombinasjon med ritonavir, nelfinavir eller amprenavir, og antiviral tilleggsaktivitet i kombinasjon med indinavir, sakinavir, lopinavir, atazanavir, eller tipranavir, N(t)RTIene zidovudin, lamivudin, zalcitabin, didanosin, stavudin, abakavir, emtricitabin eller tenofovir; NNRTIene nevirapin, delavirdin, eller efavirenz og fusjoninhibitoren enfuvirtid. Ingen antagonisme ble observert mellom darunavir og noen av disse antiretrovirale midler. *Absorpsjon:* Hurtig. Maks. plasmakonsentrasjon oppnås innen 2,5-4 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet er ca. 37% for darunavir alene og ca. 82% i nærvær av ritonavir 100 mg 2 ganger daglig. Ved inntak uten mat reduseres relativ biotilgjengelighet med ca. 30%. *Proteinbinding:* 95%. *Fordeling:* Distribusjonsvolum er ca. 88,1 liter for darunavir alene, og ca. 131 liter når administrert sammen med ritonavir 100 mg 2 ganger daglig. *Halveringstid:* 15 timer når gitt med ritonavir. I.v. clearance er 32,8 liter/time for darunavir alene og 5,9 liter/time med ritonavir. *Metabolisme:* Nesten utelukkende via CYP 3A4. *Utskillelse:* Ca. 79,5% utskilles i feces og ca. 13,9% i urin. Ca. 41,2% uendret darunavir gjenfinnes i feces og ca. 7,7% i urin.

Pakninger og priser: ***300 mg:*** 120 stk. (boks) kr 6794,60. ***400 mg:*** 60 stk. (boks) kr 5199,60. ***600 mg:*** 60 stk. (boks) kr 7499,10.
Sist endret: 26.01.2010
(priser oppdateres hver 14. dag, ev. refusjon hver måned)

C-100568-2

mer, og hvor lenge trippelbehandling skal gis. Forventningene er imidlertid store når det gjelder rebehandling av tidligere behandlede genotype 1-pasienter med manglende varig respons. Dessuten er det gode argumenter i dag for å utsette konvensjonell behandling av behandlingsnaive genotype 1-pasienter med lav inflammasjon og lite fibrose til proteasehemmer blir tilgjengelig.

Franziskus Bosse ved Barneklinikken, Haukeland tok over innleggsstaffetten etter Dalgard og ga en fin og nyttig gjennomgang av behandling av hepatitt C hos barn. Barn behandles fortrinnsvis før puberteten og tolerer behandlingen jevnt over godt. Bivirkninger kan imidlertid noen ganger være plagsomme som Bosse viste ved en god kasuistikk.

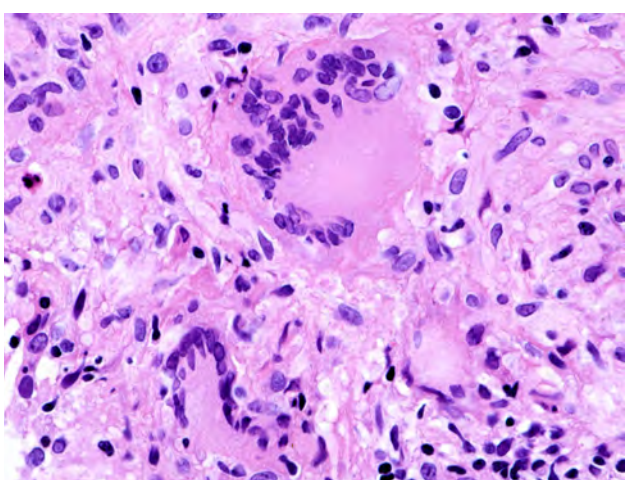
Mikrobiolog og virolog Gro Njølstad ved Haukeland ga så et nyttig innblikk i laboratorie-diagnstikken ved hepatitt B og C. Mikrobiologen her tilbyr rask og bred diagnostikk når det gjelder det store antallet markører for hepatitt B-infeksjon. Interessant nok kan laboratoriet også kjøre kvantitativ HBsAg-test, men med et dyrere test-kit enn for den kvalitative HBsAg.

Behovet for laboratorieprøver for håndtering av hepatitt B, inkludert PCR er sterkt økende, noe som kan skyldes økende antall pasienter med kronisk hepatitt B, men også mer systematisk kontroll og oppfølging av denne pasientgruppen.

For hepatitt C er det også et stort prøveomfang, men antall parametre er færre. Njølstad nevnte en ny markør, HCV core-antigen som nyttig i initialfasen for å påvise primær-infeksjon da den blir påvisbar lenge før antistoffresponsen kommer. HCV core-antigen kan således erstatte HCV-RNA til en mye lavere kostnad. Nytteverdien er trolig størst der man har behov for å screene et stort antall blodprøver til lavest mulig pris, for eksempel ved blodbanken.

Etter Njølstad tok undertegnede over med et innlegg som var annonsert som nye guidelines for behandling og oppfølging av kronisk hepatitt B, men som for flertallet av publikum åpenbarte seg som en skuffelse da det viste seg at det ikke dreide seg om gjennomgang av nye nasjonale retningslinjer, men om en lokal in-house veileder ved Infeksjonsseksjonen, Haukeland. Skuffelsen ble ytterligere forsterket av innleggets springende karakter og manglende fokus.

Arild Mæland, kjær og kjent infeksjonsmedisiner fra Stavanger og Oslo satte imidlertid raskt tingene på plass igjen i et innlegg om behandling ved HIV/HBV- og HIV/HCV-koinfeksjon. Når det gjelder HIV/HBV-koinfeksjon er regelen aldri å behandle hepatitt B med mono- eller duoterapi med nukleosid/tid-analoger som også har aktivitet mot HIV, eller som kan indusere kryssresistens hos andre HIV-midler. Ved indikasjon for behandling av HBV aleine, startes alltid samtidig full dekning mot HIV. Foretrukket NRTI-backbone er tenofovir/emtricitabin, som også er en potent behandling av hepatitt B, med høy genetisk barriere mot resistens.



Når det gjelder behandling av HCV ved samtidig HIV kan dette gjennomføres under alle CD4-nivåer, men det anbefales å behandle HCV når CD4-nivåene er høye dersom det er mulig. Av NRTI'ene bør ddI og AZT unngås under ribavirinbehandling.

Tuberkulose

Dag Harald Skutlaberg ved mikrobiologen på Haukeland innledet tuberkulosebolken med en gjennomgang av PCR-basert diagnostikk. I moderne ter-

minologi kalles slike tester for nucleic acid tests (NATs), siden PCR er en proprietær betegnelse. NAT kan gjøres fra biopsi og sekret, og med svært lite prøvemateriale. I samme oppsettet som kan påvise Mycobacterium tuberculosis-komplekset testes samtidig genmarkører for isoniazid- og rifampicinresistens.

Harleen Grewal ved mikrobiologen ga deretter en grundig gjennomgang av IGRA-testene (Interferon Gamma Release Assays) hvor Quantiferon Gold utføres mange steder i Norge, og T-Spot-TB utføres ved Folkehelseinstituttet. IGRA-testene er basert på stimulering av interferon gamma-produksjon fra pasientens T-hjelperceller når de utsettes for og gjenkjenner to spesifikke antigen fra mykobakterier som inngår i tuberkulosiskomplekset og noen få non-tuberkulose mykobakterier, NTM (tidligere kalt atypiske mykobakterier).

I en populasjon som er BCG-vaksinert vil IGRA ha høyere spesifisitet enn tuberkulin skin tests (TSTs)/Mantoux. Ved vesentlig immunsvikt vil både IGRA og TST kunne bli falsk negative grunnet lymfocytt-anergi. Sensitiviteten kan derfor bli lav i utvalgte pasient-populasjoner.

Positiv prediktiv verdi er avhengig av prevalensen av TB i den undersøkte populasjonen og tenderer til å være svært lav ved både IGRA og TST, mellom 2.8 og 14 % i ulike studier for Quantiferon. Det betyr at dersom behandlingsbeslutning med tanke på latent TB tas på grunnlag av en positiv IGRA-test vil numbers-needed-to-treat bli høyt for å forhindre én pasient i å utvikle en postprimær TB (reaktivering).

Dette var tungt, men nyttig stoff. Mange studier ble gjennomgått av Grewal, og med mange tolkningsmuligheter. Det har imidlertid kommet nye Tuberkuloseretningslinjer i år, disse er tilgjengelige som en e-bok på www.fhi.no. Guri Hoven har vært med i utarbeidelsen av disse og gikk gjennom det som nå er gjeldende anbefalinger for behandling av latent TB-infeksjon, LTBI. I disse brukes IGRA-testene som en del av beslutningsgrunnlaget for behandling. Imidlertid skal disse ikke erstatte, men være et supplement til TST-tester. Tolkningsproblemer oppstår ved negativ IGRA eller TST ved alvorlig immunsvikt. Lav negativ prediktiv verdi i slike populasjoner er et større problem en lav positiv prediktiv verdi generelt.

Arild Mæland var deretter straks på banen med en kasuistisk basert kritikk av TB-retningslinjene. Utgangspunktet var en retrospektiv vurdering av et materiale med hiv-pasienter ved Ullevål som hadde utviklet aktiv tuberkulose. Mæland viste galant at ved kun å basere seg på initial TB-screening og behandling av LTBI ved diagnosetidspunkt for HIV mister man over halvparten av de som siden utviklet aktiv TB. Forklaringen er at mange hiv-pasienter i dag er så friske at de gjennomfører reiser i høyendemiske områder for TB slik at smittetidspunktet skjer lenge etter at TB-screening og evt profylaksebehandling er gjennomført. Lærdommen er er kanskje å screene alle som har vært på reise i områder med mye TB.

Kvelden ble så avrundet med en lite innlegg fra Glaxo's representant med informasjon om den nye organiseringen av utvikling av hiv-legemidler i selskapsenheten ViiV. Etter dette var det avmarsj til restauranten hvor det servert et godt julemåltid. Alle gikk så fornøyde hjem, alle hver til sitt.

MRSA: Gjør vi vondt verre?

Av

Torunn Nygård
Smittevernlege/infeksjonsmedisin ved Nordlandssykehuset Bodø

Liisa Mortensen
Avdelingsoverlege ved mikrobiologisk avdeling, Nordlandssykehuset Bodø

- I ettertid spør vi oss om smitteoppsporingen kunne ha vært mindre omfattende, skriver artikkelforfatterne på bakgrunn av erfaringene de gjorde seg etter MRSA-utbrudd ved nyfødtintensivavdelingen på Nordlandssykehuset i Bodø.

Vi sakser, med tillatelse, fra..... DAGENS MEDISIN UAVHENGIG NYHETSAVIS FOR HELSEVESENET ... den 19.10.10

VI HADDE utbrudd av MRSA ved vår nyfødt–intensivavdeling. Utbruddet avdekket etiske og praktiske problemer som vi ikke kunne løse ved hjelp av den nasjonale MRSA-veilederen.

Med økende forekomst av MRSA tror vi flere kommer til å oppleve lignende dilemmaer. Vi ønsker å belyse de belastninger de berørte familiene ble påført, den store arbeidsinnsatsen ved et slikt utbrudd – og hva man oppnår ved smitteoppsporing og sanering.

Gule stafylokokker er vanlig forekommende bakterier hos mennesker. 20–30 prosent av befolkningen er kontinuerlig eller intermitterende bærere av gule stafylokokker i nese, hals og på hud. I tillegg er gule stafylokokker den vanligste årsak til abscesser og sår- og beininfeksjoner (1,2).

Meticillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA) er gule stafylokokker som er resistente mot alle typer betalaktamantibiotika (penicilliner, cephalosporiner og karbapenemer). MRSA ble først påvist som en sykehusbakterie, særlig hos pasienter som var behandlet i utenlandske sykehus. Nå har dette endret seg slik at bakterien oftere påvises hos personer tilknyttet primærhelsetjenesten (1).

Forekomsten av MRSA øker med økende bruk av antibiotika og særlig bredspektrede antibiotika. Bakterien spres fra person til person ved hudkontakt og ved dråpesmitte på korte avstander (1). Forekomsten av MRSA er lav i Norge, Sverige, Danmark og Nederland sammenlignet med resten av verden, men MRSA øker stadig også her.

Utbruddet

Det første barnet ble født med keisersnitt dag 1. Grunnet infeksjon ble prøve sendt til bakteriologisk dyrkning og MRSA ble påvist. Påvist MRSA hos barn1 medførte prøvetaking av alle pasienter på samme stue, barn som var flyttet fra nyfødt–intensiv til nyfødtavdelingen, foreldre og søsken til barn1, og alle sykepleiere og leger som hadde vært i kontakt med barnet. Ved denne smitteoppsporingen fant vi at barn1 var MRSA-positiv i nese, hals og perineum i tillegg. Barnets mor ble funnet MRSA-positiv i nese.

Et prematurt barn til (barn2) ble funnet MRSA-positivt. Dette barnet hadde positive dyrknings-

To blide artikkelforfattere, Liisa (t.v.) og Torunn

prøver i nese, hals og perineum. To helsearbeidere ble funnet MRSA-positive, den ene i hals og nese og den andre i nese.

Med to MRSA-positive helsearbeidere, besluttet vi å teste alle ansatte og barn ved nyfødt–intensivavdelingen og foreldre og søsken til barn2. Mor til barn2 var MRSA-positiv i nese. I tillegg fant vi et barn til som var MRSA-positivt.

Totalt var 40 barn innlagt nyfødt–intensivavdelingen i utbruddsperioden, som varte i 65 dager. Alle barn lå i samme rom ved nyfødt–intensivavdelingen. Korteste avstand mellom kuvøsene var på én meter. Selv om barna hadde egen primærsykepleier, arbeidet personalet med flere barn – og noen ganger flere barn samtidig.

Smitteoppsporing

Det var uklart når og hvordan MRSA kom inn i avdelingen. Etter overveielser innad og etter råd utenfra, blant andre fra Nasjonalt Folkehelseinstitutt, ble det tatt MRSA-prøver av alle ansatte ved føde- og barselavdelingen. Ved denne smitteoppsporingen fant vi to MRSA-positive helsearbeidere til. Den ene helsearbeideren hadde samboer som var helsearbeider, men ved en annen avdeling. Denne samboeren ble også funnet positiv for MRSA. Alle tre hadde MRSA i nese og hals. MRSA-prøver ble tatt av de nærmeste medarbeiderne til samboeren uten at noen ble funnet positive. Samboeren hadde ikke pasientkontakt. En av disse helsearbeiderne arbeidet deltid med svangerskapskontroll utenfor sykehuset.

Vi oppsporet alle kvinnene som var undersøkt av aktuelle helsearbeider slik at det ble tatt MRSA-prøver hos fastlegen før fødsel. Ingen av kvinnene var MRSA-positive. Prøver ble tatt av alle inneliggende pasienter som var undersøkt/behandlet av de to MRSA-positive helsearbeiderne fra føde- og barselavdelingen, uten at MRSA ble funnet hos noen av pasientene. Laboratorie- og røntgenpersonell som hadde vært i kontakt med de MRSA-positive premature barna, var alle negative. Husstandsmedlemmene til alle MRSA-positive ble fulgt opp av fastlegen (3).

Diagnostikk

Totalt fant vi syv MRSA-positive personer ved nyfødt–intensivavdelingen (tre barn, to foreldre og to helsearbeidere). Alle var kolonisert med samme Staphylococcus protein A type (spatype) og Multi Locus Sekvens Typing (MLST) clonal complex, det vil si at de med stor sikkerhet tilhørte samme utbrudd.

Ingen av de øvrige tre helsearbeiderne fra andre avdelinger hadde samme spatype som den som ble funnet ved nyfødt–intensivavdelingen. Den ene helsearbeideren ved føde- og barselavdelingen og vedkommendes samboer hadde samme spatype, men forskjellig fra den andre MRSA-positive helsearbeideren ved samme avdeling.

Oppfølging av MRSA-kolonisering

Det ble gjort saneringsforsøk med mupirocin/klorhexidin-behandling av barna og mødrene ved nyfødt–intensivavdelingen mens de var innlagt (3). Ved utskriving var fortsatt alle de tre barna og de to mødrene MRSA-positive. Etter ett år var én av mødrene blitt negativ. Systemisk antibiotikabehandling til premature som ikke har infeksjon, fant vi ikke faglig forsvarlig eller etisk riktig (4,5). Et barn fikk systemisk behandling med klindamycin ved ett års alder uten effekt.

Helsearbeiderne ved nyfødt–intensivavdelingen og den ene helsearbeideren ved føde- og barselavdelingen ble vellykket sanert for MRSA ved enten første eller andre saneringsforsøk. Etter ett år var den ene helsearbeideren ved nyfødt–intensivavdelingen igjen blitt positiv i hals.

Den andre helsearbeideren ved føde- og barselavdelingen og dennes samboer var fortsatt halsbærere etter flere saneringsforsøk med mupirocin/klorhexidin og Corsodyl gurglevann. Vi valgte å la disse to gå tilbake i arbeid med betingelser som innebar at de skulle bruke munnbind ved nær kontakt med pasienter og holde seg borte fra arbeid ved eventuell forkjølelse. De fikk etter hvert systemisk behandling med doxycyclin og rifampicin (4,5,6). Etter systemisk behandling har begge så langt levert negative prøver. De er nå fulgt opp i over ett år etter behandlingen.

Begge de MRSA-positive mødrene og en far til et MRSA-positivt barn er helsearbeidere. Besteforeldre, onkel og tante likeså. Totalt tre søsken av MRSA-positive premature barn går i sykehusbarnehage. Et halvsøsken bor i to familier. Helsearbeidere har ofte andre helsearbeidere i sin nærmeste omgangskrets.

Informasjon og kommunikasjon

Seksjon for smittevern ble koblet inn umiddelbart etter at MRSA var påvist i nyfødt–intensivavdelingen, og det ble holdt planleggingsmøte samme dag. Til stede var seksjonsleder fra seksjon for smittevern og avdelingsleder, leder for sykepleiergruppen og seksjonslege fra nyfødt–intensivavdelingen. Kartlegging av smitte, smitteverntiltak og informasjon til de berørte familier ble drøftet og planlagt. På et kveldsmøte samme uke var de fleste av nyfødt–intensivs ansatte, smittevernsykepleier og smittevernlege til stede. Målet for møtet var økt kunnskap om MRSA og MRSA-smitte, teoretisk gjennomgang av MRSA-sanering og å legge grunnlag for god kommunikasjon.

Hvordan de berørte familiemedlemmene skulle forholde seg i og utenfor avdelingen, ble drøftet og klarlagt.

De koloniserte barnas foreldre fikk informasjon fra postens leger og sykepleiere og i samtale med leder for seksjon for smittevern. I tillegg ble aktuell informasjon utvekslet i to møter med avdelingens leger, sykepleiere, smittevernsykepleier og smittevernlege til stede sammen med de av barnas foreldre som ønsket det.

Diskusjon

Sanering av de nyfødte barna ble drøftet internt i sykehuset, med flere smittevernleger i landet og med Nasjonalt folkehelseinstitutt. Den nasjonale MRSA-veilederen anbefaler sanering med mupirocin-salve i nesen, helkroppsvask med klorhexidindiglukonat og ved halsbærerskap gurgling med klorhexidin munnskyllevæske (3). Vi ble enstemmig rådet til å gjøre saneringsforsøk. Alle de tre nyfødte ble forsøkt sanert for MRSA etter

anbefalt regime med unntak av halsgurgling. Ingen av barna ble kvitt MRSA.

Opp til 80 prosent av MRSA-koloniserte pasienter blir kvitt MRSA etter gjennomført saneringsregime, dog en del først etter flere forsøk (7). Antall koloniserte områder, behandling av alle infiserte områder på kroppen og compliance har betydning for resultatet. Det er vist at halsbærerskap kan være vanskelig å sanere. Recidiv etter sanering er heller ikke uvanlig (7,8).

Ved drøfting av MRSA-sanering ble systemisk antibiotikabehandling vurdert. Det var bred enighet om å avstå fra slik behandling. Bortsett fra barn1 hadde barna ikke infeksjon med MRSA. Premature barn som er innlagt i nyfødt–intensivavdelinger, har generelt økt risiko for infeksjoner og er dermed utsatt for økt antibiotikapress. MRSA-sanering med systemisk antibiotika kan dermed øke risikoen for infeksjoner med mer resistente mikrober. En slik behandling kunne i tillegg påføre barna til dels alvorlige medikamentbivirkninger (9,10).

I litteraturen er det vist at systemisk antibiotikabehandling, sammen med mupirocin lokalbehandling og klorhexidinvask har ført til vellykket sanering hos pasienter, som ikke var sanert etter to forsøk uten systemisk antibiotika (7). Samtidig har gjennomgang av litteraturen vist at det finnes for lite dokumentasjon for å vurdere effekt mot risiko for alvorlige bivirkninger og resistensutvikling (5). Vi har ikke funnet litteratur som omhandlet sanering av MRSA fra hals med systemisk antibiotikabehandling hos premature eller nyfødte.

Vår erfaring og enkelte studier indikerer at MRSA-sanering sjelden blir vellykket, der man på forhånd vet at behandlingen ikke kan omfatte alle koloniserte områder.(4,5,7)

Stor psykisk belastning

De berørte familier utviste ansvar for å unngå smitte i avdelingen og til ytterligere familiemedlemmer, slektninger og venner. Samtidig ga de muntlig og skriftlig uttrykk for at det er en stor psykisk belastning å være MRSA-kolonisert. De påpekte frykt for å medføre smitte til familie og venner som arbeider i helsevesenet, noe som begrenset kontakten mellom barn og besteforeldre. De var redd for at de premature barnas søsken skulle bli koloniserte og smitte barn til andre helsearbeidere i sykehusbarnehagen eller ved overnatting hos venner. Av samme grunn kviet de seg for å ha barnevakt.

Både barnas pårørende og de MRSA-koloniserte helsearbeiderne ga uttrykk for frykt for ikke å få fortsette i sitt arbeide.

Familiene opplevde diskrepansen mellom de svært nøye smitteverntiltakene i sykehuset og anbefalingene om å leve som normalt utenfor sykehuset, som forvirrende. Vi fant ikke faglig begrunnelse eller retningslinjer for hvor mye hensyn MRSA-koloniserte bør ta til sine omgivelser, der hverdagen ombefatter både privatliv og helsevesenet på samme tid.

Frustrasjonene de berørte familier ga uttrykk for, er i tråd med observasjoner i intervjubaserte undersøkelser av MRSA-koloniserte. I en svensk undersøkelse ga intervjuobjektene uttrykk for usikkerhet og ensomhet – og de følte seg urene. De følte frykt og begrensninger i hverdagslivet, og de hadde behov for å beskytte andre mot MRSA-kolonisering. De hadde angst for ikke å opptre korrekt (11). I en engelsk undersøkelse fremheves dårlig informasjon som årsak til angst og forvirring, og for flere påvirket dette livet både i og utenfor sykehuset (12).

Lærdom

Utbruddet medførte totalt godt over 1000 dyrkingsprøver. Bortsett fra ved nyfødt–intensivavdelingen ble det ikke funnet noen sekundærtilfeller. Tre helsearbeidere ved andre avdelinger enn nyfødt–intensivavdelingen ble funnet MRSA-positive, men med andre spa-typer. Ut ifra litteratur og vårt utbrudd ved nyfødt–intensivavdelingen er det tydelig at MRSA spres lett blant premature og mellom nyfødte og mødre (13,14,15,16). Det er også holdepunkter for at MRSA smitter lett i intensivavdelinger og i avdelinger med pasienter med sterkt nedsatt immunforsvar og høyt antibio-

Pfizer

Ecalta™
(anidulafungin IV)

Ecalta®

- Dokumentert bedre effekt enn flukonazol til pasienter med invasiv candidiasis ved kontroll 14 dager etter endt behandling[1]
- Fungicid og bredspektret[2,3]
- Lik dosering uansett vekt, komedisinering og nyre/lever funksjon[2]
- Et echinokandin for behandling av invasiv candidiasis hos voksne, ikke-nøytropene pasienter[2]

Ecalta® har ingen kjente legemiddel-interaksjoner. Ecalta® verken påvirker eller nedbrytes via CYP450[2]

Referanser:

1. Reboli AC. et al. N Engl J Med. 2007;356 (24):2472-82
2. Ecalta SPC juli 2009
3. Cleary JD Curr Med Res Opin. 2009 Jul;25(7):1741-50

42095_Ecalta_A4_annonse.indd 1 15.03.10 13.16

C Ecalta Pfizer

Antimykotikum.

ATC-nr.: J02A X06

PULVER OG VÆSKE TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning ***100 mg:*** *Hvert sett inneh.:* I) Hetteglass: Anidulafungin 100 mg, fruktose, mannitol, polysorbat 80, vinsyre, natriumhydroksid, saltsyre. II) Hetteglass: Vannfri etanol, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling av invasiv candidiasis hos voksne, ikke-nøytropene pasienter. Preparatet er hovedsakelig undersøkt på pasienter med candidemi og kun på et begrenset antall pasienter med Candida-utløst sykdom, som dype bløtdelsinfeksjoner eller abscessdannelser.

Dosering: Behandlingen skal startes av en lege med erfaring i behandling av invasive soppinfeksjoner. En startdose på 200 mg bør gis på dag 1, etterfulgt av 100 mg daglig. Behandlingens varighet bør baseres på pasientens kliniske respons. *Nedsatt nyre- og leverfunksjon:* Ingen dosejustering er nødvendig ved mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon eller hos pasienter med noen grad av nyresvikt, inkl. dialysepasienter. Kan gis uten å ta hensyn til tidspunktet for hemodialyse. ***Barn <18 år:*** Anbefales ikke pga. manglende erfaring. Prøver til soppkultur bør tas før behandling startes. Behandling kan startes før dyrkningsresultatene er klare og kan justeres i samsvar med disse når de foreligger. Etter rekonstituering med oppløsningsvæsken og videre fortynning bør oppløsningen administreres med en infusjonshastighet som ikke overstiger 1,1 mg/minutt (tilsv. 3 ml/minutt). Skal ikke gis som bolusinjeksjon. Generelt bør soppdrepende behandling fortsette i minst 14 dager etter siste positive soppkultur. Grunnet manglende data anbefales ikke doser på 100 mg brukt i mer enn 35 dager.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for anidulafungin, hjelpestoffene eller andre echinokandinforbindelser.

Forsiktighetsregler: Effekten hos nøytropene pasienter med candidemi, og hos pasienter med Candida-utløst sykdom, som dype bløtdelsinfeksjoner eller intraabdominale abscesser og peritonitt, er ikke fastslått. Pasienter med candida-endokarditt, osteomyelitt, meningitt eller kjent C. kruseiinfeksjon er ikke undersøkt. Det er sett forhøyede nivåer av leverenzymer ved anidulafunginbehandling.Enkelttilfeller med signifikant redusert leverfunksjon, hepatitt eller forverring av leversvikt er rapportert. Ved forhøyede leverenzymer under behandlingen, bør en se etter tegn på forverring av leverfunksjonen og vurdere nytte/risiko ved fortsatt behandling. Forsiktig-het bør utvises ved samtidig administrering av anestetika. Preparatet inneholder 24% (v/v) etanol. Dette bør tas hensyn til hos personer med alkoholisme, kvinner som er gravide eller ammer, barn og hos høyrisikogrupper, som dem med leversykdom eller epilepsi. Mengden alkohol kan forandre virkningen av andre legemidler og redusere evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke bruke legemidlet.

Interaksjoner: Anidulafungin er ikke et klinisk relevant substrat, induser eller hemmer av cytokrom P-450-isoenzymer. Kan gis sammen med ciklosporin, vorikonazol, tacrolimus, amfotericin B og rifampicin uten dosejustering.

Graviditet/Amming: *Overgang i placenta:* Det foreligger ikke data på bruk hos gravide. Anbefales ikke brukt under graviditet, da mulig risiko er ukjent. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Dyrestudier viser at anidulafungin uskilles i morsmelk. Ved bruk under amming bør fordelen ved amming for barnet vurderes mot fordelen av behandling for moren.

Bivirkninger: Stort sett milde til moderate og fører sjelden til at behandlingen må avsluttes. Infusjonsrelaterte bivirkninger er sett, inkl. rødming/hetetokter, kløe, utslett og urticaria. *Hyppige (>1/100):* Blod: Koagulopati. Gastrointestinale: Diaré, oppkast, kvalme. Hud: Utslett, kløe. Lever: Økning av ALAT og ASAT, økt nivå av alkaliske fosfataser i blodet, økt bilirubinnivå, økning av gammaglutamytransferase. Metabolske: Hypokalemi. Neurologiske: Kramper, hodepine. Sirkulatoriske: Rødming. Urogenitale: Økt kreatininnivå i blodet. *Mindre hyppige:* Gastrointestinale: Smerter i øvre del av abdomen. Hud: Urticaria. Lever: Kolestase. Metabolske: Hyperglykemi. Sirkulatoriske: Hypertensjon, hetetokter. Øvrige: Smerter på infusjonsstedet.

Overdosering/Forgiftning: Det er rappotert feiladministrering av en enkeltdose på 400 mg anidulafungin som startdose uten at kliniske bivirkninger ble rapportert. Ingen dosebegrensende toksisitet ble observert ved en startdose på 260 mg etterfulgt av 130 mg daglig hos friske individer. Noen opplevde forbigående, asymptomatiske forhøyninger av transaminaser (≤3 × ULN). Anidulafungin er ikke dialyserbart.

Egenskaper: *Klassifisering:* Anidulafungin er et halvsyntetisk echinokandin, et lipopeptid fremstilt fra et fermenteringsprodukt av Aspergillus nidulans. Har vist fungicid aktivitet mot Candida-arter og mot regioner med aktiv cellevekst i hyfer av Aspergillus fumigatus. *Virkningsmekanisme:* Hemmer selektivt 1,3-ß-D-glukansyntase, et enzym som finnes i soppceller, men ikke i celler hos pattedyr. Dette fører til hemming av dannelsen av 1,3-ß-D-glukan, en essensiell komponent i soppens cellevegg. *Proteinbinding:* Bindes i stor grad (>99%) til plasmaproteiner. Det er ikke utført spesifikke vevsdistribusjonsstudier. *Fordeling:* Rask distribusjonshalveringstid (0,5-1 time) og et distribusjonsvolum på 30-50 liter. «Steady state» nås den første dagen etter en startdose. *Halveringstid:* Clearance er 1 liter/time. Dominerende eliminasjonshalveringstid på ca. 24 timer og en terminal halveringstid på 40-50 timer. *Metabolisme:* Hepatisk metabolisme er ikke sett. Anidulafungin gjennomgår en langsom kjemisk nedbrytning til et peptid med åpen ring som mangler antimykotisk aktivitet. Peptidet omdannes deretter til peptidiske nedbrytningsprodukter. *Utskillelse:* Hovedsakelig via galle. Ubetydelig renal clearance (<1%).

Oppbevaring og holdbarhet: Rekonstituert oppløsning bør fortynnes videre innen 1 time. Kjemisk og fysisk stabilitet for ferdig fortynnet infusjonsvæske er vist i 24 timer ved 25°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart.

Andre opplysninger: Preparatet må fortynnes med oppløsningsvæsken og deretter fortynnes videre med 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid til infusjon eller 50 mg/ml (5%) glukose til infusjon. Forlikeligheten av rekonstituert legemiddel med andre intravenøse substanser, tilsetningsstoffer eller legemidler er ukjent.

Tilberedning av infusjonsvæske:

Dose	Totaltrekonstituert volum	Infusjonsvolum[1]	Totalt infusjonsvolum	Konsentrasjoninfusjonsvæske
100 mg	30 ml (1 eske)	250 ml	280 ml	0,36 mg/ml
200 mg	60 ml (2 esker)	500 ml	560 ml	0,36 mg/ml

[1]Enten 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid til infusjon eller 50 mg/ml (5%) glukose til infusjon.

Sjekk visuelt at oppløsningen ikke inneholder partikler eller er misfarget.

Rekvireringsregel: Behandlingen skal startes av en lege med erfaring i behandling av invasive soppinfeksjoner.

Pakninger og priser: 1 stk. (hettegl.) kr 4210,10.

Sist endret: 15.11.2009

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

E2010-0169

Pfizer AS - Postboks 3 - 1324 Lysaker - Tlf. 67 52 61 00 - www.pfizer.no

CUBICIN®

daptomycin

- Cubicin® er den første i en ny klasse av antibiotika – cykliske lipopeptider[1,2]
- Cubicin® er godkjent til behandling av kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner hos voksne i 7-14 dager eller inntil infeksjonen er helbredet[3]
- Cubicin® viser in vitro hurtig, konsentrasjonsavhengig bakteriedrepende aktivitet mot grampositive organismer med kun ubetydelig celledestruksjon[3]
- Cubicin® gis som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter én gang daglig[3]
- Cubicin® oppbevares i kjøleskap (2-8°C)[3]
- Oppløsningen er stabil i hetteglasset i 12 timer ved 25°C og opptil 48 timer ved 2-8°C[3]
- Fortynnet oppløsning er stabil i infusjonsbeholderen i 12 timer ved <25°C eller 24 timer ved 2-8°C[3]

Referencer:
1. Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2538–44.
2. Tedesco KL, Rybak MJ. Pharmacotherapy 2004; 24: 41–57.
3. SPC
Id-kode: 3527/01.2007

Cubicin «Novartis»
Antibakterielt middel til systemisk bruk ATC-nr.: J01X X09

PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning *350 mg og 500 mg:* *1 hetteglass inneh.:* Daptomycin 350 mg, resp. 500 mg, natriumhydroksid.
Indikasjoner: Behandling av kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner hos voksne. Kun effekt mot grampositive bakterier. Administreres sammen med passende antibakterielle midler i blandede infeksjoner dersom gramnegative og/eller visse typer anaerobe bakterier mistenkes. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.
Dosering: Gis som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter. Anbefalt dose: 4 mg/kg 1 gang hver 24. time i 7-14 dager eller til infeksjonen er helbredet. *Nedsatt nyrefunksjon:* Pga. begrenset klinisk erfaring bør behandlingsrespons og nyrefunksjon overvåkes nøye hos alle med kreatininclearance <80 ml/minutt. Daptomycin skal kun brukes ved kreatininclearance <30 ml/minutt, når det forventes at klinisk fordel oppveier potensiell risiko. Ved kreatininclearance <30 ml/minutt og hos pasienter på hemodialyse eller CAPD (kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse), bør dosen reduseres til 4 mg/kg 1 gang hver 48. time. Administreres etter fullført dialyse på dialysedager, så langt det er mulig. *Nedsatt leverfunksjon:* Forsiktighet bør utvises ved alvorlig nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» klasse C) pga. manglende data. *Eldre: >65 år:* Data vedrørende sikkerhet og effekt er begrenset. Forsiktighet bør utvises. *Barn og ungdom: <18 år:* Anbefales ikke pga. manglende data.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for virkestoffet eller hjelpestoffet.
Forsiktighetsregler: Bruk ved bakteriemi anbefales ikke pga. begrenset erfaring. Daptomycin kan gi økning av CPK i plasma og CPK bør monitoreres ved behandlingsstart, samt minimum 1 gang/uke under behandling. Regelmessige undersøkelser for tegn og symptomer på myopati anbefales. CPK bør monitoreres >1 gang/uke ved CPK >5 ganger øvre normalgrense (ULN) ved behandlingsstart, og hos pasienter med høyere risiko for å utvikle myopati.Hvis uforklarlig muskelsmerte, -sårhet, -svakhet eller -krampe oppstår, skal CPK måles annenhver dag. Bør seponeres ved uforklarlige muskelsymptomer, hvis CPK blir >5 × ULN. Ved tegn eller symptomer på perifer neuropati skal pasienten undersøkes, og seponering overveies. Svekket nyrefunksjon er rapportert. Årsakssammenhengen er uklar. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan i seg selv predisponere til forhøyde nivåer av daptomycin, som kan øke risikoen for myopati. Pga. begrenset informasjon om sikkerhet og effekt, bør forsiktighet utvises hos svært overvektige (BMI >40 kg/m^2). Bruk av antibiotika kan fremme overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer. Hvis superinfeksjon oppstår, må relevante tiltak iverksettes. Antibiotikaassosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt av mild til livstruende alvorlighetsgrad, er rapportert ved bruk av antibakterielle midler. Dette bør tas i betraktning dersom diaré oppstår under eller like etter behandling.
Interaksjoner: Enkelte tilfeller av markert CPK-økning og rabdomyolyse er sett ved samtidig behandling med andre legemidler som kan forårsake myopati. Andre legemidler forbundet med myopati bør seponeres midlertidig under behandlingen, med mindre fordelene ved samtidig behandling oppveier risikoen. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås skal CPK måles >1 gang/uke, og pasientene overvåkes nøye for tegn eller symptomer på myopati. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av andre legemidler som kan redusere renal clearance (f.eks. NSAIDs og COX-2-hemmere). Daptomycin kan interferere med protrombintid-analyser og gi en tilsynelatende forlenging av protrombintid (PT) og forhøyet INR. Ved uforklarlige abnormaliteter i PT-INR, bør en mulig in vitro interaksjon med laboratorietesten tas i betraktning. Muligheten for feilaktige resultater kan reduseres ved å ta prøver for PT-INR nær tidspunktet for laveste plasmakonsentrasjon av daptomycin.
Graviditet/Amming: *Overgang i placenta:* Kliniske data foreligger ikke. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke potensielle fordeler oppveier mulig risiko. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Amming bør avbrytes under behandling.
Bivirkninger: *Hyppige (>1/100):* Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, diaré. Hud: Utslett. Neurologiske: Hodepine. Øvrige: Soppinfeksjoner, reaksjoner på infusjonsstedet. *Mindre hyppige:* Blod: Trombocytopeni, anemi. Gastrointestinale: Forstoppelse, buksmerter, dyspepsi, glossitt. Hud: Pruritus, urticaria. Lever: Gulsott. Metabolske: Hyperglykemi. Muskel-skjelettsystemet: Myositt, muskelsvakhet, muskelsmerter, artralgi. Neurologiske: Svimmelhet, parestesi, smaksforstyrrelser. Psykiske: Angst, søvnløshet. Sirkulatoriske: Supraventrikulær takykardi, ekstrasystoli, hypertensjon, hypotensjon. Urogenitale: Urinveisinfeksjon, vaginitt. Øvrige: Anoreksi, rødming, pyreksi, svakhet, tretthet, smerte. *Sjeldne (<1/1000):* Blod: Eosinofili. Øvrige: Anafylaksi, overfølsomhet (inkl. pulmonal eosinofili, væskefylt utslett, følelse av orofaryngeal hevelse). *Laboratorieverdier:* Økte leverenzymer (ALT, AST, alkalisk fosfatase), økt CPK. Elektrolyttubalanse, økt serumkreatinin, økt myoglobin, økt LDH. Isolerte tilfeller av infusjonsreaksjoner (inkl. takykardi, tetthet i brystet, pyreksi, kulderystelser, «flushing», vertigo, synkope, metallsmak), rabdomyolyse og økte transaminaser i forbindelse med myopati.
Overdosering/Forgiftning: *Behandling:* Støttende. Sakte utskillelse ved hemodialyse (ca. 15% i løpet av 4 timer) eller peritonealdialyse (ca. 11% i løpet av 48 timer).
Egenskaper: *Klassifisering:* Syklisk lipopeptid mot grampositive bakterier. *Virkningsmekanisme:* Bindes til bakteriemembraner (i nærvær av kalsiumioner) til celler i voksende og stasjonær fase, og fører til depolarisering og rask hemming av protein-, DNA- og RNA-syntese. Dette resulterer i bakteriell celledød med ubetydelig cellelyse. *Proteinbinding:* Ca. 90%. *Fordeling:* Distribueres fortrinnsvis i høyt vaskularisert vev, trenger i mindre grad gjennom blod-hjernebarrieren og placentabarrieren. Distribusjonsvolum: Ca. 0,1 liter/kg, tilsv. primært ekstracellulær distribusjon. *Metabolisme:* Minimal. *Utskillelse:* Hovedsakelig via nyrene.
Andre opplysninger: Rekonstitueres i NaCl 0,9% eller vann til injeksjonsvæsker. Aseptisk teknikk skal benyttes. Aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin og lidokain er kompatible med daptomycin infusjonsvæske.. Se for øvrig pakningsvedlegg.
Pakninger og priser: ***350 mg:*** Hettegl.: 1 stk. 964,60. ***500 mg:*** Hettegl.: 1 stk. 1446,70. **Sist endret:** 17.11.2006 (SPC 25.07.2006)

NOVARTIS Novartis Norge AS • Postboks 237 Økern • 0510 Oslo • Tlf.: 23 05 20 00 • Faks 23 05 20 01 • www.novartis.no

tikapress (17). Ved øvrige sengeposter er det vanlig å finne få eller ingen sekundærtilfeller (18). Dette er i tråd med våre observasjoner.

Erfaringene fra MRSA-utbruddet ved nyfødt–intensivavdelingen viser at sanering ikke alltid lykkes. Risiko for residiv etter sanering er til stede, og etterleving av anbefalingene i Nasjonal MRSA-veileder er ressurskrevende for de koloniserte og for sykehuset.

Avdelingen fikk kontroll over utbruddet til tross for at barna og mødrene fortsatt var kolonisert.

Fokus på hygiene og antrekk

Sverige har omtrent samme prevalens av MRSA som oss (19). Der anbefales det sjelden saneringsforsøk, og de bruker smittefrakk og munnbind sjeldnere enn oss. Fokus er på skjerpet håndhygiene og arbeidsantrekk. Enerom tilstrebes (20,21,22). Vi antar at deres anbefalinger er mindre belastende dersom de ikke medfører større økning av MRSA.

Studier som sammenligner de to lands retningslinjer anvendt i Norge, savnes. I ettertid spør vi oss om smitteoppsporingen kunne ha vært mindre omfattende.

Referanser:

1.www.fhi.no/smittevern/stafylokokkinfeksjoner.

2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases. 6. utg. Philadelphia, PA: Elsevier/Churchill Livingstone, 2005: 2321-51

3. MRSA-veilederen. Nasjonal veileder for å forebygge spredning av meticillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA) i helseinstitusjoner. Nasjonalt folkehelseinstitutt og Helsedirektoratet. September 2008 og juni 2009.

4. Falagas ME, Bliziotis IA, Fra Falagas ME, Bliziotis IA, Fragoulis KN. Oral rifampin for eradication of Staphylococcus aureus carriage from healthy and sick populations: a systematic revue of the evidence from comparative trials. American Journal of Infection Control 2007; 35:106-14.

5. Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, Eady A. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD003340.

6. D.N. Gilbert, MD, R.C. Moellering, Jr., M.D., G.M. Eliopoulos, M.D., H.F. Chambers, M.D., M.S. Saag, M.D., The Sandford guide to antimicrobial therapy 2009. Thirty-Ninth Edition p65.

7. M. Buehlmann, MD; R. Frei, MD; L. Fenner, MD; M. Dangel, MPH; U. Fluckiger, MD; A.F. Widmer, MD, MS. Highly Effective Regimen for Decolonization of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Carriers. Infection Control and Hospital Epidemiology June 2008, vol. 29, no6.

8 Wendt C, Schinke S, Württenberger M Oberdorfer K. Value of whole-body washing with clorhexidine for the eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007 Sep;28(9):1036-43. Epub 2007 Jul 3.

9. Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. Drug utilisation on a preterm and neonatal intensiv care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Jan;66(1):87-95. Epub 2009 Sep 16.

10. Litzow JM, Gill CJ, Mantaring JB, Fox MP, MacLeod WB, Mendoza M, Mendoza S. High frequency of multidrug-resistant gram-negative rods in 2 neonatal intensive care units in the Philippines. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Jun;30(6):543-9

11. M. Lindberg, M. Carlsson, M. Högman, B. Skytt. Suffering from meticillin-resistant Staphylococcus aureus: experiences and understandings of colonisation. Journal of Hospital Infection (2009) 73, 271-277.

12. P. Criddle, J. Potter. Exploring patients` views on colonisation with meticillin-resistant Staphylococcus aureus. British Journal of Infection Control, Vol. 7, No. 2, 24-28 (2006).

13. Jenum PA, Walberg M, Rønning EJ Kristoffersen M. Meticillinresistent Staphylococcus aureus-infeksjon i barselavdeling. Tidsskrift for Den norske legeforening nr. 8, 2008; 128: 933-5.

14.Andersen BM, Lindemann R, Bergh K et al. Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive unit associated with understaffing, overcrowding and mixing of patients. J Hosp Infect 2002; 50: 18-24.

15.David MD, Kearns AM, Gossain S et al. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: nosocomial transmission in a neonatal unit. J Hosp Infect 2006; 64: 244-50.

16.Bertin ML, Vinski J, Schmitt S et al. Outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and infection in a neonatal intensive care unit epidemiologically linked to a health care worker with chronic otitis. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27: 581-5.

17. Gastmeier P, Schwab F, Geffers C, Ruden H. To isolate or not to isolate? Analysis of data from a German Nosocomial Infection Surveillance System regarding the placement of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus in private rooms in intensive care units. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2004; 25: 109-13.

18. Loveday HP, Pellowe CM, Jones SR, Pratt RJ.A systematic revue of the evidence for intervention for the prevention and control of methicillin-resistenat Staphylococcus aureus (1196-2004):report to the Joint MRSA Working Party (Subgroup A). Journal of Hospital Infection 2006;63: Suppl-70.

19.www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports.

20. Rekommendationer för handlägging av personal inom vård och omsorg avseende MRSA. Socialstyrelsen 2007-130-5. www.socialstyrelsen.se. Juni 2007.

21. Handlingsprogram för MRSA inkl. riskområder og rutiner. Landstinget i Värmland. Revidert 2007-06-21.

22. www.smittskyddstockholm.se

I anledning den europeiske antibiotikadagen 2010 ble en liten mikrobiologisk "dikterisk stunt" begått av pesta's mangeårige kasserer, Eivind Ragnhildstveit.

I tillegg til diktlesning ble dagen markert ved Sykehuset Østfold, som ved så mange sykehus i Norge den 18.11, med foredrag i auditoriet og "utstilling" på mikrobiologisk avdeling.

Res-rus

Acinetobacter baumannii
Lei å få i glaningi
Resistent mot alt og alle
For intet middel vil den falle
Har store cloner
Med integroner
Gamle Colistin
Kan være fin
Men med sin OXA-CARBA D
Er dette det mest resistente man kan se.

Pseudomonas med sin grønne glans
Byr stadig opp til siste dans
Når den viser frem sin metallobetalactamase
Vi stønner tungt i ren ekstase .

Men nå er det blitt for gæli
Selv E. coli fra New Delhi
Har VIM og IMP og GIM og DIM
Og noen også SPM og SIM
Enzymer innen CARBA klasse
Følger nå med på flyttelasse (t) .

Adam
had `em .

ER

VEILEDNING FOR FORFATTERE

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

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

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

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

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

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

VEILEDNING FOR ANNONSØRER

Vi er takknemlige for bidrag i form av annonser i *pest*-POSTEN. Bladet blir trykket i et opplag på ca. 350 - 400 og distribuert gratis til alle medlemmer av Norsk forening for infeksjonsmedisin. Annonsepris sort/hvitt: kr. 2.000 pr. 1/1 side. Omslagssider (2. side, nest siste og siste side) kr. 2.500. Fargeannonse kr. 3.000 pr. 1/1 side (ikke omslagside). Prisene gjelder ferdige annonser. Manusformat A4, positivt trykk på papir eller film. Husk at manuskriptet skal forminskes til G 5 -format (16,9 x 23,8 cm). Vi må ta et forbehold om annonseplass i forhold til stoffmengden forøvrig. Redaksjonen har vedtatt å gjennomføre en rulleringsordning ved stor pågang av annonsører.