

# *pest-POSTEN*

---

Nr. 2, 2013 - 19. årgang



**MEDLEMSBLAD FOR  
NORSK FORENING FOR INFEKSJONSMEDISIN**

pest-POSTEN

- for kolleger,

- fra kolleger!

## INNHOOLD

### REDAKSJONEN

#### - *Ansvarlig redaktør* :

Arild Mæland  
 Infeksjonsmedisinsk avdeling  
 Oslo universitetssykehus Ullevål  
 arild.maeland@ullevål.no

#### - *Medredaktør* :

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

#### - *Kulturredaktør* :

**Bjørn Myrvang**  
 Infeksjonsmedisinsk avdeling  
 Oslo universitetssykehus Ullevål  
 bjmy@uus.no

#### - *Redaksjonssekretær* :

**Jon Birger Haug**  
 Infeksjonsmedisinsk avdeling  
 Oslo universitetssykehus Ullevål  
 jobhau57@gmail.com

#### - *Annonsejef* :

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

#### - *Øvrige medarbeidere* :

Faglig medarbeider Sør-Øst  
 Faglig medarbeider Vest  
 Faglig medarbeider Midt  
 Faglig medarbeider Nord

**NB: STILLINGENE ER LEDIGE!**

Redaksjonelt	s. 4
Vårmøtet NFIM/NFMM, Tromsø	s. 5
Årsmøtet 2013 - NFIM	s. 15
Fotogåten	s. 17
Snart spesialister (Tropkurs Bergen)	s. 17
Aksel Schreiner 80 år	s. 18
Lepremuseet truet!	s. 19
Doktorgrad Arne Brock Brantsæter	s. 20
Doktorgrad Dag Torfoss	s. 21
Diktspalten	s. 22
Lest i litteraturen (1)	s. 24
Møtekalender	s. 24
April - Amsterdam agenda (EASL)	s. 27
Skit har blitt stuerent!	s. 32
Våre infeksjonsavdelinger: Levanger	s. 35
Lest i litteraturen (2)	s. 38
Løsning Fotogåte	s. 38
Antibiotikaretningslinjer for sykehus	s. 39
Parasittologissima!	s. 42
Veiledning for forfattere og annonsører	s. 43

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

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

**Telefon:** 22 11 92 86

**Telefax:** 22 11 91 81

**E-post:** arild.maeland@ous.no

**ISSN: 080 - 2510**

**Forsiden:** ”Vektorserien ” -  
*Ixodes ricinus*  
 vektor for *Borrelia burgdorferi*

## ***pest-KONTUNITET, kontinuitets-POSTEN***



Dag Bratlid er professor og overlege i Trondheim. I Dagens Næringsliv lørdag 15. juni mener han i en kronikk at sykehusleger er hjemme når jobben må gjøres. Han viser til at halvparten av alle innleggelser og operasjoner skjer på kveld og natt når bare vakthavende personell er til stede. Han mener at mange sykehusavdelinger er overbemannet på dagtid og underbemannet etter klokken fem og at arbeidstidsavtaler bør endres slik at legene kan jobbe mindre på dagtid mandag - fredag og mer på kveld og natt og helg, og dertil ha så korte vakter at de er opplagte og uthvilte når de jobber utenfor dagtid. Han vil ha deltidleger.

Vi tror Bratlid er på ville veier. Vi tror vi heller må søke etter det stikk motsatte, nemlig leger og avdelinger som får gjort den jobben de skal gjøre i størst mulig grad på dagtid mandag til fredag. Vi tror det er den mest naturlige arbeids- og hvilerytme og vi tror det gir best kvalitet. Vi tror det er en uting at kirurger prøver å få til elektive operasjoner etter vanlig arbeidstid, fordi det er da de har tid og ledig operasjonsstue. Vil virkelig Bratlid den dagen han trenger en operasjon, like gjerne bli operert klokken fire på natten av en skiftarbeider i stedet for på dagtid av et team med en fysiologisk døgnrytme i kroppen ?

Det er muligvis betegnende at Bratlids kronikk kommer i næringslivsavisen, for innlegget avspeiler en tankegang hvor at alt dreier seg om produksjon, tid og penger. Vi tror vårt arbeid på sykehus også bør dreie seg om god pasientomsorg. Og er det noe som våre pasienter ønsker seg så er det kontinuitet, de ønsker seg en dagarbeider som er til stede også neste dag. På en kirurgisk avdeling må vi derfor søke etter å få redusert vaktarbeide til kun virkelig ø-hj. Vi må søke etter en harmoni mellom tilgjengelige kirurger, hjelpepersonell og ledige operasjonsstuer på dagtid, vi må ikke søke

etter å utnytte en tom operasjonsstue klokken fire om natten.

Også på medisinske avdelinger har vi noe av det samme problemet, vår arbeidstid blir stadig mer oppstykket, assistentleger er i stadig i høyere grad skiftarbeidere. Overleger har det foreløpig bedre, men vinden blåser feil vei. Kvaliteten på utdannelsen av grenspesialister reduseres stadig. Snart bør nå alle faglige foredrag ved lunsjen holdes to ganger, for at i hvert fall brorparten av avdelingens leger skal få det med seg.

Det paradoksale er at det er vernebestemmelser som forfektes av tillitsmannsapparatet og Legeforeningen som driver oss feil vei. Landet over har vi i mange år brutt disse bestemmelsene og hatt «ulovlige» tjenesteplaner. Men planene har vært gode for pasientene, som får oppleve kontinuitet, for legene som får en god arbeids- og hvilerytme, og for avdelingenes drift. Når vi finner at vernebestemmelsene ikke verner oss, da er det vernebestemmelsen som bør endres og ikke våre tjenesteplaner. Våre vernebestemmelser er foreldet, de stammer fra en tid med monotone, fysisk slitsomme jobber.

Vi gratulerer kollega Per Fugelli med Fritt Ord – prisen. Han opplevde som pasient en stim av engangsleger. Er du en slik engangslege? Vi håper ikke det. Engangslege Dag Bratlid's kronikk likes kanskje av næringslivsledere og produksjonsopptatte helsebyråkrater. Men p-P anbefaler våre pasienter å søke leger som vil – og kan – snakke med dem to ganger.

p.s p-P ønsker sine lesere en god, kontinuerlig sommer!

*Arild Mæland*

## *Vårmøtet NFIM / NFMM 2013*

### *Tromsø, Universitetssykehuset i Nord-Norge*

---

Av Trond Bruun og Jon Birger Haug

---

*Årets vårmøte kunne ikke fått en bedre ramme i et varmt og solfylt Tromsø. Vegard Skogen og resten av arrangementskomiteen kunne onsdagskvelden stolt ønske velkommen på nordnorsk vis med Mack-øl, måsegg, selkjøtt og hvalkjøtt servert på Løkta fyr, med sjø på alle kanter og sol også ved midnatt. Festmiddagen torsdagskvelden ble servert på kaikanten i Arctandria restaurant, også den med et nordnorsk preg, med krabbe, tørrfisk og mere til. Taler og prisutdeling ble det selvsagt også.*

*Alexander Leiva takket av som leder i NFIM og fikk avløsning av Arne Broch Brantsæter. Bent og Elisabeth von der Lippe ble tildelt infeksjonsforeningens hederspris. Både rammen og innholdet under årets møte høstet mange lovord fra over 80 deltagere. Det faglige programmet var variert og med fokus først og fremst på HIV, proteseinfeksjoner og Gram-negativ resistens.*



#### **Helse Nord.**

*Lars Vorland, Helse Nord RHF.*

Helse Nord er ikke bare Norges desidert største helseregion. Den er også fremtidsrettet og har penger på bok til å gi rom for lån og investeringer, skal vi tro dens direktør Lars Vorland. Selvsagt har de også spesielle utfordringer pga. store

avstander. De har derfor mange sykehus (11 somatiske), mange luftambulansenheter (10) og de har nylig fått tre topp moderne ambulansebåter med bl.a. operasjonsstue. Helse Nord har lenge satset på moderne IKT-løsninger for å løse spesielle kommunikasjonsutfordringer i landsdelen. De satser nå friskt på nytt IKT-system, «FIKS»,

hvor en bl.a. går inn for strukturert journal framfor talegjenkjenning. Vorland talte også varmt for foretakets kvalitetsstrategi med fire hovedsatsninger: 1) Kunnskapsforankring (retningslinjer/prosedyrer). 2) Pasientfokus («patient based» helsetjeneste og ikke bare «evidence based»). 3) Pasientsikkerhet. 4) Dokumentasjon og analyse av medisinsk praksis. I den aktuelle debatt om overrapportering gav Vorland uttrykk for at rapportering er viktig, men den bør være relevant og helst automatisert.

### **HIV; Fra dødelig syndrom til kronisk sykdom – 30 år med HIV.**

*Johan N. Bruun, Universitetssykehuset Nord-Norge(UNN)/Universitetet i Tromsø (UiT).*

Mye er skjedd siden de første pasienter med ervervet immunsvikt med Pneumocystis og Kaposi sarkom ble diagnostisert i USA i 1981. Også i Norge fikk en tidlig slike tilfeller, og de utgjorde en stor andel av de innlagte på Infeksjonavdelingen på Ullevål sykehus på 80- og begynnelsen av 90-tallet. Sykelighet og dødelighet begynte imidlertid å falle allerede noen år før proteasehemmerne og trippelterapien kom på midten av 90-tallet. En annen merkestein har vært profylakse i svangerskap. De siste 10 årene er det i Norge ikke påvist mor-barn-smitte der HIV har vært erkjent og pasienten har fått antiretroviral terapi (ART). Også på verdensbasis har det vært stor fremgang. I Afrika sør for Sahara øker andelen av HIV positive som får ART stadig, og levealderen er igjen begynt å stige i noen av de hardest rammede landene. ART for å begrense smitte er også blitt viktig. I Norge har smittefrykt og stigmatisering vært blant de største utfordringene, ifølge Bruun. Han viste avisutklipp fra 80-tallet om ulike forslag for å begrense smitte, både fra medisinsk og politisk

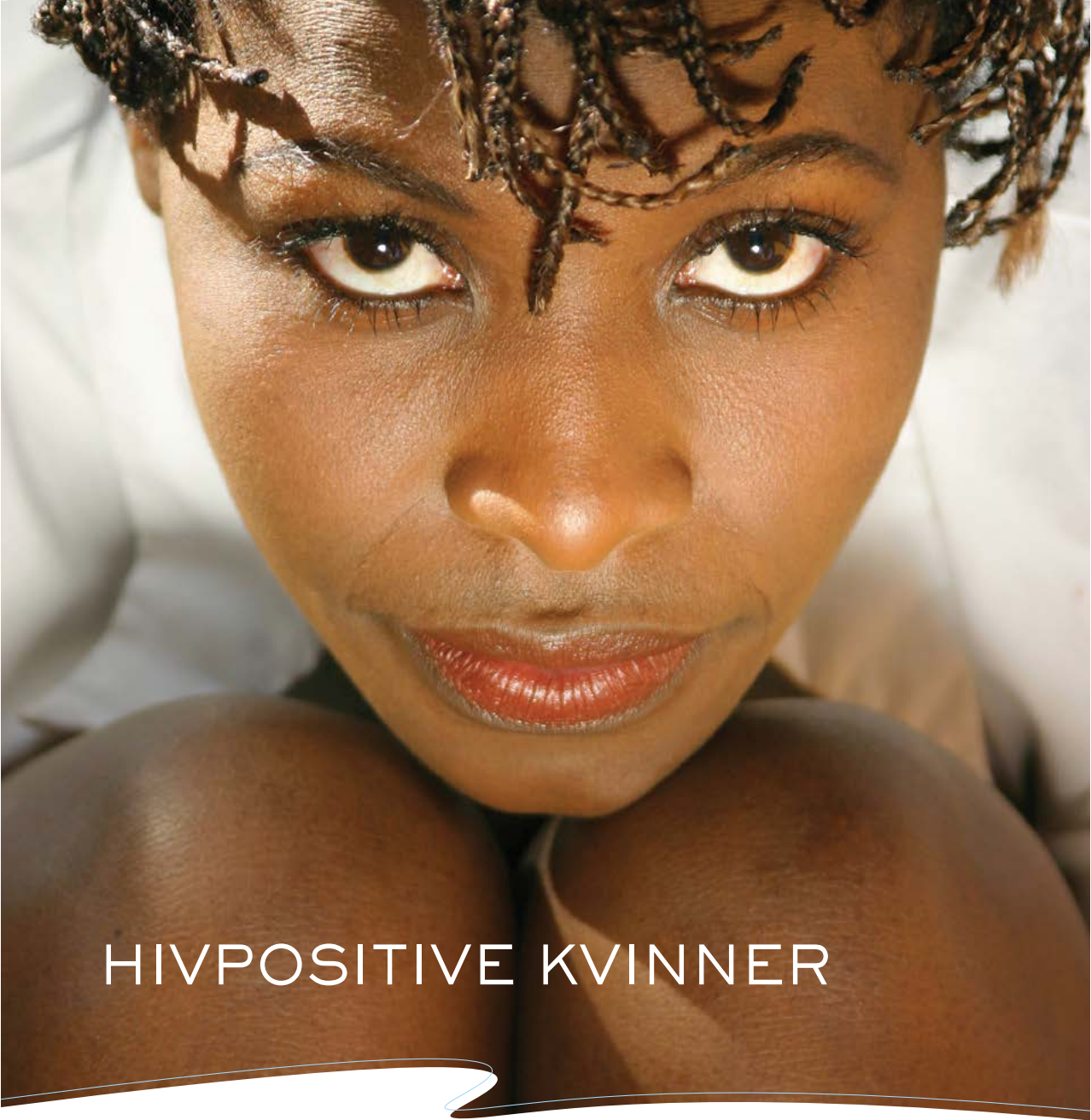
hold. Mye virker komisk i dag. Vi sliter imidlertid fremdeles med irrasjonalitet og stigmatisering, og det er også i dag behov for å fokusere på kunnskap og alles ansvar for å hindre smitte. Eksempelvis mente Bruun at noe av det som har gitt suksess i gruppen narkomane er nettopp informasjon, åpenhet og lavest mulig terskel til helsevesenet. I dag er mange av de HIV-positive innvandrere, og kulturforskjeller er blant hovedutfordringene. Også her må en tilpasse seg til målgruppen, f.eks. kan en tilby oppstart av behandling i sykehus for lettere å kunne gi informasjon, takle bivirkninger og sikre pasient-etterlevelse. HIV-epidemien har gjennom 30 år gitt store medisinske fremskritt i tillegg til ART. Ikke minst har HIV-forskningen gitt stor innsikt i immunologi og patogenese ved infeksjonssykdommer og malignitet. Vi har dessuten fått bedre diagnostikk og behandling av opportunistiske infeksjoner.

### **Pasientstemmen.**

*Kim Fangen, Nye Pluss.*

Fangen har siden begynnelsen av 2000-tallet vært med å kjempe for de HIV-positives rettigheter, bl.a. mot kriminalisering og reiserestriksjoner. Opphevelse av innreiseforbud til USA har vært en viktig seier. De HIV-positive har også opplevd betydelige fremskritt med hensyn til behandling og leveutsikter de siste årene. Fangen understreket at det likevel fremdeles er mangel på åpenhet i samfunnet, og mange av pasientene sliter psykisk. I 2009 kom den nasjonale handlingsplanen «Aksept og mestring» som inneholder mange bra tiltak, men ifølge Fangen så er lite gjort. Nyepluss er opprettet nettopp pga. for å få en økt satsing i forhold til disse utfordringene. De satser på informasjon til helsepersonell. I tillegg arrangeres bl.a. lærings- og mestringskurs, seminarer og andre møteplasser for HIV positive.





# HIVPOSITIV KVINNER

Hvilke hensyn bør du ta når du velger behandling?

**KALETRA**<sup>®</sup>  
(lopinavir/ritonavir)  
MY BODY AND MIND

abbvie

**MIKSTUR:** 1 ml inneh.: Lopinavir 80 mg, ritonavir 20 mg, etanol (42,4% v/v), fruktose 0,8 g, propylenglykol, glyserol, acesulfamkalkium, natriumsitrat (E 331), sitronsyre (E 330). Sukkerholdig. Sukkersjanssmak.

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

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

**Dosering:** Lopinavir/ritonavir skal anvendes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Anbefalt dose er 400/100 mg (2 tabletter à 200/50 mg)/5 ml 2 ganger daglig. Ved dosering 1 gang daglig kan dosen gis til voksne som 800/200 mg (4 tabletter à 200/50 mg). Doseringen 1 gang daglig bør begrenses til voksne pasienter som kun har meget få proteasehemmerrelaterte mutasjoner (dvs. færre enn 3 proteasehemmermutasjoner), og man bør ta høyde for risiko for svakere vedværende virushemning og høyere risiko for diaré i forhold til anbefalt standarddosering 2 ganger daglig. Mikstur kan gis til behandlingsnaive voksne som 10 ml 1 gang daglig. Mikstur anbefales til pasienter som har problemer med å svelge. **Til barn (2 år):** Anbefalt dose er 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate<sup>1</sup> 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 doseringsprøve. Mikstur anbefales for mest nøyaktig dosering. Hvis det vurderes som nødvendig å skifte til oral, fast legemiddelform hos barn <40 kg eller med kroppsoverflate 0,5-1,4 m<sup>2</sup>, og som er i stand til å svelge tabletter, kan 100/25 mg tabletter brukes. Voksen dosering av lopinavir/ritonavir 400/100 mg tabletter 2 ganger daglig kan brukes hos barn ≥40 kg eller med kroppsoverflate >1,4 m<sup>2</sup>. Doseringsveiledning barn for dosen 200/57,5 mg/m<sup>2</sup>:

Kroppsoverflate (m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	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)

<sup>1</sup>Kroppsoverflate (m<sup>2</sup>) = √[(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:** Det forventes ikke økte plasmakonsentrasjoner, da renal utskillelse av lopinavir og ritonavir er ubetydelig. Lopinavir og ritonavir er i høy grad proteinbundet, og det er usannsynlig at det vil forekomme noen vesentlig utskillelse gjennom hemodialyse eller peritonealdialyse. **Administrering:** Mikstur tas sammen med mat. Tablettene skal svelges hele, og etter uten mat. Må ikke tygges, deles eller knuses.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Må ikke gis sammen med legemidler som i høy grad er avhengig av CYP 3A for å utskilles og som ved økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilstander. Samtidig bruk med følgende legemidler er kontraindisert: Alfuzosin pga. risiko for alvorlig hypotensjon, amiodaron pga. økt risiko for arytmi eller andre alvorlige bivirkninger, astemizol, terfenadin og cisaprid pga. økt risiko for alvorlige arytmier, pimozid pga. økt risiko for alvorlige hematologiske abnormiteter eller andre alvorlige bivirkninger, dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin og metylergonovin pga. økt ergotoksiskitet inkl. vasospasmer og iskemi, lovastatin og simvastatin pga. økt risiko for myopati inkl. rhabdomyolyse, oralt midazolam og triazolam pga. økt risiko for ekstrem sedasjon og respiratorisk depresjon, vardenafil, fusidinsyre ved dermatologiske infeksjoner, sildenafil brukt til behandling av lungearteriehypertensjon (PAH) pga. økt potensiale for sildenafilrelaterte bivirkninger inkl. hypotensjon og synkope. Johannesurt (Hypericum perforatum) er kontraindisert pga. risiko for reduserte plasmakonsentrasjoner og redusert klinisk effekt av lopinavir/ritonavir. Lopinavir/ritonavir mikstur er kontraindisert til barn under 2 år, gravide, pasienter med nyre- eller leversvikt og pasienter som behandles med disulfiram eller metronidazol pga. potensiell fare for toksisitet av hjelpestoffet propylenglykol.

**Forsiktighetsregler:** Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med kronisk hepatitt B og C som behandles med antiretrovirale midler, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Pasienter med kronisk leverdysfunksjon har økt risiko for leverfunks-

jonsforstyrrelser. Hensiktsmessige laboratorietester bør utføres før behandlingen settes i gang, og tett overvåking bør utføres under behandlingen. Ved forverret leverfunksjon bør behandlingen avbrytes eller seponeres. Pasienter med hemofili må gjøres oppmerksom på muligheten for økt blødningstendens. Verdien 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. Inflammatisk 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, ledstivhet 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 propylenglykoltoksitet (f.eks. krampeanfalle, sløvhets, takykardi, hyperosmolaritet, melkesyreacidose, nyretoksisitet, hemolyse). Spesiell forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av legemidler som inducerer QT-forlengelse, f.eks. klofeniramin, kinidin, erytromycin, klaritromycin. Samtidig bruk av kolkisin, spesielt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, bør unngås. Samtidig bruk av tadalafil (indisert for behandling av lungearteriehypertensjon), fusidinsyre (ved osteoartikulære infeksjoner), salmeterol eller rivaroksaban er ikke anbefalt. Kombinasjon av lopinavir/ritonavir og atorvastatin er ikke anbefalt. Dersom bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig overvåking. Forsiktighet må utvises og mindre doser må vurderes dersom lopinavir/ritonavir brukes samtidig med rosuvastatin. Dersom behandling med HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales pravastatin eller fluvastatin. Særlig forsiktighet må utvises når lopinavir/ritonavir brukes samtidig med sildenafil eller tadalafil (for behandling av erektil dysfunksjon). Samtidig bruk av vardenafil og lopinavir/ritonavir er kontraindisert. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir med rifampicin anbefales ikke. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og østrogenbaserte orale antikonseptiva kan gi nedsatte etinyløstradiolnivåer, og derfor må alternative eller ytterligere prevensjonsmidler benyttes. Samtidig bruk av luftforer eller andre glukokortikoider, slik som budesonid, anbefales ikke. 1 ml mikstur inneholder 356,3 mg alkohol og 152,7 mg propylenglykol. Ekstra varsomhet bør utvises for nøyaktig beregning av miksturdosene, ved overføring av forskrivnings- og dispenseringsinformasjon samt doseringsinstruksjoner, for å minimalisere risikoen for feilmedisinering og overdosering. Dette er spesielt viktig for spedbarn og små barn. Total mengde alkohol og propylenglykol som gis til barn bør vurderes for å unngå toksisitet. Barn bør monitoreres tett mht. toksisitet inkl. hyperosmolaritet med/uten melkesyreacidose, renal toksisitet, CNS-depresjon (inkl. stupor, koma, apné), kramper, hypotoni, hjertearytmi, EKG-forandringer, hemolyse. Livstruende tilfeller av hjertetoksisitet (inkl. komplett AV-blokk, bradykardi, kardiomyopati), melkesyreacidose, akutt nyresvikt, CNS-depresjon og regulatoriske komplikasjoner med død til følge er rapportert etter markedsføring, hovedsakelig hos premature nyfødte.

**Interaksjoner:** Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP 3A, kan gi økte plasmakonsentrasjoner av det andre legemidlet og dermed øke eller forlenge dets effekt og bivirkninger. **Nukleoside/nukleotide revers transkriptasehemmere:** Lopinavir/ritonavir inducerer glukuronidering, og har derfor potensiale til å redusere zidovudin- og abakavir-plasmakonsentrasjoner. Tenofovirkonsentrasjonen kan øke med ca. 32%. Høyere tenofovirkonsentrasjoner kan fremkalle tenofovirassosierte bivirkninger, inkl. renale forstyrrelser. **Ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere:** Efavirenz og nevirapin reduserer lopinavirkonsentrasjonen. Dosering av lopinavir/ritonavir bør økes til 500/125 mg 2 ganger daglig ved samtidig bruk av efavirenz eller nevirapin. Lopinavir/ritonavir må ikke administreres 1 gang daglig i kombinasjon med efavirenz eller nevirapin. **Hiv CCR5-antagonist (maraviroc):** Doseringen av maraviroc bør reduseres til 150 mg 2 ganger daglig ved samtidig bruk av Kaletra 400/100 mg 2 ganger daglig. **Andre hiv-proteasehemmere (fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir/ritonavir):** Standarddoser av lopinavir/ritonavir reduserer amprenavirkonsentrasjonen. Kombinasjon med fosamprenavir er ikke anbefalt. Lopinavir/ritonavir må ikke administreres 1 gang daglig i kombinasjon med fosamprenavir eller nelfinavir. Kombinasjon av lopinavir/ritonavir med tipranavir/ritonavir er ikke anbefalt. **Analgetika (fentanyl):** Nøye overvåking av bivirkninger (særlig respiratorisk depresjon og sedasjon) anbefales ved samtidig administrering av fentanyl pga. høye plasmakonsentrasjoner av fentanyl grunnet CYP 3A4-hemming. **Antiaritmika (digoksin, biperidil, systemisk lidokain og kinidin):** Konsentrasjonene kan øke. Forsiktighet må utvises og det anbefales å overvåke konsentrasjonene hvis mulig. **Antibiotika (klaritromycin):** Konsentrasjonen kan øke. Ved nedsatt nyrefunksjon bør dosereduksjon av klaritromycin vurderes. Forsiktighet bør utvises ved bruk av klaritromycin sammen med lopinavir/ritonavir ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon. **Cytostatika (tyrosinkinasehemmere):** Konsentrasjonen av de fleste tyrosinkinasehemmere, slik som dasatinib, nilotinib, vinkristin og vinblastin, kan øke. Det er mulighet for økt forekomst av bivirkninger. Nøye overvåking av toleranse overfor disse cytostatika anbefales. **Antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban):** Konsentrasjonen av warfarin kan påvirkes begge veier. Det anbefales at INR overvåkes. Samtidig bruk av rivaroksaban og lopinavir/ritonavir kan øke eksponeringen av rivaroksaban og dermed blødningssrisikoen. Rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter som allerede bruker lopinavir/ritonavir. **Anti epileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, lamotrigin og valproat):** Fenytoin-, karbamazepin- og fenobarbitalnivåene bør overvåkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir. Det kan bli



nødvendig å øke lopinavir/ritonavirdosen. Lopinavir/ritonavir må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med fenytoin, karbamazepin og fenobarbital. Pasienter bør monitoreres nøye for en redusert effekt av valproat/valproinsyre ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og valproinsyre eller valproat. Oppstart eller seponering av behandling med lopinavir/ritonavir hos pasienter som allerede tar vedlikeholdsdose av lamotrigin: Lamotrigindosen må muligens økes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir, eller reduseres dersom lopinavir/ritonavir seponeres. For å se om dosejustering av lamotrigin er nødvendig bør plasmakonsentrasjonen av lamotrigin monitoreres, spesielt før og i løpet av de 2 første ukene etter oppstart eller seponering av lopinavir/ritonavir. Pasienter som allerede bruker lopinavir/ritonavir og skal starte på lamotrigin: Dosejustering er ikke nødvendig om man følger den anbefalte doseopptappingen til lamotrigin. **Antidepressiver og anxiolytika (trazodon):** Konsentrasjonen kan øke. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og lavere trazodondose bør vurderes. **Antimykotika (ketokonazol, itraconazol og vorikonazol):** Serumkonsentrasjonen av ketokonazol og itraconazol kan øke. Vorikonazols konsentrasjon kan reduseres. Høye doser av ketokonazol og itraconazol (>200 mg/dag) anbefales ikke. Samtidig bruk av vorikonazol og lavdose ritonavir (100 mg/dag daglig) bør unngås, med mindre en nytte-/risikounderretning retterdiggjøring bruk av vorikonazol. **Giktmidler (kolkisin):** Kolkisinkonsentrasjonen kan øke. Samtidig bruk er ikke anbefalt pga. en potensiell økning i kolkisinerelatert nevromuskulær toksisitet inkl. rabdomyolyse, spesielt ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon. **Antinfektiva (fusidinsyre):** Fusidinsyrekonsentrasjonen kan øke. Under bruk ved osteoartrikulære infeksjoner der samtidig bruk er uunnødvendig, er nøye klinisk monitorering mht. muskulære bivirkninger sterkt anbefalt. Kontraindisert ved dermatologiske indikasjoner. **Antimykobakterielle midler:** Rifabutin: Konsentrasjonen av rifabutin og dens aktive metabolitt kan øke. Rifabutindosen anbefales redusert til 150 mg 3 ganger/uke på faste dager. Økt overvåking for rifabutinassoiserte bivirkninger, inkl. nøytropeni og uveitt, anbefales. Ytterligere reduksjon til 150 mg 2 ganger/uke kan være nødvendig dersom 3 doser/uke ikke blir tolerert. 2 doser/uke gir ikke optimal eksponering for rifabutin og kan medføre risiko for rifamycinresistens og behandlingssvikt. Rifampicin: Samtidig bruk av rifampicin er ikke anbefalt da redusert lopinavir/ritonavirkonsentrasjon kan gi signifikant reduksjon i lopinavirs terapeutiske effekt. **Benzodiazepiner (midazolam):** Ved samtidig bruk kan konsentrasjonene til oralt midazolam øke 13 ganger og til parenteralt midazolam 4 ganger. Lopinavir/ritonavir skal ikke gis samtidig med oralt midazolam. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og parenteralt midazolam. Dersom lopinavir/ritonavir gis samtidig med parenteralt midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende, som sikrer grundig klinisk overvåking og hensiktsmessig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller langvarig sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkeltdose med midazolam. **Beta<sub>2</sub>-agonister, langtidsvirkende (salmeterol):** Salmeterolkonsentrasjonen er forventet å øke. Samtidig bruk med salmeterol er ikke anbefalt pga. økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger, inkl. QT-forlengelse, palpitasjoner og økt systolisk tryk. **Kalsiumantagonister (felodipin, nifedipin og nikardipin):** Serumkonsentrasjonene kan øke. Klinisk overvåking av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales. **Kortikosteroider:** Deksametason: Lopinavir/ritonavirkonsentrasjonen kan reduseres. Klinisk overvåking av antiviral effekt anbefales. Flutikasonpropionat: Flutikasonkonsentrasjonen øker og kortisolnivå reduseres betydelig. Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Systemiske kortikosteroideffekter, inkl. Cushings syndrom og binyrehemming, er rapportert hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme for andre kortikosteroider som metaboliseres via CYP 3A, f.eks. budesonid. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og slike glukokortikoider anbefales derfor ikke, så sant ikke behandlingens mulige nytte oppveier risikoen for systemiske kortikosteroideffekter. Reduksjon av glukokortikoiddosen bør vurderes, sammen med nøye overvåking av lokale og systemiske effekter eller bytte til annet glukokortikoid som ikke er CYP 3A4-substrat (f.eks. beklometason). Dersom glukokortikoid skal seponeres må dosen reduseres gradvis over lengre tid. **Fosfodiesterasehemmere (tadalafil, sildenafil og vardenafil):** Samtidig administrering av tadalafil eller sildenafil, som er avhengig av CYP 3A4-metabolisme, kan føre til hhv. 2 og 11 ganger økning av AUC. Behandling av langearterehypertensjon: Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og sildenafil er kontraindisert. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og tadalafil anbefales ikke. Behandling av erektil dysfunksjon: Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil skrives til pasienter som får lopinavir/ritonavir. Bivirkninger må også overvåkes ekstra nøye, inkl. hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon. Ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir skal sildenafildosen ikke overskride 25 mg pr. 48 timer, og tadalafildosen skal ikke overskride 10 mg pr. 72 timer. Samtidig administrering av vardenafil kan føre til 49 ganger økning av vardenafils AUC. Samtidig bruk av vardenafil er kontraindisert. **HCV-proteasehemmere (boceprevir, telaprevir):** Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og boceprevir eller telaprevir er ikke anbefalt. **Urtepreparater (prikkiperikum/johannesurt):** Lopinavirkonsentrasjonen kan reduseres ved samtidig bruk. Urtepreparater som inneholder johannesurt skal ikke kombineres med lopinavir/ritonavir. Dersom en pasient allerede bruker johannesurt, avsluttes bruken og virusnivå måles hvis mulig. Lopinavir- og ritonavirnivået kan øke når johannesurt seponeres. Lopinavir-ritonavirdosen må ev. justeres. Induserende effekt kan være i minst 2 uker etter seponering av johannesurt. Behandling med lopinavir/ritonavir kan derfor trygt startes 2 uker etter seponeringen. **Immunosuppressiver (ciklosporin, sirolimus (rapamycin) og takrolimus):** Konsentrasjonene kan øke. Hyppigere terapeutisk konsentrasjonsovervåking anbefales inntil plasmakonsentrasjonene av disse legemidlene har stabilisert seg. **Lipidsenkende midler (lovastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin og pravastatin):** Konsentrasjonene av lovastatin, simvastatin, atorvastatin og rosuvastatin forventes å øke. Kombinasjonen av lovastatin eller simvastatin og lopinavir/ritonavir er kontraindisert, da økt konsentrasjon av HMG-CoA-

reduktasehemmere kan gi myopati, inkl. rabdomyolyse. Kombinasjon av lopinavir/ritonavir og atorvastatin anbefales ikke. Dersom bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig sikkerhetsovervåking. Forsiktighet bør utvises og reduserte doser bør vurderes når lopinavir/ritonavir gis samtidig med rosuvastatin. Interaksjoner med pravastatin og fluvastatin forventes ikke. Dersom behandling med HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales fluvastatin eller pravastatin. **Opioider (metadon):** Lopinavir/ritonavir har vist seg å nedsette plasmakonsentrasjonene av metadon. Det anbefales å overvåke plasmakonsentrasjonene av metadon. **Orale antikonseptiva (etinyløstradiol):** Etinyløstradiolnivåene kan nedsettes. Ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og antikonseptiva som inneholder etinyløstradiol (uansett prevensjonsformering, f.eks. oral eller plaster) må det brukes andre prevensjonsmidler i tillegg. **Røykeavvenningsmidler (bupropion):** Lopinavir/ritonavir reduserer bupropionkonsentrasjonen betydelig. Dersom samtidig administrering er vurdert uunnødvendig, bør dette skje under nøye klinisk overvåking av bupropioneffekten, uten å overskride anbefalt dose, tross observert induksjon. **Vasodilaterende legemidler (bosentan):** Samtidig bruk kan medføre redusert konsentrasjon av lopinavir/ritonavir og økt konsentrasjon av bosentan. Forsiktighet bør utvises. Effekt av hiv-behandlingen bør monitoreres nøye og pasienten bør observeres nøye mht. bosentantoksitet, spesielt i løpet av den 1. uken med samtidig bruk.

**Graviditet/Amning:** Overgang i placenta: Det finnes ikke tilfredsstillende og velkontrollerte studier. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet. Basert på begrenset data, er misdannelsesrisikoen lite sannsynlig hos mennesker. Når det er bestemt å buke antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-infeksjon hos gravide, for å redusere risikoen for hiv-overføring til den nyfødte, bør dyrestudier samt kliniske erfaringer hos gravide tas med i betraktning for å vurdere sikkerheten for fosteret. Overgang i morsmelk: Ukjent. Forsøk på rotter viste at lopinavir utskilles i morsmelk. For å unngå overføring av hiv, er det anbefalt at hiv-infiserte kvinner ikke under noen omstendighet ammer sine barn.

**Bivirkninger: Voksne:** Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Diaré, kvalme. Infeksjoner: Infeksjon i øvre luftveier. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi, leukopeni, nøytropeni, lymfadenopati. Gastrointestinale: Pankreatitt, oppkast, gastroøsofageal reflukssykdom, gastroenteritt og kolitt, abdominalmerter (øvre og nedre), oppblåst mage, dyspepsi, hemoirtoier, flatulens. Hjerne/kar: Hypertensjon. Hud: Lipodystrofi inkl. tap av ansiktsfett, utslett inkl. makulopapulært, dermatitt/utslett inkl. eksem og seborrøisk dermatitt, nattesvette, kløe. Immunsystemet: Overfølsomhet inkl. urticaria og angioødem. Infeksjoner: Infeksjon i nedre luftveier, hudinfeksjoner inkl. cellulitt, betennelse i hårfollikler (follikulitt) og furunkler. Kjønnsorganer/bryst: Erekttil dysfunksjon, menstruasjonforstyrrelser, amenoré, menoragi. Lever/galle: Hepatitt inkl. forhøyet ASAT, ALAT og GGT. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, muskel- og skjelettsmerter inkl. artralgi og ryggmerter, muskelsykdommer som muskelsvakhet og spasmer. Nevrologiske: Hodepine (inkl. migrene), nevropati (inkl. perifer nevropati), svimmelhet, søvnløshet. Psykiske: Angst. Stoffskifte/ernæring: Blodsukkerforstyrrelser inkl. diabetes mellitus, hypertriglyferidemi, hyperkolesterolemi, vekttap, redusert appetitt. Undersøkelser: Forhøydde verdier av glukose, amylase og ASAT/ALAT, og unormale leverfunksjonsverdier. Øvrige: Trethet (fatigue) inkl. asteni. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Endokrine: Hypogonadisme. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning inkl. gastrointestinalt ulcus, duodenitt, gastritt og rektalblødning, stomatitt og oral ulcus, fekal inkontinens, forstoppelse, munntørhet. Hjerne/kar: Aterosklerose så som hjerteinfarkt, AV-blokk, nedsatt funksjon av trikuspidalklaff, dyp venetrombose. Hud: Hårtap, kapillaritt, vaskulitt. Immunsystemet: Immunrekonstitusjonssyndrom. Lever/galle: Hepatisk steatose, hepatomegali, cholangitt, hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Rabdomyolyse, osteonekrose. Nevrologiske: Cerebrovaskulære hendelser, kramper, tap av smaksfølelse, smaksforstyrrelser, skjelvinger. Nyre/urinveier: Redusert kreatininclearance, nefritt, hematuri. Psykiske: Uvanlige drømmer, nedsatt libido. Stoffskifte/ernæring: Vektøkning, økt appetitt. Undersøkelser: Senket glukosetoleranse, forhøyet bilirubin, senket renal kreatininclearance, forhøyet lipase, vektøkning, vektapp, unormale hormonnivåer, unormale laboratorieverdier. Øre: Øresus, vertigo. Øye: Synsforstyrrelser. Øvrige: Smarter, brystsmarter under brystben, feber, sykdomsfølelse, ødemer. **Etter markedsføring (ukjent frekvens):** Hud: Gulsott, Stevens-Johnsens syndrom og erythema multiforme. **Barn:** For barn ≥2 år er bivirkningsmønsteret som for voksne. **Overdosering/Forgiftning:** Begrenset erfaring. Overdoser med lopinavir/ritonavir mikstur er rapportert. Ved utilsiktede overdoser hos premature nyfødte er følgende rapportert: Komplet AV-blokk, kardiomyopati, melkesyreacidose, akutt nyresvikt. Behandling av overdosering består i generelle tiltak og observasjon av pasientens kliniske status. Dialyse kan fjerne alkohol og propylenglykol ved overdose av lopinavir/ritonavir mikstur. Se Giftinformasjonens anbefalinger for lopinavir J05A E06 og ritonavir J05A E03. **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. Proteinkinbinding: 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 gjenniføres 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 3977,80. **Tabletter:** 100/25 mg 60 stk. (boks) 1145,80. 200/50 mg 120 stk. (flaske) 3934,80.

**Sist endret:** 17.01.2013

**HIV i et nordområdeperspektiv.***Vegard Skogen, UNN.*

Skogen og UNN/UiT har i lengre tid hatt samarbeid med nord-Russland, bl.a. i Murmansk og Arkhangelsk. Russland er blant de områder i verden hvor antall HIV-relaterte dødsfall er økende. Det er registrert ca. 700.000 smittede, men det reelle tallet er trolig langt høyere. Intravenøst rusmisbruk har vært viktigste smittemåte. Dette gjelder også i Murmansk, men i Arkhangelsk er det lite intravøst misbruk og lite prostitusjon. Der har HIV spesielt vært knyttet til fengsler. I Russland er både sprøyteutdeling og legemiddelassistert rehabilitering forbudt. Dette gjør bekjempelsen av HIV-epidemien i Russland svært vanskelig, ifølge Skogen. Det er få som får ART. I Murmansk er det under 400 av de ca. 4300 registrerte HIV-positive som er under behandling. Det sates i Russland mye på screening av personer som ikke er i risikogrupper, men det sates lite på behandling og oppfølging. Chlamydia-infeksjon er svært vanlig, noe som viser at det generelt er mye seksuell smitte i befolkningen. Også overføringen av HIV foregår i økende grad på denne måten, og en frykter at epidemien kan øke kraftig i omfang av den grunn. Et annet problem med nær relasjon til HIV-epidemien i Russland er den store forekomsten av tuberkulose, deriblant mye multiresistent tuberkulose (MDR). Omtrent en tredel av nye tilfeller i Arkhangelsk er MDR. Økende forekomst av hepatitt C og koinfeksjon med HIV bidrar ytterligere til den store utfordringen som HIV utgjør i Russland.

**Nyresykdom ved HIV infeksjon.***Bruce Hendry, Kings College, London.*

HIV-assosiert nefropati (HIVAN) er et problem som man i økende grad er blitt oppmerksom på, ifølge Hendry. Nyere data har vist at så mange som 15-18% av HIV-pasientene kan ha dette. EuroSIDA-kohorten har vist at i løpet av fire års oppfølging utviklet 4% kronisk nyresykdom (CKD). Kjente risikofaktorer for CKD er lavt CD4-tall, høy virusmengde og afrikansk etnisitet. Som hos andre er det ved HIV en sterk forbindelse mellom CKD og kardiovaskulær sykdom,

og det er vanligvis sistnevnte nyrepasientene dør av. Når det gjelder betydningen av ART, så er dette samlet sett bra for nyrene, men enkelte midler har vært assosiert med CKD. I EuroSIDA-kohorten har en sett assosiasjon bl.a. med tenofovir og atazanavir. Trolig er kombinasjonen av disse midlene spesielt uheldig. Det er imidlertid slik at de aller fleste som står på disse midlene ikke får nyreproblemer. I en studie (Campbell et al 2009) fant en at 97% av de som sto på tenofovir ikke fikk CKD. Det er viktig at en i diskusjonen om ART og CKD ikke glemmer betydningen av andre risikofaktorer for CKD, slike som hypertensjon. I oppfølging av HIV-pasienter anbefalte Hendry at en både følger eGFR, protein-kreatinin-ratio (PCR) og urin stiks. Ved PCR>45 eller eGFR<60 bør en ta ultralyd og vurdere henvisning til nefrolog. Hendry oppfordret også til å følge s-fosfat en gang pr år ved HIV hvis pasienten står på tenofovir eller indinavir, da hypofosfatemi kan sees hos disse pga. Fanconi syndrom (reduisert reabsorpsjon i proksimale tubuli; gir også proteinuri og glukosuri). Ved HIV er også malnutrisjon og vitamin D-mangel pga. lite sol ofte medvirkende til lav s-fosfat.

**Proteseinfeksjoner – diagnostikk og behandling.***Olav Lutro, Haukeland Universitetssykehus.*

Lutro tok for seg diagnostikk og behandling i lys av nye norske antibiotikaretningslinjer for sykehus og nye amerikanske retningslinjer (IDSA). Tradisjonelt deles proteseinfeksjoner inn i infeksjoner med tidlig (<3 mnd), forsinket (3-12 mnd) eller sen debut (>12 mnd). Når det gjelder valg av behandling deler en imidlertid kun inn i sen og tidlig infeksjon. En ser da på om det er gått mindre enn tre uker siden symptomdebut og om det er gått mindre enn fire uker siden innsetting av protese. Diagnostikk av proteseinfeksjoner er vanskelig, spesielt ved lavgradig klinikk. Thermoscan til påvisning av temperaturforskjell i hud kan være nyttig hvis ikke pasienten har revmatisk artritt. Aspirat og biopsi har en sensitivitet på ca. 80%. Ved peroperativ prøvetaking anbefales minst 5 peroperative prøver til bakteriologisk un-

dersøkelse. I en ny norsk retrospektiv studie, som innbefatter flere sykehus, fant en at hvite stafylokokker nå dominerer som årsak med en andel på ca. 40%. Gule stafylokokker er årsak hos ca. 20% og polymikrobiell flora hos ca. 12%. Ved tidlig infeksjon kan protesebevarende kirurgi forsøkes, og det er da viktig å gi tillegg av rifampicin hvis stafylokokkinfeksjon. Ved sene infeksjoner er det høyest suksessrate med to-trinnsoperasjon med fjerning av protese, innsetting av sementspacer, antibiotika i 4-8 uker og minst 2 uker uten antibiotika før en setter inn ny protese. En gir da ikke rifampicin.

### **Biofilm – betydning for proteseinfeksjoner, antibiotikavalg.**

*Haakon Sjørnsen, HUS/Universitetet i Bergen.*

Antibiotikavalg har vist seg å ha stor betydning ved behandling av biofilm-assosierte infeksjoner, ifølge Sjørnsen. Hvis det er fremmedlegeme til stede behøves mange færre bakterier for å etablere infeksjon. Biofilm gjør at bakterieveksten er langsom og mange bakterier er i hvilefase. Det har vist seg at minste baktericide konsentrasjon (MBC) er mye høyere for bakterier i biofilm enn for andre bakterier. Gjenvækst og residiv er vanlig. Betalaktam-antibiotika, aminoglykosider og vancomycin virker dårlig i biofilm. Blant antibiotika som virker bedre er kinoloner, rifampicin, trimetoprim-sulfa, metronidazol, daptomycin og kolistin. Disse virker ikke på celleveggen, og de virker på bakterier i hvilefase. Det gjør også aminoglykosider, men de inaktiveres i biofilmens matriks og virker derfor dårlig. Ved behandling av biofilm-assosierte infeksjoner er høye doser og kombinasjonsbehandling viktig.



De kombinasjoner som har best klinisk dokumentasjon er rifampicin + ciprofloksacin og rifampicin + trimetoprim-sulfa. Sjørnsen viste til de nye IDSA-retningslinjene for proteseinfeksjoner som en god oversikt over feltet. Noe som er verd å merke seg i disse retningslinjene er at ved bruk av ciprofloksacin ved proteseinfeksjon, så anbefales høy dose (750mg x 2), og en anbefaler ikke ciprofloksacin de første 2 ukene av behandlingen pga. fare for resistensutvikling ved stor mengde bakterier.

### **Antibiotikaprofylakse, forekomst av proteseinfeksjoner og behandling av infiserte hofte proteser – resultater fra nasjonale helseregistre.**

*Håvard Dale, HUS.*

Dale har de siste årene drevet forskning tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd i Bergen. De har et landsomfattende register hvor det bl.a. registreres revisjoner pga. infeksjon. Slike revisjoner blir kun registrert hvis proteseleder byttes, og mikrobiologiske data/verifisering inngår ikke. Andre data kan tyde på at ca. 10-20% av revisjoner som registreres som aseptisk løsning i virkeligheten skyldes infeksjon. Ved sammenligning av data fra 1987-1992 med 2003-2007 har en sett en tredobling av revisjoner pga. infeksjon. I hvilken grad dette skyldes en reell økning i infeksjoner eller en senket terskel for å angi infeksjon som årsak er usikkert. Noe som kan bidra til en økning er at pasientene som får leddproteser i økende grad har høy alder og andre risikofaktorer. Blant risikofaktorer for infeksjon er kjønn (mann>kvinner), høy alder, komorbiditet, revmatisk sykdom som årsak til leddlidelsen, lang operasjonstid og laminær luftstrøm på operasjonssalen (!). Best resultater for antibiotikaprofylakse er sett der dette gis i et helt døgn og der det i tillegg er antibiotika i sementen. Av revisjoner som registreres som infeksjøs betingede innbefatter omtrent halvparten skifte av protesen. Best resultater foreligger der dette er gjort i to trinn.

### **NOIS Hofte.**

*Hege Line Løwer, Folkehelseinstituttet.*

Overvåkning og registrering av postoperative sårinfeksjoner har sin basis i bl.a. Senic-studien fra USA fra 80-tallet hvor en fant at overvåkning kan redusere forekomsten av postoperative infeksjoner. Postoperative sårinfeksjoner etter innsetting av hofteproteser er blant infeksjonene som registreres i det norske NOIS-systemet. For fremmedlegemer slike som proteser omfatter registreringen infeksjoner innen et år etter inngrepet. Både risikofaktorer og infeksjoner registreres. Registreringen skjer nå elektronisk. Rapporter gis tilbake det enkelte sykehus. Helsepersonell med HPR-nummer kan selv få tilgang til data fra eget sykehus ved å gå inn på det nettbaserte systemet Noisnett. I Norge er det de siste årene registrert infeksjoner hos ca. 3 % av de som har fått totalprotese og 4-7 % av de som har fått hemiprotese. Resultater fra de europeiske land samles via ECDC. Norge ligger noe høyere i forekomst av registrerte infeksjoner enn mange andre land, noe som trolig skyldes at vi har bedre registrering av infeksjoner som oppdages etter utskrivelse fra sykehus. Flere land har opplevd en nedgang de siste årene. Løwer mener at det er for tidlig å vurdere om vi i Norge også ser en nedgang. Hun oppfordrer sykehusene til å bruke dataene aktivt både sentralt og på avdelingsnivå. Forekomsten av slike infeksjoner har også stor politisk interesse som kvalitetsindikator.

### **Nasjonale retningslinjer og fremtidige multisenterstudier.**

*Ingrid Smith, Nasjonalt kompetansesenter for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten.*

Smith startet med å trekke frem den aktuelle debatten om aminoglykosider ved sepsis som et eksempel på spenningsfeltet mellom autonomi og sentrale føringer og mellom enkeltpasienters interesser og fremtidens pasienter/resistens. Hun understreket at antibiotika er en begrenset ressurs. Forvaltningen av antibiotika er derfor så viktig at vi ikke kan overlate dette til den enkelte lege, mente Smith. Det nye antibiotikasenteret vil bl.a. fokusere på implementering av de nye retningslinjene for sykehus. En ny Cochrane-analyse (Davey, P. et al 2013) oppsummerer effektive

tiltak for implementering. Antibiotikasenteret vil på basis av slik kunnskap ha en implementeringsstrategi med flere elementer: 1) Forankring i alle nivåer. 2) Hjelp for sykehusleger til rasjonell antibiotikabruk. 3) Intervensjon (bl.a. kunnskap – undervisning/retningslinjer, tilbakemelding på bruk, restriksjoner, struktur – f.eks. elektronisk kurve med beslutningsstøtte). Også forskning vil foregå i regi av antibiotikasenteret, men det vil i hovedsak være aktuelt med forskning på implementering og endring av praksis. Slik forskning er allerede i gang. Antibiotikasenteret ser det ikke som sin oppgave å få i stand randomiserte multisenterstudier om klinisk effekt av ulike antibiotikaregimer.

### **Candemistudien.**

*Liv Hesstvedt, Oslo universitetssykehus.*

Candidemi er en alvorlig tilstand med en mortalitet på 15-45%. Det er svært stor variasjon mellom ulike land når det gjelder forekomst, etiologi, resistens, risikofaktorer og utkomme ved invasiv candidainfeksjon. Danmark har f.eks. sett en kraftig stigning i candidemier, og det er usikkert hvorfor de skiller seg fra andre sammenlignbare land. Lite data foreligger fra Norge. Dette er bakgrunnen for at OUS Rikshospitalet har startet en landsomfattende retrospektiv studie om candidemi. For perioden 2004-2012 kartlegges species og resistens. For perioden 2008-2012 vil også kliniske data bli samlet inn. Førte kollegaer på ulike sykehus er involvert. Hesstvedt oppfordret til en nasjonal dugnad for å frembringe de nødvendige data slik at vi får en god oversikt over norske forhold.

**Dag 2 av Vår møtet** pleier tradisjonelt å starte med prisvinnerforedrag, men ingen av ekteparet von der Lippe som kvelden i forveien var blitt tildelt infeksjonsforeningens hederspris pris hadde hatt anledning til å komme. Trigget av en alvorlig kritikk fra infeksjons- og intensivmiljøet ved Rikshospitalet mot sepsisanbefalinger i nye nasjonal antibiotikaretningslinjer, satte programstyret i stedet av tid til --

## ”Paneldebatt” (i salen) om forsvarlighet av aminoglykosider ved alvorlig sepsis/septisk sjokk.

*Haakon Sjørusen* (medforfatter om antibiotikadosering i retningslinjen) innledet med en grundig gjennomgang av aminoglykosiders farmakokinetikk og -dynamikk. Hovedkonklusjonen var at nefrotoksisitet kommer sent og er vanligvis reversibel. Studier og teoretiske overlegninger tyder på, men det er ikke sikkert vist i kontrollerte kliniske forsøk, at dosering i én høy daglig dose gir mindre grad av nyreaffeksjon enn ved flerdose regimer. Derimot foreligger god evidens for bedre eller minst like god effekt av endoseregimer ved ulike kliniske tilstander.

*Johan Bruun* (medforfatter sepsis) diskuterte diskuterte to metaanalyser av Kumar et al. publisert i *Critical Care Medicine* i 2010, som viser signifikant bedre effekt av kombinasjonsterapi med et betalaktam og (i 29 av 62 studier) tillegg av et aminoglykosid. Den mest overbevisende effekten ble demonstrert ved septisk sjokk.

*Jon Birger Haug* (retningslinjens redaktør) redegjorde for retningslinjepanelets kunnskapsgrunnlag. Når dette leses, er retningslinjene publisert, og kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene finnes å lese på

**<http://helsedirektoratet.no/sites/antibiotika-bruk-i-sykehus/>**

I tillegg Kumar-analysene nevnt over, er det nylig publisert en omfattende svensk kunnskapsoppsummering om bruk av aminoglykosider (Hanberger et al, *Scand J Inf Dis* 2013), i tillegg gir ”Svensk vårdprogram alvorlig sepsis och septisk Chock” (2010) samme anbefalinger som de nye norske. Kumar-studiene er også referert i nye internasjonale anbefalinger (2012 versjon av ”Surviving Sepsis Campaign”) - og her kommer man til samme konklusjon som svenskene. Aminoglykosider har baktericid, rask virkning på flertallet gramnegative bakterier som er aktuelle i Norge, har god stafylokokkeffekt og utløser mindre endotoksinfrigjøring enn bredspektrede betalaktamer. Brukt i en høy, daglig dosering i kort tid og med hyppig konsentrasjonsmåling, slik retnings-

linjene understreker og angir på mange plasser, mente han det ”norske” regimet ikke bare trygt, men gunstig for de sykeste sepsispasientene. Det ble stilt spørsmålsteget ved dokumentasjon for de mange ”ødelagte nyre” som Rikshospitalet hevder å se, noe holdepunkt for dette finnes verken i norske eller svenske meldesystemer eller i den generelle litteratur. Spørsmålet er om ikke aminoglykosider her får skylden for den nyresvikt som skyldes infeksjonen selv, i det tredjelinje nivået for mottak som Rikshospitalet representerer.

*Ingvild Nordøy* (1. forfatter på artikkelen i *Tidsskriftet* 10/13) hevdet at ingen, heller ikke på Rikshospitalet, var uenig i det norske sepsisregime til ”vanlige” sepsispasienter. Hun synes det virket som man glemmer at dette er dødsyke pasienter man snakker om, og at dødeligheten ved alvorlig sepsis øker med 10-20-30%, evt. fordobles, for hvert organ som svikter. Ad manglende rapportering av nyresvikt hos disse, mente hun det ikke var rart man unnlot å melde: enten døde jo pasienten, eller så var man veldig glad dersom de overlevde, og i begge tilfeller ble kanskje en nyresvikt underordnet... Alle i salen hadde jo sett dette, utfordret hun oss: når gentamicin blir introdusert går jo kreatininen opp. Nordøy mente også at man ikke ser bedre overlevelse (in vivo) ved kombinasjonsbehandling med aminoglykosider på tross av kurver som viser rask baktericidi og hva studier måtte vise. Hva angår eldre studier (til en påstand om bedre effekt/mindre nyreaffeksjon med moderne endosebehandling versus flerdoseregimer) hevdet hun at det stadig gjenstår å vise



*Engasjert debatt om aminoglykosider ved alvorlig sepsis - både in et ex auditorium - Jon Birger Haug og Ingvild Nordøy.*

at førstnevnte er bedre. Angående en norsk studie som viser at penicillin + tobramycin er god behandling ved nøytropen sepsis (se side 21 i dette nummeret) påpekte hun at dette representerte et en studie med vanlige sepsispasienter, siden ingen som var inkludert hadde septisk sjokk. Hun hadde forøvrig forhørt seg litt rundt, og verken intensivavdelingene ved Haukeland eller Ullevål bruker i følge henne aminoglykosider i behandling av sepsispasienter. En ”politisk agenda” ble lansert av Nordøy som et mulig formål med anbefalinger som disse, og da synes hun man skal være åpen på dette og si at ”for å forebygge resistens er det sånn vi vil gjøre det, vel vitende om at det kanskje koster noen liv”.

Det siste utsagnet ble sterkt imøtegått av Haug. Å redde liv er selvsagt eneste agenda hos de alvorligst syke. Men ved non-inferiority av penicillin+aminoglykosid i forhold til bredspektrede cefalosporiner eller karbapenemer, vil det være grunn til å anbefale førstnevnte ved alvorlig sepsis - av økologiske hensyn. I tillegg viser nyere studier altså best effekt av en kombinasjon med aminoglykosider ved nettopp septisk sjokk. Avslutningsvis ble det antydnet et nytt møte i sepsisgruppen (men *etter* lanseringen av retningslinjene) med Nordøy som deltaker, for å se på anbefalingene enda en gang.

### **Resistente Gram-negative bakterier fra et smittevernperspektiv.**

**Jørgen Bjørnholt, Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI).**

I praksis er det eksternt spektrum betalaktamase (ESBL)-produserende gramnegative bakterier som i dag er en bekymring for klinikere, som mangler behandlingsalternativer, og smittevernansvarlige som skal iverksette tiltak mot spredning. Det siste var tema for Bjørnholt som først gikk gjennom nomenklatur med inndeling i ESBL<sub>A</sub>, ESBL<sub>M</sub> og ESBL<sub>carbA</sub> - sistnevnte med nær sagt ingen behandlingsmulighet. Han dro en linje i den korte historien til antibiotika fra ”the Dark Ages” (Simmelweiss’ tid) til rundt år 2000 (Disenchantment - Simmelweiss again!) hvor man da står tilbake med basale smittevernrutiner

som et stadig sterkere element i å bekjempe infeksjonssykdommer..

Risiko for ESBL-forekomst er høyt belegg, lav bemanning, lav etterlevelse av basale smittevernrutiner (disse tingene henger jo sammen) og høyt forbruk av antibiotika, særlig 3. gen. cefalosporiner og kinoloner.

Sentrale rutiner for screening og isolering av pasienter er på trappene, og en samordning med eksisterende tiltak mot andre multiresistente bakterier, så sant mulig, vil være fornuftig. Det er snakk om kontaktsmitte, og f.eks. buffetservering som brer om seg i sykehus er trolig ikke bra.



Det passer bra å avrunde referatet med et bilde av en rørt vårmøtegeneral **Vegard Skogen** som under festmiddagen takket **Johan N. Bruun** for en fantastisk hjelp og støtte i oppbygging av en ny, vital og bærekraftig infeksjonsseksjon ved UNN.

- Neste gang NFIM skal arrangere Vår møtet møtes vi i Stavanger (2015). Dette er et 40-årsjubileum og komitéforsterkninger, som ved tidligere ”runde tall”, kan vel bli aktuelt.

# - Årsmøte 2013 -

## Norsk forening for infeksjonsmedisin

*06.06.2013 – Tromsø*

### 1. NFIM-styret

**Arne Broch Brantsæter** ble valgt til ny leder. **Alexander Leiva** fortsetter som kasserer og nettredaktør. Erna Harboe valgte å gå ut av styret. **Dag Seeger Halvorsen** og **Jørn-Åge Longva** fortsetter som styremedlemmer. **Marju Sarjomaa** valgt til nytt styremedlem. **Bjørn Åsheim Hansen**, **Torunn Nygård** og **Ingvild Nordøy** innvalgt som varamedlemmer.

### 2013-2015 Funksjoner

Arne Broch Brantsæter	leder
Dag Seeger Halvorsen	styremedlem (YLF) / nettundervisning
Alexander Leiva	kasserer/nettsider
Jørn-Åge Longva	styremedlem
Marju Sarjomaa	styremedlem
Bjørn Åsheim Hansen	varamedlem
Torunn Nygård	varamedlem
Ingvild Nordøy	varamedlem

### 2. Spesialitetskomiteen i infeksjonsmedisin 2013-2015

Åse Berg	leder
Haakon Sjursen	medlem
Lars Heggelund	medlem
Arne Eskesen	medlem
Vegard Skogen	varamedlem
Harald Steinum	varamedlem
Andreas Lind	medlem (YLF)
Else Quist Paulsen	varamedlem (YLF)

Årsmøtet vedtok at funksjonstiden bør være 4 år. De nåværende medlemmene vil bli forspurt om å

sitte frem til 2015. Haakon Sjursen orienterte om virksomheten til spesialitetskomiteen siste år.

### 3. Pris- og stipendkomiteen 2011-2015

Anne Ma Dyrhol Riise (NFIM)  
Jan Kristian Damås (NFIM)  
Vegard Skogen (varamedlem NFIM)  
Ingvild Nordøy (varamedlem NFIM)  
Årsmøtet 2011 vedtok at funksjonstiden skal være 4 år.

### 4. Valgkomite 2013-2015

Tore Stenstad, Gro Grimnes, Even Reinertsen.

### 5. Nettundervisning

Dag Halvorsen orienterte om nettundervisningen, han fortsetter som ansvarlig for nettundervisningen. Årsmøtet 2011 vedtok at nettundervisning bør bli obligatorisk for alle større sykehus i landet og at ansvaret for tema og å skaffe foredragsholder kan overtas av hvert sykehus sin utdanningskomite hvor B- grenkandidater oppfordres til å holde innlegg. Dette innføres gradvis i tiden fremover.

### 6. Forskningsutvalget (Kvalitets- og forskningsutvalget)

Komiteen er for tiden sovende selv om aktiviteten når det gjelder antibiotikaretningslinje og hiv-retningslinje er stor.

#### *Medlemmer*

Ullevål: Dag Kvale, Mogens Jensenius  
Haukeland: Anne Ma Dyrhol Riise (sluttet)

ved Haukeland)  
Stavanger: Rolf Reiersen (Rolf har sluttet, ikke oppnevnt ny fra Stavanger)

Rikshospitalet: Pål Aukrust

St Olav: Jan Christian Damaas

Tønsberg: Reinhard Flø (representant for sykehus uten universitetsstatus)

Aker (Ullevål): Jon Birger Haug

### **Aktivitet**

**Hiv-register** Bente M. Bergersen  
(orientering kommer på årsmøtet 2014)

**Endokardittregister** Jon Birger Haug (på vent)

**Antibiotikaretningslinje** Jon Birger Haug  
(publiseres i nettversjon i juni 2013)

**Hiv-retningslinjer** Bente M. Bergersen  
(heftet ferdigtrykket 2013)

**HCV-retningslinjer** Olav Dalgard  
(publisert i Tidsskriftet, behandlingsdelen delvis utdatert)

**HBV-retningslinjer** Arne Eskesen  
(ikke igangsatt)

### **7. Ny nasjonal retningslinje for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten**

Jon Birger Haug orienterte. Retningslinjen publiseres i regi av Helsedirektoratet før sommerferien.

### **8. Representanter til ulike samarbeidsorganer: UEMS**

Representant 1: Haakon Sjørusen/Bente Bergersen. Bente er Haakon sin vara inntil han gir seg.

Representant 2: Åse Berg. Som leder av spesialitetskomiteen er hun også NFIMs ene representant til UEMS.

Fagrådet for NORM – Dag Berild fortsetter som NFIM-representant til 2015.

AFA-gruppen – NFIM skal lyse ut ny hospitantstilling som skal være aktiv fra høsten 2013.

### **9. Vårmøtet 2015**

Erna Harboe bekreftet at Stavanger påtar seg arrangøransvaret i 2015.

### **10. Andre saker**

a) **Alternativ borreliosebehandling** med langvarige antibiotikakurer brer om seg. Foreningens nye leder vil vurdere om foreningen skal engasjere seg i saken.

b) **pest-POSTEN** har produsert 17 årganger som skal legges ut på nettet. Jon Birger Haug som er primus motor i bladet oppfordrer til at alle i de ulike styrene og medlemmene leverer stof, og det er ønskelig med regionalt ansvarlige medarbeidere.

### **11. Regnskap 2012**

Regnskapsfører er ikke klar med regnskapet før etter sommeren.

#### **Budsjett 2013**

Saldo per juni 2013:

850.000.-

Forventet overføring fra legeforeningen:

170.000.-

Forventede utgifter for 2013:

100.000.-

Forventet saldo per juni 2014:

920.000.-

#### **Tromsø, den 6. juni 2013**

Alexander Leiva                      Arne Brantsæter  
*kasserer/avtroppende leder*    *påtroppende leder*

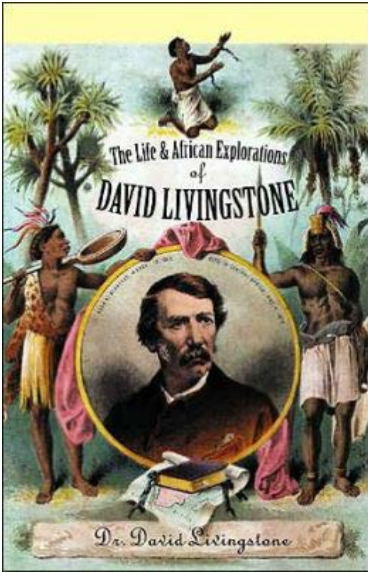
Dag Seeger Halvorsen  
*styremedlem (YLF)*

Erna Harboe                      Jørn-Åge Longva  
*styremedlem*                      *styremedlem*

\*\*\*\*\_\*\*\*\*



## Snart spesialister?



Årets eksamen i tropesykdommer og parasittologi

ble arrangert på Haukeland universitetssykehus den 3. juni med Kurt Hanevik som eksaminator og Anne Ma Dyrhol-Riise og Bjørn Myrvang som sensorer.

Dag S. Halvorsen, Ellen Samuelson, Oddvar Oppegaard, Anne Mette Asfeldt og Gro Grimnes besto alle den skriftlige og den muntlige/praktiske prøven.

Vi merker oss med glede at tre av kandidatene kom fra universitetssykehuset i Nord Norge.

En kvinne på femti reiste til Bali  
Etter hjemkomst feber er det no' fa'li' ?  
Vi skrev henne ut ganske flegmatisk  
Hun ble jo asymptomatisk

Dagen etterpå utslett; likevel no' fa'li' fra Bali?  
Du finner svaret bak i p-P hvis du bla' li' !

## FOTOGÅTEN



## Aksel Schreiner

### fylte 80 år den 9. januar

**Status:** Professor emeritus.

**Arbeidsstad:** NSMM – Norsk Senter for Maritim Medisin i det gamle Medisin Bygget.

**Dr. grad:** In vitro locomotion and adhesion of human leucocytes (1980).

**Hobby:** Telekommunikasjon.

**Valspråk:** Privilegert.



Han er og blir erkebergenser, men studerte medisin i Graz (-1960), var turnuskandidat i Haugesund og Rollag, og vart lokka av havet og øyriket Frøya til distriktsteneste i 5 år (1963-68).

Han kom tilbake til Bergen i 1968 til Haukeland sjukehus, Universitetet, og Medisinsk avdeling B -eller Medisin Bø for oss som hugsar han. Sidan har Aksel gått gradene der: assistentlege, reservelege, førsteamanuensis (1973-9), dosent (1979), dr. grad (1980) og professor og overlege frå 1985. Han var formann i Norsk foreining for infeksjonsmedisin (1981-5), og i Det medisinske selskap i Bergen (eg var sekretær).

Eg hugsar godt mitt første møte med Aksel i januar 1972. Vi var ferske propedeut-studentar i klinikken. Reservelege Schreiner skulle læra oss å undersøka urin. Spesielt hugsar eg då han viste ein knall positiv Schlesingers test – fluorescens i den vesle «black-boxen» på labben på Med B – doktoren – skodespelaren – formidlaren Aksel -augo vår blunka ikkje i lange stunder.

Seinare lærte vi dette spesielle talentet å kjenna i klinikken, i utdanninga, på konferanse i kunstnarverda, i film og litteratur: skodespelaren, dramatikaren, den fargerike Aksel. Sjå han for dykk når han med heile kroppen demonstrerte leukocytt kjemotaksi og fagocytose. Eller har de sett filmen der Aksel spelar hovudrolla som Armauer Hansen? Kjenner du Aksel godt veit du at han sett og opplevd mykje i eit langt liv, og at han er audmjuk som få andre med stor respekt for livet. Kanskje det var det som gjorde han så populær som leiar for Mutan prosjektet i Tanzania 1992-4.

Då Aksel fylte 70 år avrunda han sitt yrkesaktive liv med Kongens Gull, forelesingar og store gratulasjonar. Men slutta på Haukeland? Nei det var for tidleg. Han flytta frå Sentralblokk til Medisin B, til tele- og sjøfartsmedisin og leiar for Radio Medico. Der dreiv han vaktteneste døgnet rundt med råd til sjøfarande på alle hav med magesår, malaria, brannskader og eit variert spekter av utfordringar. Aksel leia Radio Medico frå 1985 til 2008 i fullgod døgnvaktteneste til han var 75! Aksel må gis hovudæra for oppretting av Norsk Senter for Maritim Medisin ved Haukeland Universitetssjukehus i 2005. Erfaringane hans har resultert i fleire norske og engelske lærebøker

i sjøfartsmedisin, den siste - eit enormt verk - kom ut i 2010. Og framleis treff eg han kvar morgon på veg til jobb, no over 80 år gamal. Yes, he is still going strong!

Kva er så formelen for denne suksessen? Eg har ikkje spurt han direkte, men eg veit kva han vil svara: «Du vet Alfred, eg er jo så privilegert, så veldig privilegert som har (ikkje har hatt) et slikt liv og yrke. «Kan eg få lov å komme på jobb når dere andre tar vinterferie?»»

Slike personar er smittsame! Eg også kjenner meg svært privilegert som har fått vært nær denne mannen i over 40 år – på Medisin Bø, i den nye Sentralblokka, blant leukocytane på på labben, og ikkje minst som kollega i Radio Medico!

Tusen takk og gratulera med livet og 80 år Aksel!

*- Alfred Halstensen*

## Lepramuseet truet !



**Av Aksel Schreiner**



**Det er noe eget med Bergen og branner. Fra 1170 og til i dag har der vært 36 større branner som alle har vært med å forme byen til det den er i dag.**

Ikke minst den siste store i 1916 som raserte 380 bygninger. St. Jørgen hospitalet brant ned i 1640 og i 1702, senere har det – *mirabile dictu* – klart seg godt, selv om søsterhospitalet Lungegården sykehus ble flammenes rov en juledag i 1853.

Men 11. april 2013 var det nære på. Ikke som følge av et uhell eller uforsiktig omgang med ild, men som resultatet av et dissonant rop om hjelp fra et mentalt forstyrret menneske.

For oss i vårt fag er Lepramuseet nærmest hellig, og meldingen om at det var oppstått brann der gjorde meg ytterst urolig. Men takket være et

velfungerende overrisslingsanlegg i kirken, og rask og effektiv innsats av brannvesenet, er disse uvurderlige kulturminnene nok en gang reddet.

Både kirken og hospitalet har fått betydelige vannskader, men ikke større enn at både kirken og hospitalet kan fortsette å fremstå som et monument over de lidelser som lepra har påført befolkningen, men også over den innsats miljøet her med overlege Danielsen og dr. Armauer Hansen har gjort for bekjempelsen av denne sykdommen.

----\*----

# Doktorgrad

## *Cytomegalovirus hos personer med HIV-infeksjon*

**Arne Broch Brantsæter**

**disputerer for ph.d. graden den 9. april 2013 ved Universitetet i Oslo.**



### **Avhandlingens tittel:**

***"Cytomegalovirus infection in patients with HIV-1. Diagnosis, disease, and death in coinfecting patients in Norway and Tanzania".***

**Hovedveileder:** Professor Dag Kvale, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus.

Infeksjon med cytomegalovirus (CMV) er svært vanlig blant pasienter med HIV, og kan føre til alvorlige komplikasjoner og død. CMV gir vanligvis først sykdom når antallet CD4+ T lymfocytter faller < 100 celler/mm<sup>3</sup> som følge av HIV-infeksjon. Påvisning av CMV-sykdom kan være vanskelig. Arne Broch Brantsæter og hans medarbeidere fant at CMV ga sykdom hos halvparten av norske pasienter som døde og ble

obdusert i årene før effektiv behandling mot HIV ble tilgjengelig. Kun et mindretall av disse fikk påvist CMV-sykdom mens de levde, og fikk derfor heller ikke adekvat behandling mot CMV-sykdom.

I rike land er det vanlig å benytte genteknologiske metoder som polymerase kjedereaksjon (PCR) som hjelpemiddel i diagnostikken av CMV-sykdom. Avhandlingen viser at kvantitativ CMV PCR i plasma kan bidra til riktig diagnose, men at det fortsatt ofte vil være usikkerhet knyttet til tolkningen av resultatene.

I utviklingsland vet man mindre om konsekvensen av CMV-infeksjon for pasienter med HIV, og genteknologiske metoder er lite tilgjengelig. I en studie fra Tanzania benyttet Brantsæter og hans medarbeidere kvantitativ PCR til påvisning av CMV i tørkede blodprøver på filterpapir, og relaterte virusmengden til overlevelse. Resultatene viste at personer med høy virusmengde hadde økt dødelighet. Filterpapirprøver kan være godt egnet til bruk i utviklingsland, hvor lagring og transport av vanlige blodprøver er en utfordring.

Etter at moderne behandling for HIV ble tilgjengelig, har sykdom som følge av CMV blitt sjelden hos pasienter med HIV, men det er fortsatt utfordringer knyttet til diagnostikk og behandling.

# Doktorgrad

## *Penicillin G og aminoglykosid ved febril nøyтроpeni*

**Dag Torfoss**

**disputerte for ph.d. graden den 7. februar 2013  
ved Universitetet i Oslo.**



### **Avhandlingens tittel:**

*Penicillin G plus an aminoglycoside in febrile neutropenia.*

Arbeidet, som primært var en prospektiv randomisert klinisk multisenterstudie (RCT), ble ledet og organisert fra Radiumhospitalet).

**Hovedveileder:** Professor Stein Kvaløy, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

**Opponent:** 1. Dekan, professor Nina Langeland, Bergen, 2. Professor Jens Hammerstrøm, Trondheim, 3. Professor Nina Aass, Oslo

Lege og forsker Dag Torfoss har oppsummert de syv eneste, og alle norske, studiene som tar for seg behandling med penicillin og aminoglykosid ved feber etter cellegiftbehandling. Alle studiene

viser at penicillin og aminoglykosid er effektiv og sikker empirisk initial behandling til disse pasientene forutsatt at antibiotika-regimet modifiseres hvis den kliniske tilstanden ikke er tilfredsstillende.

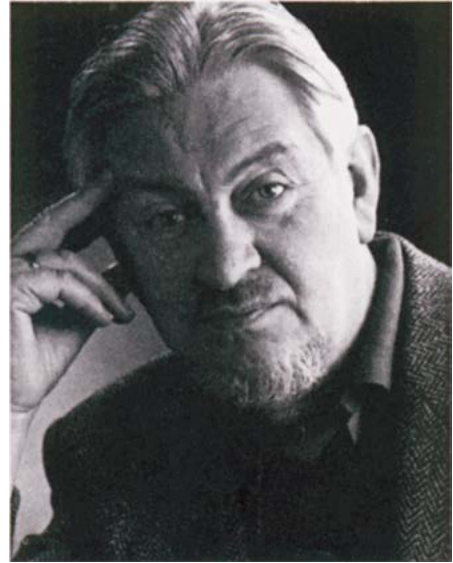
Hovedarbeidet i avhandlingen er en prospektiv randomisert klinisk studie (RCT) der han og hans medarbeidere har fulgt 174 voksne pasienter i 30 dager fra 2001 til 2005. Nitti prosent av pasientene hadde enten lymfom eller leukemi. Pasientene var ikke i septisk sjokk da de utviklet febril nøyтроpeni. Utprøverne viser at aminoglykosid gitt én gang i døgnet er like effektivt som tre ganger i døgnet, gitt med penicillin, slik tradisjonen er i Norge. Førti prosent av pasientene i begge grupper hadde ingen endring av antibiotika-regimet i forløpet av episoden med febril nøyтроpeni. Ingen pasienter døde i forløpet av febril nøyтроpeni. Nøyтроpenien varte gjennomsnittelig 9 dager. De 60 % som endret antibiotika-regime gjorde det etter gjennomsnittelig 5 dager. Positiv blodkultur ble funnet hos 31 pasienter med likt utfall i begge grupper. Kreatinin-stigningen var svært moderat og lik i begge grupper.

Denne studien har forenklet behandling med penicillin og aminoglykosid ved å dokumentere at aminoglykosidet tobramycin trygt kan gis én gang i døgnet også til pasienter med febril nøyтроpeni. Det er god grunn til å anta at penicillin og aminoglykosid gir mindre resistens enn et bredspektrert  $\beta$ -laktam.

Til slutt viser han at ingen laboratorieprøver er bedre enn regelmessig klinisk undersøkelse av pasienter med feber etter cellegiftbehandling for å fange opp komplikasjoner til den febrile nøyтроpenien.

# DIKTSPALTEN

## Hannes Pétursson (1931 - )



Islandsk diktekunst er like gammel som nasjonen Island. Ivar Eskeland, en kjenner av landet, hevdet i sin tid ”at poetiske aktivitetar har vori ein idrott for heile folket, gjennom alle tider”. Så når Island nå for første gang blir representert i ”Diktspalten,” er det mange namn å velge mellom.

Hannes Pétursson var ikke noe opplagt valg, og han er temmelig sikkert et ukjent navn for flertallet av leserne, selv om mange av hans dikt finnes i norsk oversettelse. Og han er kanskje Islands mest kjent lyriker i nyere tid, og noen mener at det er på høy tid å sidestille hans rolle som lyriker med den Halldór Laxness hadde som romanforfatter.

Hannes Pétursson har vært Islands kandidat til Nordisk Råds litteraturpris en rekke ganger, men de siste tiårene har han konsekvent nektet å la seg innstille. Han har aldri deltatt i den offentlige debatt, han lar seg ikke intervju, han deltar aldri ikke på litterære tilstelninger eller seminarer og er aldri å se på TV. Likevel skriver Kristian Breidfjord som ha oversatt to av diktene som her presenteres, at ”sjelden har jeg møtt en vennligere og mer imøtekommende forfatter”.

Pétursson har gitt ut ti diktsamlinger siden han som 23-åring debuterte i en antologi 1954. Debuten avkom en strøm av superlativer, og han rykket raskt opp i fremste rekke blant islandske lyrikere. Og der er han forblitt. Diktene på motstående side er fra ulike faser i hans forfatterskap.

**Skjell****(fra antologien Dikt av unge diktere -1954)**

Kom skal vi vandre  
langs sjøen og se  
bølgene bryte  
på stener et sted  
skylle små rødlige  
havskjell på land  
som straks etter skjules  
i filtmyk sand.

Kom skal vi vandre  
langs sjøen og se  
morgen og kveldstid  
i stillhet og lé.  
Kom plukk hvert skjell  
som er skyldt inn på land  
de svinner så hastig  
i fjærenes sand.

Men søk ingen perle  
som edelsten  
de gjemmer nok ikke  
en eneste én.  
De omlukker annet:  
ditt liv og ditt hjem  
for øyeblikket  
har tilhold i dem.

Kom skal vi vandre  
langs sjøen og se  
skjellene skimre  
i sanden et sted.  
Kom skal vi samle  
så gjør vi et stopp  
og nyter hvert småskjell  
som lukker seg opp.

**Begynnelse****(fra diktsamlingen Innlønd -1968)**

Enn stryker våren meg  
av øynene en søvn.  
Jeg våkner  
til sang og sus av vann,  
til blomstrende trær og lyset  
som luer og spruter frem  
av skyenes heng! Å våkne  
til velkomst og gjensyn  
inn i den lukkede ring  
av årstider.  
Jeg har intet å savne  
alt er ny  
oppstandelse til livet.

**En duggvåt vinge****(fra diktsamlingen  
Hjemstavn ved havet -1980)**

Uverdige  
var jeg din ynde  
ditt hjerte og lykken  
som fylte meg da vi fant  
sammen.  
På en kronglete sti  
fra ufullendte følelser  
kom jeg  
hjem i lyset hos deg.

En herlig tid  
har vi hatt.  
Og din nærhet er alltid ny.  
Den er en duggvåt vinge  
ved morgengry.

# Lest i litteraturen (1)

Research Article

 EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | **JOURNAL OF HEPATOLOGY**

## All-cause and liver-related mortality in hepatitis C infected drug users followed for 33 years: A controlled study<sup>☆</sup>

Knut Boe Kielland<sup>1,\*</sup>, Kjell Skaug<sup>2,†</sup>, Ellen J. Amundsen<sup>3</sup>, Olav Dalgard<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Innlandet Hospital Trust, Centre for Addiction Issues, PO Box 104, N-2381 Brumunddal, Norway; <sup>2</sup>Norwegian Institute of Public Health, Division of Infectious Disease Control, Department of Virology, PO Box 4404 Nydalen, N-0403 Oslo, Norway; <sup>3</sup>Norwegian Institute for Alcohol and Drug Research, PO Box 565 Sentrum, N-0105 Oslo, Norway; <sup>4</sup>Akershus University Hospital, N-1478 Lørenskog, Norway

Det er ikke hver uke det er en artikkel i et så tungt blad som Journal of Hepatology fra Brumunddal. Vi tenker både Gaus og Roms la merke til dette. Arbeidet følger opp personer som var innom Statens klinikk for narkomane på Hov i Land mellom 1970 og 1984.

Vil du finne ut hva hepatitt C egentlig betyr for norske stoffmisbrukere skal du lese denne artikkelen. Referansen er J Hepatol 2013; 58: 31 - 7. p-P gratulerer de fire forfatterne!

### *pest-POSTEN's* møtekalender 2013

Sept. 10-13: **ICAAC**. Denver, USA.

Sept. 17: **HIV HCV** Oslo (Janssen).

Sept. 27: **Infeksjonsforum** Tromsø (GSK).

Okt. 2-6: **IDweek (IDSA)** San Fransisco.

Okt. 11-14: **TIMM** (Trends in Medical Mycology) København.

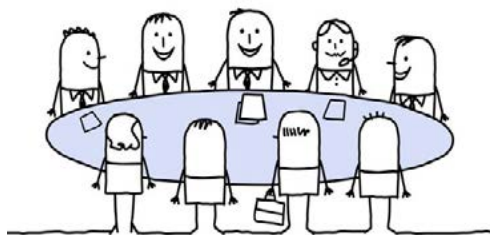
Okt. 16-19: **EACS** (hiv). Brüssel, Belgia.

Okt. 24: **HIV** Oslo (MSD).

Okt. 25: **Infeksjonsforum** Trondheim (GSK)

Nov. 1-5: **AASLD**. Washington DC.

Nov. 15: **Infeksjonsforum** Bergen (GSK).



*Vennligst send oss beskjed om*





# NYHET!

## CDI-behandling med færre residiv.<sup>1-3</sup>

RELEASE FROM RECURRENCE<sup>1-3</sup>



NEW  
**DIFICLIR**<sup>TM</sup>  
fidaksomicin

**Difficilir.** *Antibiotikum.* ATC-nr.: A07AA12. **TABLETTER, filmdrasjerte 200 mg:** *hver tablett inneholder:* fidaxomicin 200 mg, hjelpestoffer. 1. **Indikasjoner:** for behandling av Clostridium difficile-infeksjoner (CDI), også kjent som C. difficile-assosiert diaré (CDAD), hos voksne. **Dosering: voksne inkl. eldre  $\geq 65$  år:** anbefalt dose er 200 mg (1 tablett) administrert 2 ganger daglig (1 tablett hver 12. time) i 10 dager. **Pediatrisk populasjon:** sikkerhet og effekt hos barn < 18 år er ikke fastslått. Ingen tilgjengelige data. **Nedsatt nyre-/leverfunksjon:** ingen dosejustering anses å være nødvendig. Det foreligger kun begrensede kliniske data og preparatet bør brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller middels til alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Administrering:** til oral bruk. Kan tas med eller uten mat. Svelges hele sammen med et glass vann. **Kontraindikasjoner:** overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** bør brukes med forsiktighet ved pseudomembranøs kolitt eller fulminant eller livstruende CDI. Det foreligger ikke data fra pasienter med samtidig inflammatorisk tarmsykdom. Fidaxomicin bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene, pga. fare for forhøyet absorpsjon og mulig fare for systemiske bivirkninger. **Interaksjoner:** fidaxomicin er et P-gp-substrat og kan være en mild til moderat hemmer av intestinalt P-gp. Samtidig administrering av enkle doser av P-gp-hemmeren ciklosporin A hos sunne forsøkspersoner førte til hhv. 4 og 2 ganger økning av fidaxomicin  $C_{max}$  og AUC. Siden den kliniske relevansen av denne økningen i eksponering er uklar, anbefales ikke samtidig administrering av potente P-gp-hemmere, som f.eks. ciklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron og amiodaron. Fidaxomicin 200 mg 2 ganger daglig førte til en liten, men ikke klinisk relevant økning i eksponeringen for digoksin. En større effekt på P-gp-substrater med lavere biotilgjengelighet (som f.eks. dabigatran eteksilat), som er mer følsomme for P-gp-hemming, kan imidlertid ikke utelukkes. **Graviditet/Amming:** *overgang i placenta:* ingen data på bruk hos gravide. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på reproduksjonstoksisitet. Det anbefales å unngå bruk under graviditet. *Overgang i morsmelk:* ukjent. Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes forventes, men en risiko kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen skal avsluttes/avstås fra. **Bivirkninger:** *vanlige ( $\geq 1/100$  til < 1/10):* gastrointestinale: oppkast, kvalme, forstoppelse. *Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til < 1/100):* gastrointestinale: abdominal distensjon, luft i magen, tørr munn. Lever/galle: økt ALAT. Neurologiske: svimmelhet, hodepine, dysgeusi. Stoffskifte/ernæring: nedsatt matlyst. **Overdosering/forgiftning:** ingen tilfeller av akutt overdose er rapportert. **Pakninger og priser:** 20 stk 15.763,40 kr (05.09.2012). Basert på preparatomtale godkjent av Statens Legemiddelverk 01.03.2012. **Full preparatomtale kan rekvireres hos Astellas Pharma. Sist endret:** 05.07.2012.



Astellas Pharma | Solbråveien 47 | 1383 Asker

Telefon 66 76 46 00 | Faks 66 90 35 20 | kontakt.no@astellas.com | www.astellas.no

EASL 2013

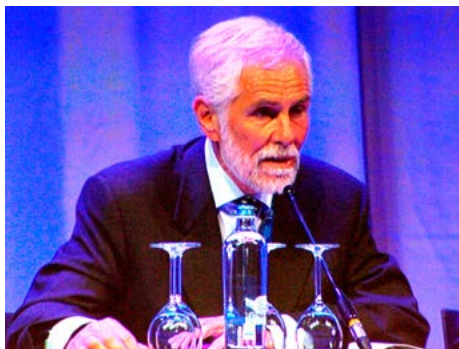
## Amsterdam: April Agenda

---

 Av Arild Mæland
 

---

*Amsterdam var i april preget av kroningen av en ny konge. Men dagene før foregikk viktigere saker, European Association for the Study of the Liver hadde sin Annual Meeting nr. 48 og nær 10 000 delegater kom til byen med kanalene, ikke minst for å høre om alle de nye hepatitt C midlene vi får fra neste år og utover. Disse kommer vi tilbake til, vi starter med saker som angår dagens terapi. Og alt dreier seg om hepatitt C.*



Det var faktisk en nordmann som åpnet den første plenumssesjonen. **Erik Schrupf** som i alle år har vært leder ved leverseksjonen på Rikshospitalet ble hedret som møtets Honorary Chairman og berømmet for sin innsats for forskning om primær skleroserende cholangitt, den skandinaviske leversykdom. Vi minner også om at EASL i 1974 ble arrangert i Hemsedal, vi vet ikke hvor mange som samlet seg om Ståle Ritland på et gårdstun der oppe den gang.

Hvor lenge skal vi behandle genotype 2 og 3? Fra 2004 har svaret vært et halvt år og de siste årene har vi lært at noen lette pasienter kan slippe unna med kortere terapi. Men hva med de vanskelige 2 og 3 pasientene? **Thomas Berg** fra Leipzig har ledet N-Core studien som randomiserte pasienter som ikke fikk RVR (negativ uke 4) og på AASLD i høst viste han at disse gjør det bedre når de får

48 uker med Peg' og Riba' og nå i A'dam viste han at dette gjelder alle subgrupper (# 792). **Graham Foster** fra London hadde en poster hvor de hadde randomisert fibrotiske og cirrhotiske pasienter fra start av og fant ikke bedre effekt av 48 uker, det var faktisk mer relaps her enn hos de som fikk 24 ukers terapi og det er jo ganske uforklarlig (# 817) p-P' utsendte tror derfor mer på Leipzig enn London her.

Melding av hepatitter er kontroversielt, ikke bare her i landet. European Centre for Disease Control and Prevention har fått inn meldinger fra nord og sør på kontinentet og lager kart med farvesjatteringer hvor Norge er i tetfeltet for både B og C (#1415). Sjeldent har vi hørt en presentasjon få så mye pepper på noen konferanse, og man kan lure på hvorfor arbeidet ble akseptert til en late breaker session. Gamle **Peter Ferenci** fra Wien ba dem «stop this nonsense» og vi tror det hele er et eklatant eksempel på *garbage in, garbage out*.

Våre franske kolleger fikk tidlig adgang til boceprevir og telaprevir og presenterte CUPIC kohorten av cirrosepasienter de behandlet. Til tross for mye bivirkninger og problemer underveis ble 40 % av disse ca. 500 vanskelige pasientene kvitt sin infeksjon. Vi synes det er et bra resultat, når vi husker at denne gruppen

har livstruende leversvikt eller transplantasjon ventende rundt neste sving. De som gjorde det best var de med tidligere relaps og genotype 1b.

En poster fra Japan (#510) vakte litt oppsikt fordi mange hadde fått levercancer selv etter eradikasjon av HCV, selv om de ikke hadde cirrhose. Men dette ble ikke bekreftet i et annet arbeide fra samme land (#468) og heller ikke blant HIV-smittede i Spania (#660). p-P's utsendte mener vi har 20 års erfaring fra Europa og USA om tilsier at vi ikke behøver følge opp ikke-cirrhotikere som får SVR, og ser ingen



*"Nattevakten av Rembrandt" fra 1642 er - også etter mangeårig oppussing - en av Rijksmuseum museets hovedattraksjoner*

grunn til å endre gjeldende politikk.

Fra ca. ti år tilbake vet vi at selv friske HIV-pasienter har redusert følsomhet for interferon. I en fransk studie (#796) hadde man gitt dobbel dose initialt til tidligere nullrespondere, og fant en viss effekt. Vi mener dette er prinsipielt interessant selv om vi nå gir også HIV-pasienter tillegg av nyere midler. Det har vært lurt på om HIV-pasienter får mindre utslett av telaprevir enn folk uten HIV, men en case-control studie, også fra Frankrike, kunne ikke bekrefte dette(#888).

Genotype 4 er Egypts genotype og det gamle

parasittmidlet nitazoxanid er rapportert å ha en viss effekt mot denne «Faraos forbannelse». Men en kontrollert studie fra Kairo fant ikke effekt av å addere nitazoxanid til «the old firm Peg & Riba»(#1218).

Så går vi over til neste års nyheter, og vi prøver å gjøre det litt systematisk, i denne rekkefølge: neste nytt for naive og deretter erfarne genotype 1, så for naive og deretter erfarne «2 og 3'ere».

Vi får i løpet av 2014 sannsynligvis tilgang til proteasehemmeren simeprevir som lettest kan ses på som en forbedret utgave av telaprevir, en gang

daglig og lite utslett. Vi minner forresten om at telaprevir nå kan gies to ganger daglig. Lisensieringsstudien QUEST-2 har et behandlingsopplegg ganske likt det vi kjenner fra telaprevirstudiene med simeprevir de første 12 ukene og behandlinglengde et halvt eller helt år etter god eller dårlig tidlig respons. Hele 91 % kvalifiserte seg for kort terapi og av disse fikk 86% SVR. Etter lang terapi var SVR bare 32%. Samlet fikk 81% SVR, mot 50% i Peg & Riba gruppen. Simeprevir gir hyperbilirubinemi slik vi kjenner det fra atazanavir ved HIV.

VI fikk et artig intermeso under denne presentasjonen. De fleste av de 400 pasientene var nemlig randomisert mellom Pegasys og Pegintron, og Pegasys gjør

det her påfallende bedre enn Pegintron, både i simeprevir- og i kontrollgruppen. Det var **Michael Manns** som presenterte studien (#1413) og han er fra gammelt av knyttet til Pegintron. Da han ble bedt om å kommentere dette hadde han ikke så mye å si utover «I expected that question and the data stand as they stand».

Sofosbuvir er den nye en-pille-en-gang-daglig nukleotidanalogen Gilead har satset hele farsgården på. Vi fikk presentert NEUTRINO-studien (#1411), den er allerede publisert (NEJM 2013:368;1878-87). Det er en en-armet studie



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

# Effekt til å behandle kortere med Victrelis<sup>1,a</sup>

Ingen forskjell i bivirkningsrelaterte behandlingsavbrudd vs. placebo<sup>2</sup>

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

## Viktig sikkerhetsinformasjon

### Kontraindikasjoner

Victrelis er kontraindisert hos:

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

### Forsiktighetsregler

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

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

### Bivirkninger

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

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

**Før forskrivning av Victrelis<sup>®</sup>, se preparatomtalen**



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

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



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

**Referanser:**

1. Victrelis SPC
2. Victrelis EPAR CHMP assessment report

**c Victrelis 200 mg «MSD»**

**Antiviralt middel.**

ATC-nr.: J05A E12

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

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

**Regler for seponering:** Hepattitt C-virus ribonukleinsyre (HCV-RNA)-verdier >100 IU/ml ved uke 12: Avslutt trippelbehandlingen. Bekreftet detekterbar HCV-RNA ved uke 24: Avslutt trippelbehandlingen. **Cirrotiske pasienter og null-responder:** Anbefalt behandlingsvarighet er 48 uker; 4 uker standardbehandling + 44 uker trippelbehandling. Etter de første 4 ukene med peginterferon alfa og ribavirin bør trippelbehandlingen ikke være kortere enn 32 uker. Ved bivirkninger (spesielt anemi), kan det vurderes å gi kun peginterferon alfa og ribavirin de siste 12 ukene istedenfor trippelbehandling. Dersom en pasient har en alvorlig bivirkning, bør peginterferon alfa- og/eller ribavindosen reduseres. Se preparatomalene for peginterferon alfa og ribavirin for ytterligere informasjon. Det er ikke anbefalt å redusere dosen av Victrelis. Dersom man går glipp av en dose og det er <2 timer til det er tid for neste dose, bør den glemte dosen utelates. Hvis det er >2 timer til det er tid for neste dose, bør den glemte dosen tas sammen med det deretter fortsettes det normale doseringsregimet. **Spesielle pasientgrupper:** Barn: Sikkerhet og effekt hos barn <18 år er ikke fastslått.

**Eldre:** Ikke tilstrekkelig data fra personer >65 år, men klinisk erfaring har ikke vist responsforskjeller mellom eldre og yngre pasienter. **Administrering:** Tas sammen med mat (fullt eller lett måltid). Administrering uten mat kan føre til effektreduksjon. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdstoffene. Autoimmun hepatitt. Samtidig administrering av legemidler som er sterkt avhengig av CYP 3A4/5 for eliminasjon, og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. Følsomt administrert midazolam og triazolam, bepridil, pimizol, lidocain, halofantrin, halofantrin, tyrosinkinashehemmere, simvastatin, lovastatin og selekalekalinol (ergotamin, dhifydroergotamin, ergonovin, metylergonovin). Graviditet. Se preparatomalene for peginterferon alfa og ribavirin for ytterligere informasjon. **Forsiktighetsregler:** Anemi: Anemi er rapportert ved standardbehandling før uke 4. Tillegg av Victrelis til standardbehandling er forbundet med en ytterligere reduksjon i Hb-konsentrasjonen på ca. 1 g/dl ved uke 8. Fullstendig blodtelling bør utføres for behandling, i uke 4, uke 8 og deretter når klinisk hensiktsmessig. Dersom Hb er <10 g/dl kan det være hensiktsmessig å igangsette anemibehandling. Reduksjon av ribavindosen er foretrukket strategi for håndtering av behandlingsrelatert anemi. Se preparatomalene for ribavirin for informasjon om dosereduksjon og/eller opphold eller seponering av ribavirin. I en studie som sammenlignet dosereduksjon av ribavirin med en erytropoiesestimulerende midler i håndteringen av behandlingsrelatert anemi, var bruk av erytropoiesestimulerende midler assosiert med økt risiko for tromboemboliske hendelser. **Nytrøpni:** Trippelbehandlingen resulterer i høyere forekomst av nytrøpni. Frekvensen av alvorlige eller livstruende infeksjoner ser ut til å være høyere hos de som fikk Victrelis. Nyttrofilitt bør evalueres før behandlingsstart og deretter jevnlig. **Kombinert bruk sammen med peginterferon alfa-2a sammenlignet med alfa-2b:** Kombinasjonen Victrelis og peginterferon alfa-2a og ribavirin er assosiert med høyere forekomst av nytrøpni og infeksjoner enn kombinasjonen Victrelis og peginterferon alfa-2b og ribavirin. Det gjelder å fassette den optimale behandlingen av null-responder. Alvorlige, akutte overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. urticaria og angioedem) er ikke sett. Kombinasjonsbehandlingen bør seponeres og hensiktsmessig behandling igangsettes. Victrelis må ikke brukes alle pga. den høye sannsynligheten for økt resistens uten anti-HCV-kombinasjonsbehandling. Det er kjent hvilken effektiv behandling med Victrelis vil ha på aktiviteten til senere administrerte HCV-proteasehemmere, inkl. gjenopptatt behandling med Victrelis. Sikkerhet og effekt av Victrelis alene eller i kombinasjon med standardbehandling til behandling av kronisk hepatitt C genotype 1-infeksjon, er ikke fastslått hos pasienter med samtidig hiv-infeksjon eller hepatitt B-virus (HBV)-infeksjon og HCV, hos pasienter som har gjennomgått transplantasjon av lever eller andre organer, eller hos pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling med Victrelis eller andre HCV-proteasehemmere. Sikkerhet og effekt av Victrelis alene eller sammen med peginterferon alfa og ribavirin til behandling av andre kronisk hepatitt C-genotyper enn genotype 1 er ikke fastslått. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med risiko for forlenget QT-intervall (medført forlenget QT-intervall, hypokalemi). Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, lapp-laktosemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Behandling med Victrelis i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin kan påvirke noen pasienters evne til å kvele bil og bruke maskiner. Det er rapportert tretthet, svimmelhet, synkope, blodtrykksvingninger og tåkesyn. **Interaksjoner:** Legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP 3A4/5 kan få forlenget terapeutisk effekt eller økning i bivirkninger. Boceprevir er et P-gp og brystkrøtt-resistent protein (BCRP)-substrat in vivo. Inhibitorer av disse transportproteinene kan potensielt øke boceprevirkonsentrasjonen. Den kliniske betydningen av disse interaksjonene er ukjent. Metaboliseres delvis av CYP 3A4/5. Samtidig administrering med CYP 3A4/5-induktorer eller -hemmere kan øke eller redusere eksponering for Victrelis. Kan administreres sammen med alledoktordekastehemmere. Samtidig bruk med rifampicin eller krampstillende legemidler (som fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av boceprevir signifikant. Kombinering med disse legemidlene anbefales derfor ikke. Forsiktighet bør utvises ved bruk av preparater som forlenger QT-intervall, slik som amiodaron, kinidin, metadon, pentamidin og enkelte nevroleptika. Svakt redusert eksponering for eszitalopram ved samtidig administrering. Dosejustering for utvises ikke å være nødvendig, men justering basert på klinisk effekt kan bli nødvendig. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk med ketokonazol eller triazoliderivater (trikonazol, posakonazol, voriconazol). Dosejustering er ikke nødvendig for boceprevir eller ritonavir ved samtidig bruk. Minimumkonsentrasjoner av boceprevir i plasma ble redusert ved samtidig administrering med efavirenz. Klinisk betydning er ukjent. Følgende anbefalinger gjelder for kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler (inkl. boostede hiv-proteasehemmere): Boceprevir gitt sammen med ritonavir alene, reduserer boceprevirkonsentrasjonen. Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir og bo-

ceprevir, gir lavere eksponering for atazanavir, med påfølgende lavere effekt og tap av hiv-kontroll. Kan vurderes individuelt, men krever økt overvåking, se preparatomalene. Danavavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir anbefales ikke gitt sammen med boceprevir. Teoretisk forventes ikke kombinasjonen boceprevir og ritonavir å gi klinisk signifikante interaksjoner. Det er imidlertid viktig å følge noen av dem kombinasjonen brukes. Terapeutisk legemiddelmonitorering anbefales ved samtidig administrering med CYP 3A4/5-substrater med smalt terapeutisk vindu: Ved samtidig bruk av atorvastatin bør man vurdere å starte på lavest mulig atorvastatindose og titrere opp til ønsket klinisk effekt under overvåking, uten å overstige daglig dose på 20 mg. Dosen bør ikke overstige 20 mg hos pasienter på etablert behandling ved oppstart av Victrelis. Nøye klinisk overvåking er påkrevd ved samtidig bruk av pravastatin. Dosejustering av ciklosporin bør forventes. Samtidig administrering av boceprevir og takrolimus krever signifikant dosereduksjon og forlenget doseringsintervall av takrolimus. Sirolimuskonsentrasjonen i blod forventes å ikke signifikant når administrert sammen med boceprevir. Det anbefales nøye overvåking av ciklosporin-, takrolimus- og sirolimuskonsentrasjonen i blod, og hyppige vurderinger av nyrefunksjonen og bivirkninger relatert til immunosuppressiva. Enkelte pasienter kan ha behov for tilleggsstivering av metadon når Victrelisbehandling startes eller avsluttes, for å sikre klinisk effektive blodverdier. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av drospirenon. Alternativ prevensjon bør vurderes. Det er ikke klarlagt om den ovulasjonshemmende aktiviteten til orale prevensjonsmidler med lave doser noretdron/etinytrelstradiol og andre former for hormonbaserte prevensjonsmidler påvirkes ved samtidig bruk av Victrelis. Pasienter som bruker østrogen som hormonell substitusjonsbehandling bør overvåkes for tegn på østrogenmangel. Forsiktighet bør utvises ved predisjonering for hyperkalemi, og hos pasienter som tar kaliumsparende diuretika. Nøye klinisk overvåking for respiratorisk depresjon og/eller forlenget sedasjon bør utføres ved samtidig administrering med intravenøse benzodiazepiner (alprazolam, midazolam, triazolam). Dosejustering av benzodiazepiner bør vurderes. **Graviditet/Amning:** Graviditet: Kombinering med peginterferon alfa og ribavirin er kontraindisert hos gravide. Ingen data på bruk hos gravide. Graviditet bør unngås hos kvinnelige pasienter og kvinnelige partnere til mannlige pasienter. Effektivt prevensjonsmiddel må brukes under behandlingen og i måneder etter at behandlingen er avsluttet. Se preparatomalene for ribavirin og peginterferon alfa for ytterligere informasjon. **Amning:** Utskilles i melk hos rotter. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Fordelene av amning for barnet må vurderes opp mot fordelene av behandling for moren, for det besluttes om amningen skal opphøre eller om behandlingen med Victrelis skal avsluttes/avstås fra. **Bivirkninger:** Hypertensjon er rapportert etter tretthet, anemi, kvalme, hodepine og dyspnoe. Den vanligste årsaken til dosereduksjon er anemi. **Svært vanlige (>1/10):** Blod/lymf: Anemi, hypogremiti. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast, munntørhet, dyspepsi. Hud: Alopeci, tørr hud, kløe, utslett. Luftveier: Hoste, dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalg, Neurologiske: Svimmelhet, hodepine, Psykiske: Angst, depresjon, søvnløshet, irritabilitet. Stofskifte/ernæring: Redusert appetitt, vektreduksjon. Øvrige: Asteni, rynsninger, tretthet, feber, influensalignende sykdom. **Vanlige (>1/100 til <1/100):** Blod/lymf: Leukopeni, trombocytopeni. Endokrine: Struma, hypotyreoidisme. Gastrointestinale: Abdominal smerte, inkl. smerte i øvre abdomen, forstoppelse, gastroesofagal reflukssykdom, hemoroider, abdominal ubehag, abdominal utspiling, anorektalt ubehag, aftas stomatitt, lippebetennelse, dyspepsi, flatulens, glossodyni, sår i munnhulen, oral smerte, stomatitt, tannlidelser. Hjerter/kar: Palpasjoner, hypotensjon, hypertensjon. Hud: Dermattitt, eksem, erytem, hyperhidrose, nettsvette, perifere ødemer, psoriasis, erytematos utslett, flekkete utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, hudsaker. Infeksjoner: Bronkitt, cellulitt, herpes simplex, influensa, soppinfeksjon i munnen/sinnsitt, fyttsorgangene/bryst: Erektile dysfunksjoner. Luftveier: Neseblodning, nesetetthet, smerte i svelget, tette luftveier, tette bihuler, hvesende pust. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerte, smerte i ekstremiteter, muskelspasmer, muskelsvakhet, rakkesmerte. Neurologiske: Hypoestesi, parestesier, synkope, hukommelsestap, oppmerksomhetsforstyrrelser, hukommelsesforstyrrelser, migræne, parosmi, tremor, vertigo. Nyre/urinveier: Pollakiuri. Psykiske: Følelsesmessig ustabilitet, agitasjon, lidoforskyrrelse, humørforandring, søvnforstyrrelser. Stofskifte/ernæring: Dehydrering, hyperglykemi, hypertrykksydeimi, hyperurikemi. Øre: Tinnitus. Øye: Tørre øyne, retinaeksdatt, tåkesyn, synsforstyrrelser. Øvre: Ubehag i brystet, brystsmerte, utplasshet, følelse av at kroppstemperaturen endres, tøre slimhinner, smerte. **Mindre vanlige (>1/1000 til <1/100):** Blod/lymf: Hemoragisk diatese, lymfadenopati, lymfopeni. Endokrine: Hypertyreoidisme. Gastrointestinale: Smerte i nedre abdomen, gastritt, pankreatitt, anki, kolelit, dystagi, mistarget avføring, hyppig avføring, blødniger fra tannkjøtt, smerte i tannkjøttet, gingivitt, tungebetennelse, tørre øyne, svelgesmerter, proktalgi, rakt blodning, hypersekresjon av spytt, sensitive tenner, misfarging av tungen, sår på tungen. Hjerter/kar: Takykardi, arytmi, unormal hjertelytt, økt hjertehyrt, kardiovaskulære lidelser, gult venetrombose, rødming, hekkete, perifer kaldhet. Hud: Fotosensibilitetsreaksjon, sår i huden, urticaria. Infeksjoner: Gastroenteritt, pneumoni, stafylokokk-infeksjon, candidiasis, øreinfeksjon, soppinfeksjon i huden, nasofaryngitt, onkomykose, faryngitt, luftveisinfeksjon, minitt, hudinfeksjon, urinveisinfeksjon. Kjønnsorganer/bryst: Amenoré, menoragi, tarryngitt, lever/galle: Hyperbilirubinemi. Luftveier: Smerte i bryststammen, lungeemboli, tørr hals, dystoni, økt sekresjon fra øvre luftveier, biørettdannelse i svelget. Muskel-skjelettsystemet: Muskel-/skjelettsmerter, inkl. i brystet, artritt, helse i ledd. Neurologiske: Perifer nevropati, kognitiv lidelse, hyperestesi, søvnløshet, tap av bevissthet, mentale forstyrrelser, nevralgi, presynkope. Nyre/urinveier: Dysuri, nokturni. Psykiske: Agresjon, drapstranker, panikk-angst, paranoia, stoffmisbruk, selvmordstanker, unormal oppførsel, sine, apati, forvirringstilstand, endringer i mental status, rastløshet, stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, appetittforstyrrelser, diabetes mellitus, podagra, hyperkalemi. Øre: Døvhø, øreubehag, nedsatt hørsel. Øye: Retinal iskemi, retinopati, unormal følelse i øyet, konjunktival blødning, konjunktivitt, øyemerte, øyehøle, øyehvelsø, øyelokkedsdom, økt tårefløy, okulær hyperemi, fotofobi. Øvrige: Unormal følelse, svekket hvelsø, ikke kardielle brystmerter. **Sjeldne (<1/1000 til <1/1000):** Blod/lymf: Hemolyse. Gastrointestinale: Nedsatt bukspyttkjertelfunksjon. Hjerter/kar: Akutt hjerteinfarkt, atrieflimrer, sykdom i koronararteriene, perikarditt, hjertesvekkelse, ventrombose. Immunsystemet: Sarkoidose, ikke-akutt porfyri. Infeksjoner: Epiglottitt, otitis media, sepsis. Kjønnsorganer/bryst: Aspermatisme. Lever/galle: Kolecystitt. Luftveier: Lungebetennelse, ortopné, respirasjonsvanske. Neurologiske: Cerebral iskemi, encefalopati. Psykiske: Bipolar lidelse, selvmord, selvmordsforsøk, sosialuhellusinasjon, synnalhusinasjon, psykiatrisk svekkelse. Svulster/østret: Neoplasm i skjoldekjertelen (noduler), øye: Papillømt. **Ukjent:** Hud: Angioedem, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRSS). **Overdosering/Forgiftning:** Daglige dose på 3600 mg er tatt av friske frivillige i 5 dager, uten uttalige symptomatiske effekter. **Behandling:** Generelle støttende tiltak, inkl. overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Inntil spesifikt antidot. Se Giftinformasjonens anbefalinger Proteasehemmere: J05A E 3. **Egenskaper:** Klassifisering: HCV NS3-proteasehemmer. **Virkningsmekanisme:** Bindes til det NS3-proteasaktive bindingsstedet serin (Ser139) og hemmer virusreplikasjon i HCV-infiserte vevsceller. Hos tidligere ubehandlede pasienter og pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling, viser tillegg av boceprevir til peginterferon og ribavirin en signifikant økning i virusrespons. **Absorpsjon:** Median  $T_{max}$  på 2 timer etter oral administrering. Steady state  $AUC_{0-24}$ ,  $C_{max}$  og  $C_{min}$  øker mindre enn doseproposjonalt og i tillegg eksponering overlapper betydelig på 800 mg og 1200 mg, noe som tyder på redusert absorpsjon ved høyere dose. Akkumulering er minimal og farmakokinetisk steady state oppnås etter ca. 1 dag ved dosering 3 ganger daglig. Måten eksponeringen av boceprevir med oppitt 60% ved dose på 800 mg 3 ganger daglig. Biotilgjengeligheten er uavhengig av måltidstypen (f.eks. myt, fete/lette fett). **Proteinbinding:** Ca. 75% etter en enkeltdose på 800 mg. **Fordeling:** Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum ( $Vd/F$ ) ca. 772 liter ved steady state. **Halveringstid:** Gjennomsnittlig plasmahalveringstid ca. 3,4 timer. Gjennomsnittlig total clearance (CLF) ca. 161 liter/time. **Metabolisme:** Hovedsakelig i lever. **Utskilles:** Etter en oral enkeltdose utskilles ca. 79% og 9% i feces og urin, hvor hiv: ca. 8% og 3% uforandret. **Pakninger og priser:** 336 stk, kr 32268,40. **Sist endret:** 30.05.2013

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



til naive genotype 1 og 4 pasienter hvor man gir sofosbuvir og Peg & Riba i 12 uker, basta. SVR var 92% for 1a, 82 % for 1b og 96 % for de 28 genotype 4 pasientene. Cirrhosepasienter hadde SVR på 82%. All virologisk svikt var relaps, det var ingen gjennombrudd, ingen resistens. Vi synes dette virker som rask og grei og effektiv terapi.

Hva skal du gi til genotype 1 som har sviktet på dagens trippelterapi? Kanskje to piller daglig i et halvt år? Daclatasvir er en en-pille-en-gang-daglig NS5A inhibitor som ble gitt sammen med

skuffende resultater, bare 56 % SVR mot 63 % i kontrollgruppen. Og for cirrhose er det bare 47 %.

Den overraskende dårlige effekten av sofosbuvir ved genotype 3 ble bekreftet i FUSION studien (# 6 og NEJM 2013; 368: 1867-77) hvor man bare fikk 30 % SVR ved 12 uker sofosbuvir og Riba til Peg & Riba non-respondere, det ble noe bedre ved 16 uker; 62 %, men vi vet vel ennå ikke hvordan vi neste år skal behandle disse pasientene. Så det kan virke som genotype 3 er «den nye genotype 1», altså ikke så lett å behandle med sofosbuvir



*Rembrandt malte «Den jødiske brud» omkring 1667, men navnet på maleriet stammer fra 1800-tallet og hvilke personer som egentlig fremstilles er det ingen som vet.*

sofosbuvir til 40 pasienter som hadde sviktet, de fleste hadde fått telaprevir. Halvparten fikk også ribavirin. Samtlige fikk SVR 12 på dette interferonfrie regimet. Det er BMS som produserer daclatasvir, men ifølge ryktene vil ikke Gilead videreutvikle denne kombinasjonen, de vil heller vente på sin egen NS5A inhibitor.

Så til naive genotype 2 og 3. FISSION randomiserer 500 pasienter til sofosbuvir og Riba i 12 uker versus den klassiske halvtårsterapien med Peg & Riba (#2013 og NEJM 2013;368:1878-87) For genotype 2 går det kjempebra med 97% vs. 78 % SVR 12. Men for genotype 3 er det

som vi kanskje håpet for et år siden.

Så Amsterdam innfridde ikke alle forventninger, de var vel litt hypet på forhånd. Pasienter som er lette å behandle i dag, får det enda lettere, men vanskelige pasienter, og det er de som trenger terapien mest, blir nok fremdeles et problem. Men fremtiden kommer, kanskje på neste EASL i London 9. – 13. april neste år?



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

JANUARY 31, 2013

VOL. 368 NO. 5

Skit har blitt stuertent!

Quodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent  
*Clostridium difficile*

NEJM presenterte i januar (2013; 368: 407-15) en nederlandsk studie som fikk en del fisefine amerikanere til å hoppe i (do)stolen. Installasjon av faeces ble funnet å ha bedre effekt enn vankomycin ved *Clostridium difficile* colitt.

Vi sier velkommen etter til NEJM og viser til et arbeide fra Bergen presentert i Tidsskriftet i 1998 (1998; 118: 1027-30). Det var femten år før NEJM som gjerne vil være først med det nye, kom med sin artikkel. Hovedforfatter var **Stein Lund-Tønnesen**, som sammen med gode gamle infeksjonsgutter som Aksel Schreiner og Tore Midvedt og gastroenterolog Arnold Berstad fant god effekt hos 15 av 18 pasienter som fikk faeces. En annen infeksjonsgutt, Arvid Bjørneklett, nylig pensjonert fra Rikshospitalet, skrev en ledsagende lederkommentar «Om å reparere et økosystem». Artiklene er dessverre for gamle for Tidsskriftet's elektroniske arkiv men du finner dem kanskje på ditt sykehusbibliotek.

Stein fikk dessverre senere kreft og er ikke lenger blant oss. Han hadde fortjent å se hva som sto i NEJM 15 år etter hans artikkel. Bildet av Stein er tatt i 2001.



## Clostridium difficile-assosiert diaré behandlet med homolog feces

Forekomsten av *Clostridium difficile*-assosiert diaré har økt de siste årene, både i og utenfor sykehus. Den tradisjonelle behandlingen med vankomycin eller metronidazol er vanligvis effektiv, men gir ikke sjelden residiv. Rektal infusjon av feces fra frisk donor har gitt gode resultater i enkelte rap-

---

Stein Lund-Tønnesen  
Arnold Berstad  
Aksel Schreiner  
Tore Midtvedt\*  
Medisinsk avdeling  
Haukeland Sykehus  
5021 Bergen



# THE NEW SINGLE TABLET REGIMEN

Eviplera® can facilitate life for people living with HIV



Combines proven efficacy in a single tablet regimen<sup>1-2</sup>

The new single tablet regimen with improved tolerability compared to TDF/FTC + EFV<sup>2</sup>

The new single tablet regimen – that can support optimal adherence<sup>3-10</sup>

Eviplera® is indicated for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral treatment-naïve adult patients with a viral load  $\leq 100,000$  HIV-1 RNA copies/mL<sup>1</sup>



**EVIPLERA®**

emtricitabine 200mg/rilpivirine 25mg/  
tenofovir disoproxil 245mg tablets

Expanding single tablet possibilities

# EVIPLERA® PRESCRIBING INFORMATION

**TABLETTER.** filmdrasjerte 200/25/245: Hver tablett inneholder Emtricitabin 200 mg, rilpivirinhydroklorid tils. rilpivirin 25 mg, tenofovirdisoproksilfumarat tils. tenofovirdisoproksil 245 mg, laktosemonohydrat 277 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmarin (E 132), Jernoksid (E 172), paraorsanje (E 110), titandioksid (E 171).

**Indikasjon:** Behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus-type 1 (hiv-1-infeksjon) hos antiretrovirale behandlingsnaive voksne pasienter med en viral belastning  $\leq 100\,000$  hiv-1 RNA kopier/ml.

**Dosering:** Terapi bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon. Voksne: 1 tablett daglig. Dosejustering eller seponering av behandling med et av virkestoffene er indisert, er separate preparater med emtricitabin, rilpivirinhydroklorid og tenofovirdisoproksilfumarat tilgjengelige. Dersom 1 dose er glemt og det er gått  $>12$  timer, skal den glemte dosen ikke tas. Ved oppkast innen 4 timer etter inntak, skal en ny tablett tas. Barn og ungdom  $<18$  år: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen doseringsanbefalinger kan gis. Administrering: Må tas med et måltid. Bør svelges hele med vann. Skal ikke tygges eller knuses, da det kan påvirke absorpsjonen.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Samtidig bruk av karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, rifapentin, protonpumpemedikamenter (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rebeprazol), systemisk deksametason (unntatt enkeltdose) eller johannesurt.

**Forsiktighetsregler:** Behandlingen kurerer ikke hiv, så det skal fortsatt tas forholdsregler for å hindre smitteoverføring av hiv ved seksuell kontakt eller gjennom blod. Skal ikke brukes ved K65R-mutasjon-er. Bruk bør veldes av genotypisk resistenstesting. Skal kun brukes ved mildt nedsatt nyrefunksjon dersom potensiell fordel anses å oppveie potensiell risiko. Anbefales ikke ved moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $<50$  ml/minutt) grunnet behov for justering av doseringsintervallet for enkeltkomponentene som ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten. Nyrsvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfatemi og proksimal tubulopati (inkl. Fanconis syndrom) er rapportert, og det anbefales at kreatininclearance beregnes før behandling igangsettes, og at nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) kontrolleres hver 4. uke, det 1. året, deretter hver 3. måned. Ved risiko for nedsatt nyrefunksjon, inkl. tidligere nyrefunksjon av adefovirdipivoksil, bør det overveies å kontrollere nyrefunksjonen oftere. Hvis serumfosfatnivået er  $<1,5$  mg/dl (0,48 mmol/liter) eller kreatininclearance synker til  $<50$  ml/minutt, bør det foretas en kontroll av nyrefunksjonen innen 1 uke, herunder målinger av glukose- og kalsiumkonsentrasjon i blod og glukosekonsentrasjon i urin. Behandling må avbrytes ved bekreftet kreatininclearance  $<50$  ml/minutt eller serumfosfat  $<1,0$  mg/dl (0,32 mmol/liter). Hvis skjelettabnormaliteter (som i sjeldne tilfeller har ført til frakturer) mistenkes, bør en egnet undersøkelse gjennomføres, da dette kan være forbundet med proksimal renal tubulopati. Pasienter som samtidig er infisert med hiv og hepatitt B- eller C-virus og behandles med antiretrovirale legemidler, har økt risiko for å oppleve alvorlige og potensielt dødelige, hepatiske bivirkninger. Gjeldende retningslinjer må følges for optimal behandling av hiv-infeksjon hos pasienter som samtidig er infisert med HBV. Seponering hos pasienter som er infisert med både hiv og HBV kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt, og krever tett klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i flere måneder. Hvis relevant, kan behandling av hepatitt B gjenopptas. Ved fremskredet leversykdom eller cirrose anbefales ikke seponering, da forverring av hepatitt kan medføre hepatisk dekompensasjon. Brukes med forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tidligere leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, gir økt frekvens av leverfunksjonsforstyrrelser ved antiretroviral kombinasjonsterapi og krever overvåking i samsvar med vanlig praksis. Dersom leversykdomen forverres, må seponering vurderes. Laktatacidose, vanligvis assosiert med leversteatose, er rapportert ved bruk av nukleosidanaloger. Laktatacidose har høy dødelighet og kan være assosiert med pankreatitt, lever- eller nyrsvikt. Behandling med nukleosidanaloger bør seponeres dersom det oppstår symptomatisk hyperlaktatemi og metabolske acidoser/ laktatacidose, progressiv hepatomegali eller raskt stigende aminotransferasenivåer. Forsiktighet bør utvises ved administrering av nukleosidanaloger til pasienter (særlig overvektige kvinner) med hepatomegali, hepatitt eller andre kjente risikofaktorer for leverdilemmet og leversteatose (inkl. visse legemidler og alkohol). Pasienter som samtidig er infisert med hepatitt C og behandles med alfainterferon og ribavirin, kan være spesielt risikoutsatt. Pasienter med økt risiko må følges opp nøye. Antiretroviral kombinasjonsterapi er forbundet med redistribusjon av kroppsfett (lipodystrofi). De langsiktige følgene av disse virkningene er ukjent. Kliniske undersøkelser bør omfatte vurdering av fysiske tegn på lipodystrofi. Måling av fastende serumlipider og blodglukose bør vurderes. Lipidforstyrrelser bør håndteres på egnet måte. Nukleosid- og nukleotidanaloger kan forårsake varierende grad av mitokondrieskade. Barn som eksponeres in utero og/eller postnalt for nukleosid- og nukleotidanaloger, bør, selv om de er hiv-negative, følges opp klinisk og laboratoriemessig. Fullstendig utredning ved relevante tegn eller symptomer på mitokondrieskade bør foretas. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide, for å forhindre vertikal hiv-overføring. De første ukene eller månedene kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå hos pasienter med alvorlig immunsvikt. Dette kan medføre alvorlige tilstander, eller forverring av symptomer, f.eks. cytomegalovirusretinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og Pneumocystis carinii-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og ev. behandles. Da osteonekrose kan oppstå, særlig ved fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidstid-antiretroviral kombinasjonsbehandling, bør pasienten rådes til å kontakte lege ved leddverk og smerter, leddstivhet eller bevegelsesproblemer. Forsiktighet bør utvises hos eldre pga. fare for nedsatt nyrefunksjon. Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Inneholder fargestoffet paraorsanje (E 110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

**Interaksjoner:** Må ikke brukes sammen med karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, rifapentin, protonpumpemedikamenter (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rebeprazol), systemisk deksametason (unntatt enkeltdose) eller johannesurt. Skal ikke gis samtidig med emtricitabin, rilpivirinhydroklorid, tenofovirdisoproksilfumarat, andre cytidinanalogue som lamivudin, eller adefovirdipivoksil. Bør ikke brukes sammen didanosin eller andre NNRTI. Legemidler som reduserer nyrefunksjonen/konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon, kan øke serumkonsentrasjonen av emtricitabin, tenofovir og/eller legemidlene som gis samtidig. Bør ikke brukes sammen med/mylg etter et nyrøkstoksisk legemiddel, inkl. aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganociklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir og interleukin-2. Klaritromycin, erytromycin og troleandomycin kan øke plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (CYP 3A-hemming), og alternativer som azitromycin, bør vurderes. H2-reseptorantagonister og antacida skal brukes med forsiktighet pga. fare for signifikant reduksjon i rilpivirins plasmakonsentrasjon (reduert absorpsjon, økning i gastrisk pH). Kun H2-reseptorantagonister som kan doseres én gang daglig skal brukes, og de skal inntas minst 12 timer før eller minst 4 timer etter Eviplera. Antacida skal inntas minst 2 timer før eller minst 4 timer etter Eviplera. Klinisk overvåking er anbefalt ved vedtidsbehandling med metadon, da dosejustering kan være nødvendig hos enkelte. Forsiktighet kreves ved samtidig bruk av legemidler med kjent risiko for «torsades de pointes» og legemidler som er substrater for P-glykoprotein (f.eks. digoksin og dabigatran). Digoksinivået bør overvåkes. Grundig overvåking anbefales ved innledende eller avsluttende av samtidig behandling med metformin, pga. hemming av den aktive nyresyreseksjonen av metformin.

Vis DRUID-interaksjoner for J05A08 (utvid)

Ingen relevante interaksjoner ble funnet.

**Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig. Det skal brukes effektiv prevensjon. Amming: Emtricitabin og tenofovir går over i morsmelk. Ukjent om rilpivirin går over. Skal ikke brukes ved amming. Det anbefales generelt at hiv-infiserte ikke ammer under noen omstendigheter, for å unngå hiv-overføring. Fertilitet: Ukjent om fertilitet påvirkes. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter.

**Bivirkninger:** Svært vanlig ( $\geq 1/10$ ): Gastrointestinalt: Diaré, kvalme, forhøyet pankreatisk amylase, oppkast. Hud: Utslett. Lever/galle: Økte aminotransferaser (ASAT/ALAT), Muskel-skjelettsystemet: Økt kreatininkase. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine. Psykiske: Søvnløshet. Stofskifte/ernæring: Forhøyet totalkolesterol (fastende), forhøyet LDL-kolesterol (fastende), hypofosfatemi. Øvrige: Asteni. Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ): Blod/lymfe: Nøytropeni, redusert antall hvite blodceller, redusert hemoglobinnivå, redusert blodplatelet. Gastrointestinale: Forhøyet amylase, forhøyet lipase, abdominal smerter, dyspepsi, abdominal ubehag, munnørnhett, oppblåsthet, flatulens. Hud: Vesikuløse utslett, pustuløse utslett, makulopapulære utslett, pruritus, urticaria, misfarget hud (økt pigmentering). Immunsystemet: Allergisk reaksjon. Lever/galle: Økt bilirubin. Nevrologiske: Søvnighet. Psykiske: Unormale drømmer, depresjon, søvnforstyrrelser, nedstemthet. Stofskifte/ernæring: Hyperglykemi, hypertriglyseridemi, redusert appetitt, forhøyet triglyseridnivå (fastende). Øvrige: Smerter, tretthet. Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $<1/100$ ): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Pankreatitt. Hud: Angioødem. Immunsystemet: Immunreaktiveringssyndrom. Muskel-skjelettsystemet: Raddomyolyse1, muskelsvakhet1. Nyre/urinevrer: Økt kreatinin, proteinuri. Stofskifte/ernæring: Hypokalemi1. Sjeldne ( $\geq 1/1000$  til  $<1/1000$ ): Lever/galle: Leversteatose, hepatitt. Muskel-skjelettsystemet: Osteomalaksi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til frakturer)1, myopati1. Nyre/urinevrer: Nyrsvikt (akutt og kronisk), akutt tubulær nekrose, proksimal renal tubulopati inkl. Fanconis syndrom, nefritt (inkl. akutt interstisiell nefritt), nefrogen diabetes insipidus. Stofskifte/ernæring: Laktatacidose. Bivirkninger som kan oppstå som en følge av proksimal renal tubulopati, og ikke anses å være kausalt knyttet til tenofovirdisoproksilfumarat ved fravær av denne tilstanden.

**Overdosering/Forgiftning:** Behandling: Ved overdosering må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet, og standard støtteinbehandling gis om nødvendig. Opptil 30% av emtricitabinosene og omtrent 10% av tenofovirdosene kan fjernes ved hemodialyse. Det er ukjent om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse. Pga. sterk proteinbinding er det usannsynlig at dialyse kan fjerne rilpivirin effektivt fra blodet. Medisinsk kull kan fjerne uabsorbert rilpivirin. Se Giftinformasjonens anbefalinger for tenofovirdisoproksil J05A F07, emtricitabin J05A F09 og rilpivirin: Proteasehemmer J05A E.

**Egenskaper:** Klassifisering: Antiviralt middel for behandling av hiv-infeksjon. Virkningsmekanisme: Emtricitabin er en nukleosidanalog av cytidin. Tenofovirdisoproksilfumarat konverteres in vivo til tenofovir, som er en nukleosidmonofosfat (nukleotid)-analog av adenosinmonofosfat. Rilpivirin er et NNRTI-dianilpyrimidin av hiv-1, hvis aktivitet medieres av ikke-kompetitiv inhibering av hiv-1 revers transkriptase (RT). Emtricitabin og tenofovir forstyrles av cellulære enzymer og danner hiv-1 emtricitabintrifosfat og tenofovirtrifosfat, som hemmer kompetitivt hiv-1 revers transkriptase, noe som fører til DNA-kjedeterminering. Både emtricitabintrifosfat og tenofovirtrifosfat er svake hemmere av mammalsk DNA-polymerase og har aktivitet mot hiv-1 og hiv-2. Kombinasjonsstudier med emtricitabin og tenofovir har vist additive til synergetiske effekter. Rilpivirin har aktivitet mot hiv-1, men kun begrenset aktivitet mot hiv-2. Absorpsjon: Maks. plasmakonsentrasjon av emtricitabin, tenofovir og rilpivirin etter hhv. 2,5 timer, 2 timer og 4-5 timer. Absolutt biotilgjengelighet av emtricitabin er 93%. Administrering sammen med et fettrik måltid gir økt biotilgjengelighet (AUC og Cmax) av tenofovir (hiv. 40% og 14%) sammenlignet med fastende administrering. Eksponeringen for rilpivirin er ca. 40% lavere ved fastende administrering sammenlignet med administrering med et måltid med normal kalorimengde eller et måltid med høyt fettinnhold. Proteinbinding: Emtricitabin  $<4%$ , uavhengig av konsentrasjon i området 0,02-200 µg/ml, tenofovir  $<0,7%$  og 7,2% til hhv. plasma- og serumproteiner i konsentrasjonsområdet 0,01-25 µg/ml, rilpivirin ca. 99,7%, primært til albumin. Fordeling: Distribusjonsvolum er ca. 1,4 liter/kg for emtricitabin og 100-180 liter/kg for tenofovir etter i.v. administrering. Halveringstid: Ca. 10 timer for emtricitabin, ca. 8-12 timer for tenofovir og ca. 45 timer for rilpivirin. Tilsynelatende clearance av emtricitabin og tenofovir ca. 307 ml/minutt. Utskillelse: Emtricitabin ca. 86% via nyrene, 13% som metabollitter, ca. 14% via lever. Tenofovir ca. 70-80% endret via nyrene,  $<1%$  endret, ca. 85% via lever, ca. 25% endret.

Sist endret: 19.12.2012

(priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)

Basert på SPC godkjent av SLV.

24.10.2012

Styrke	Pakning	Varenr	Pris	Refusjon
200/25/245	30 stk. (boks)	441619	kr 8982,90	-

## REFERENCES:

1. Eviplera® Summary of Product Characteristics, 2012. 2. Molina et al. Rilpivirin versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011;378:238-46. 3. DeJesus E et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(2):163-174. 4. Arribas JR et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47: 74-78. 5. Stone VE et al. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36(3):808-816. 6. Conway B. The role of adherence to antiretroviral therapy in the management of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:Supplement 1. 7. Airolidi M et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Preference Adherence* 2010;4:115-125. 8. Bangalore S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *AJM* 2007;120(8):713-719. 9. Panel of EACS and EACS Executive Committee. EACS Guidelines. Clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 5-4. Available at: www.europeanaidsclinicalscience.org/guidelines/pdf/1\_Treatment\_of\_HIV\_Infected\_Adults.pdf. Accessed 2011-05-24. 10. Parienti JJ et al. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009;48(4):484-8.

# Våre infeksjonsavdelinger

I hvert nummer fremover presenter vi de mange små og store infeksjonsavdelinger og seksjoner ved norske sykehus som alle har sine særpreg, men også det til felles at de betjenes av ytterst kompetent personell. Vi følger den takkede kysten rundt og har beveget oss et laaangt stykke sørover, til Levanger i Nord-Trøndelag:

Nord-Trøndelag vert av mange rekna som ein avkrok i Noregs land, sjølv om vi kan visa til rikshistoriske hendingar som slaget på Stiklestad i 1030 og Armfeldts felttog i 1718. Av nyare hendingar med potensiale til å bli omtala i historiebøker for spesielt interesserte, kan vi nemna "Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag" (HUNT), starta av Verdals-legen Jostein Holmen på 1980-talet. Meir enn 500 vitskapelege artiklar baserer seg på data frå HUNT, i mange tilfelle kombinert med pasientdata frå sjukehusa i Helse Nord-Trøndelag HF.



*Sykehuset Levanger. HUNT forskningscenter i framgrunnen.*

Talet på doktorgradar vil dette året passere eitt hundre. Vi som arbeider ved Helse Nord-Trøndelag HF, sit på ei gullgruve av medisinske data, etter som over 60% av pasientane våre har deltatt i HUNT og har DNA i biobanken. Meir om dette nedanfor.

Ved sjukehusreforma i 2002 vart Innherred sykehus og Namdal sykehus slegne saman til Helse Nord-Trøndelag HF. Namna på sjukehusa vart endra til Sykehuset Levanger og Sykehuset Namsos (for mange av oss er det meir naturleg å seia ”Sykehuset i Levanger” og ”Sykehuset i Namsos”). Sykehuset Levanger har mikrobiologisk laboratorium med medisinsk mikrobiolog og infeksjonsseksjon med infeksjonsmedisin.

ter Johs. Bøe). **Arne Mehl** kom til Innherred sykehus som mikrobiolog i 1990. Han var utdanna ved Haukeland sykehus og Rikshospitalet. Frå 1994 spesialiserte han seg i indremedisin og infeksjonsmedisin ved Innherred sykehus og Regionsykehuset i Trondheim (RiT), og han har frå 2000 vore infeksjonsmedisinær ved sjukehuset.

Mikrobiologisk laboratorium starta opp i 1975 med bioingeniør **Tor Ivar Starnes** som leiar.



*Angela (Kümmel) demonstrerer, seksjonsoverlege Arne Mehl til høyre. .*

Innherred sykehus/Sykehuset Levanger har gjennom fleire tiår hatt god kompetanse innanfor infeksjonsmedisin. Då Erik Ellekjær kom til Innherred sykehus i 1974, hadde han bak seg mellom anna tre år ved Infeksjonsavdelingen på Ullevål sykehus. I 1976 kom **Gunnar Bjerkestrand** frå Haukeland sykehus, der han var utdanna mikrobiolog, virolog og lungelege, og i tillegg hadde han tenestegjort ved medisinsk avdeling B, den gongen ”verdens nest beste avdeling” (sitert et-

Han hadde gjennomført 3-års utdanning i regi av Johs. Kvittingen, Avdeling for mikrobiologi, RiT, og NTH. Frå 1990 har Anne Norunn Vada leia den bioingeniørfaglege delen av verksamda. Fram til 2003 utførte laboratoriet mikrobiologisk diagnostikk for Innherred sykehus/Sykehuset Levanger og for kommunane i ”Innherred”, dvs indre Nord-Trøndelag frå og med Stjørdal til og med Snåsa. Etter dette har laboratoriet teke i mot prøver også frå Sykehuset Namsos og frå kommunane i ytre og nordre delen av fylket. Laboratoriet vart i 2006 akkreditert etter internasjonal standard. For å oppnå denne godkjenninga hadde det vorte utført eit stort og systematisk

arbeid gjennom fleire år. Pr. i dag er det framleis eit mindretal av dei mikrobiologiske laboratoria i landet som har denne godkjenninga.

Gunnar Bjerkestrand hadde i mange år, i tillegg til å vera lungelege og infeksjonseksperter ved sjukehuset, det legefaglege ansvaret ved mikrobiologisk laboratorium. Første del av 90-talet var Arne Mehl ansvarleg medisinsk mikrobiolog. Frå 1995 til 2000 hadde laboratoriet overlegar frå Sverige, først **Åsa Nordius**

og deretter **Inger Risenfeldt Ørn**, og i ein periode tilsyn frå Avdeling for mikrobiologi, RiT. Etter år 2000 hadde Arne Mehl i ein del år tilsyn med ”mikrobiologen” i tillegg til å vera infeksjonsmedisinar og smittevernlege. Frå 2007 har **Angela Kümmel** hatt ansvaret for mikrobiologi og smittevern. Angela kjem frå Tyskland og har bakgrunn i medisinsk mikrobiologi og sjukehushygiene frå Freiburg, Tübingen, Berlin og Basel og diplom i tropemedisin frå Hamburg Tropeinstitut. I tillegg til oppgåvene i laboratoriet driv Angela aktiv rådgiving om prøvetaking, tolking av prøvesvar, antibiotikaterapi, smittevern og tropemedisin til legane ved sjukehusa i føretaket og til fastlegane i området. Ho går regelmessig visitt på intensiv og deltar i internundervisning ved alle avdelingar.

Sjukehuset har ei medisinsk avdeling med gruppe I-status, og infeksjonsseksjonen er godkjent for eit halvt års teljande teneste for subspecialiteten infeksjonsmedisin (gruppe II-status).

Infeksjonsseksjonen samarbeider tett med mikrobiologisk laboratorium.

Infeksjonsseksjonen er lokalisert saman med seksjon for hematologi, og den felles posten har sju senger. Elles vert pasientar med infeksjons-sjukdom lagde rundt på sjukehuset. Ein stor del av tida til infeksjonsmedisinar går med til tilsyn på andre postar og avdelingar og til rådgiving til kollegaer ved dei to sjukehusa og i kommunehelsetenesta.

Den polikliniske verksemda har auka mykje dei seinare åra. Dette skuldast utvida indikasjonar for behandling av hiv-infeksjon og hepatitt C og fleire nye asylmottak i fylket.

Ein sjukepleiar i deltidstilling arbeider saman med infeksjonsmedisinar på poliklinikken og tar mange konsultasjonar.

Når vi treng fagleg rettleiing innanfor infeksjonsmedisin eller mikrobiologi, rådfører vi oss med gode kollegaer ved Avdeling for infeksjonssjukdommer og Avdeling for mikrobiologi ved St Olavs hospital, og vi deltar på Infeksjonsforum Midt-Norge og regional og nasjonal nettundervisning i infeksjonsmedisin og mikrobiologi.

Alt tyder på at infeksjonsmedisinsk kompetanse vil bli endå meir etterspurd i åra som kjem. For tida har vi to assistentlegar, Ingvild Haugan og Julie Paulsen, som har bestemt seg for spesialiteten infeksjonsmedisin.

Etter at Arne kom tilbake som spesialist i infeksjonsmedisin, starta han eit prosjekt der vi registrerer data frå journalane til alle pasientar med blodbaneinfeksjon. Dette gjer vi for å kunna fylgja trendar for mikrobeførekost, antibiotikaresistens og behandlingresultat, og for å kunna måla effektar av forbetringstiltak. Lokal rettleiar er Tom-Harald Edna

ved kirurgisk avdeling, og vi får idear og fagleg støtte frå Stig Harthug ved Haukeland universitetssykehus. I 2011 vart det i samarbeid med fagutviklings-sjukepleiarar ved sjukehuset og høgskolen i Nord-Trøndelag (HiNT) gjennomført ein informasjonskampanje om sepsis på alle avdelingar ved sjukehuset med spesialopplæring av ressurs-sjukepleiarar på alle postar. Det vart også laga eit nytt standardisert pasientforløp og nye prosedyrar inkludert nytt observasjonsskjema for sepsis og retningslinjer for når lege skal kontaktast. Vaktthavande indremedisinarar opplever oftare enn før at dei får god informasjon om sepsispasientar tidleg i forløpet og at det er større fokus på denne problemstillinga ved avdelingane på huset. Intensivlegane melder at færre dårlege sepsispasientar kjem frå avdelingane no enn tidlegare. Dette tyder på at betre observasjon og tidleg intervensjon ved SIRS/sepsis har effekt også hos oss. Evalueringa av prosjektet vil visa om dette stemmer.



Etter kvart har fleire meldt interesse for sepsisprosjektet. Frå 2012 deltar også Sykehuset Namsos, og vi har fått faglege medarbeidarar ved NTNU/St. Olavs hospital.

Julie har frå 1. april 2013 fått PhD-stipend og arbeider med bakteriell sepsis. I tillegg til sepsisepidemiologi basert på registeret nemnt ovanfor, skal prosjektet gå ut på å finna risikofaktorar for sepsis ved å kopla registeret mot HUNT-databasen. Vi vil dessutan få høve til å kopla registeret mot data frå analysar av DNA frå biobanken, slik at vi kan leita etter genetiske variantar som er assosierte med førekomst og prognose av bakteriell sepsis. Leiar av prosjektet er Jan Kristian Damås ved NTNU/Avdeling for infeksjonssykdommer, St. Olavs hospital. Heilgenomsekvensering av DNA frå HUNT-deltakarar startar ved NTNU dette året. For tolking av genetiske data har vi samarbeid med ein genetisk epidemiolog ved Yale University i USA.

## Svar på FOTOGÅTEN fra s. 17

Her er den moderne diagnostiske test, Den er ganske lett å tyde for folk flest;

Du kan se positivt bånd for antigen

Og IgM og IgG gir ikke mén.

En positiv  
**Dengue hurtigtest**  
hos folk flest  
beroliger mest!



# Lest i litteraturen (2)

## MAJOR ARTICLE

### Impact of the Serogroup A Meningococcal Conjugate Vaccine, MenAfriVac, on Carriage and Herd Immunity

Paul A. Kristiansen,<sup>1</sup> Fabien Diomande,<sup>3,10</sup> Absatou Ky Ba,<sup>4</sup> Idrissa Sanou,<sup>5,9</sup> Abdoul-Salam Ouedraogo,<sup>9</sup> Rasmata Ouedraogo,<sup>9</sup> Lassana Sangaré,<sup>5</sup> Denis Kandolo,<sup>3,7</sup> Flavien Aké,<sup>7</sup> Inger Marie Saga,<sup>1</sup> Thomas A. Clark,<sup>10</sup> Lara Misegades,<sup>10</sup> Stacey W. Martin,<sup>10</sup> Jennifer Dolan Thomas,<sup>10</sup> Sylvestre R. Tiendrebeogo,<sup>8</sup> Musa Hassan-King,<sup>11</sup> Mamoudou H. Djingarey,<sup>1</sup> Nancy E. Messonnier,<sup>10</sup> Marie-Pierre Préziosi,<sup>11,12</sup> F. Marc LaForce,<sup>11</sup> and Dominique A. Caugant<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Norwegian Institute of Public Health, and <sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Oslo, Norway; <sup>3</sup>WHO Inter-Country Support Team, <sup>4</sup>Laboratoire National de Santé Publique, <sup>5</sup>Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouedraogo, <sup>6</sup>Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles de Gaulle, <sup>7</sup>WHO Multi-Disease Surveillance Center, and <sup>8</sup>Direction de la Lutte Contre la Maladie, Ministry of Health, Ouagadougou, <sup>9</sup>Centre Hospitalier Universitaire Sourou Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso; <sup>10</sup>Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; <sup>11</sup>Meningitis Vaccine Project, Fernex-Voltaire, France; and <sup>12</sup>WHO Initiative for Vaccine Research, Geneva, Switzerland

(See the Editorial Commentary by Maiden on pages 364–6.)

**Background.** The conjugate vaccine against serogroup A *Neisseria meningitidis* (NmA), MenAfriVac, was first introduced in mass vaccination campaigns of 1–29-year-olds in Burkina Faso in 2010. It is not known whether MenAfriVac has an impact on NmA carriage.

*pest-POSTEN* bragte i nr 4, 2011, på side 37 en omtale av arbeidet med vaksinasjon i meningittbeltet i Afrika.

Norske kolleger fra Folkehelsa er tungt inne i dette arbeidet, og Clinical Infectious Diseases følger nå opp p-P med en «Major article» og en leder dertil. Referansen er CID 2013; 56: 354-63.

p-P gratulerer Paul Kristiansen, Inger Marie Saga og Dominique Caugant fra Folkehelsa!

# Antibiotikaretningslinjene er publisert!

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus

Om retningslinjen | Verktøy

Lukk meny

Terapikapitler	Profylakse ved kirurgi	Generelle kapitler	Oversikter/tabeller
Sepsis	Generelle retningslinjer	Rasjonell antibiotikabruk	Bivirkninger
Febril nøyotropeni	Gastrointestinal kirurgi	Antibiotikaresistens	Redusert organfunksjon
Intravasale katetre	Kirurgi i ONH-området	Kostnadsvurderinger	Antibiotika ved overvækt
Endokarditt	Cancer mamma kirurgi	Dosering av antibiotika	Gravide og ammende
Sentralt nervesystem	Gynekologi og obstetikk	Intravenøs til peroral overgang	Antibiotika og eldre
Øvre luftveier	Generell thoraskirurgi	Inflammasjonsmarkører	Mikroorganismer
Nedre luftveier	Hjertekirurgi	Mikrobiologisk diagnostikk	
Abdomen	Kar kirurgi	Konsentrasjonsmålinger	
Urinveier	Urologisk kirurgi		
Genitalia	Neurokirurgi		
	Ortopedisk kirurgi		
	Plastisk kirurgi		

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus

Den faglige nasjonale retningslinjen for bruk av antibiotika i sykehus gir føringer for antibiotikabehandling i sykehus ved aktuelle infeksjonssykdommer, samt ved profylakse. Et bredt faglige har arbeidet med retningslinjen. Retningslinjen skal bidra til riktig antibiotikabruk i sykehus og forhindre uheldig resistensutvikling.

Kunnskapsbaserte litteratursøk og kvalitetsvurdering av dokumentasjon understøtter de foreliggende anbefalingene, selv om ikke alle anbefalingene har gjennomgått en GRADE vurdering. I første fase etter publisering er målet å gjøre GRADE vurderinger av sentrale antibiotikaanbefalinger samt fortsette på oppfølging der det er behov for revisjon slik at dette blir en kontinuerlig prosess, se avsnitt om Revisjon og oppdateringer.

Ved eventuelle kommentarer til retningslinjen, vær vennlig å ta kontakt med Helsedirektoratet ved [Postmottak@helsedir.no](mailto:Postmottak@helsedir.no)



Stor takk til alle som har bidratt!

[www.helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus](http://www.helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus)

## Kjære alle medarbeidere i retningslinjearbeidet!

- det vil faktisk si over halvparten av alle infeksjonsmedisinere, et større antall mikrobiologer og representanter fra nær alle somatiske spesialiteter i kongeriket: **Nå Er Den Her**. Ingen vei tilbake, det er bare å se fremover.... Og dét er nettopp tanken; at denne retningslinjen skal være dynamisk; selvsagt regulert etter myndighetenes føringer, men med anbefalinger som hele tiden skal være basert på oppdatert kunnskap.

Hva vi har lykkes godt med, synes jeg, er å lage en komplett sett med anbefalinger (selv om pediatri ikke er med i denne omgang). Noen vil sikkert savne at vi ikke har med noe om akutte traumer, andre synes vi har skrevet for mye, osv. Men hovedsaken er at alt kan endres i takt med at nettstedet tas i bruk og tilbakemeldinger kommer: til Helsedirektoratet i første omgang, men derfra er det meningen å sluse innspill rett til arbeidsgruppene for konkrete, faglig spørsmål eller til redaksjonen, når det er mer snakk om prinsipielle ting. Det er å håpe at alle som har deltatt, ønsker å fortsette i arbeidsgruppene (og redaksjonen). Jeg håper, og tror, at en videreføring av arbeidet vil

gå lettere (og være enda mer givende) nå som et grunnarbeidet er lagt.

Større revisjoner vil skje hvert 3. år, men fortløpende vil det kunne foreta mindre endringer når ny kunnskap krever det. Bruk av GRADE har vært en (for) stor utfordring i denne omgang, men med større satsning fra Helsedirektoratet og et samarbeid med Kunnskapscenteret håper redaksjonen at dette kan arbeides videre med. For hjelp til implementering i det enkelte HF pågår en dialog om arbeidsoppgaver mellom Antibiotikaserteret i Bergen og Helsedir, utspillet ligger hos sistenevnte. En kortversjon - i papirformat og som "app" - står høyt på ønskelisten. Fra Antibiotikaserteret er jeg blitt tipset om følgende geniale app for iPhone og Android, last ned gratis og bli imponert!

<http://portablepixels.com/imperiallabx/>

Imperial College i London vant en nasjonal pris for denne antibiotika-app'en - og det var ikke fordi de anbefaler aminoglykosider ved alvorlig/nosokomial sepsis, men p.g.a. brukervennligheten.

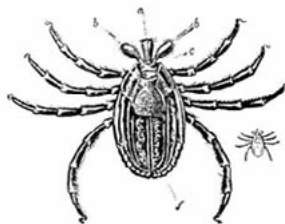
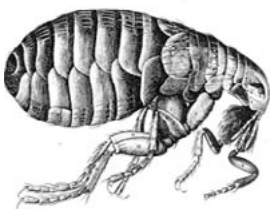
*Med ønske om en god sommer fra redaktør Haug!*

# Parasittologissima!



Parasittologikurset er obligatorisk om du skal bli spesialist i mikrobiologi eller infeksjonsmedisin, og det betyr at denne gjengen her kan dukke opp der du drikker din morgenkaffe, enkeltvis eller i flokk.

Her mener vi følgende smilefjes kan identifiseres i retning Tåsen mot Torshov: Vibeke Dahlberg, Rikard Rykkvin, Synnøve Bang Nes, Hanne Brekke, Eirik Pettersen, The Lady from London Hilary Edwards, Gry Klouman Bekken, Grand Old Man Bjørn Myrvang, Hedda Benedicte Hoel, Peter Mark Jourdan og til slutt kursleder Frank Olav Pettersen fra Ullevål.

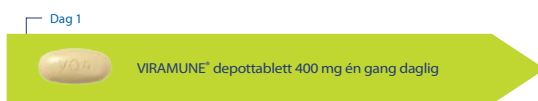






## VIRAMUNE® 400 mg depottablett én gang daglig

### Pasienter som er i antiretroviral behandling



### Nye pasienter

VIRAMUNE® 200 mg tabletter er fortsatt tilgjengelig i startpakning for innledende behandling av nye pasienter.

VIRAMUNE® initieres med 200 mg én gang daglig de første 14 dagene.

Fra dag 15 fortsettes behandlingen med VIRAMUNE® depottablett 400 mg én gang daglig i kombinasjon med annen antiretroviral behandling.

### Oppstart av VIRAMUNE® depottabletter hos nye pasienter



## C Viramune. Boehringer Ingelheim. Antiviral midde. ATC-nr.: J05A G01

DEPOTTABLETTER 400 mg. Hver depottablett inneholder: Nevirapin 400 mg, laktosemonohydrat 400 mg, hjelpestoffer. TABLETTER, udslagsede 200 mg: Hver tablett inneholder: Nevirapin 200 mg, laktosemonohydrat 318 mg, hjelpestoffer. **Indikasjoner:** Nevirapin brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler til behandling av hiv-1-infeksjon hos voksne, ungdom, barn i alle aldre (barn  $\geq 3$  år for depottablett). Den kliniske erfaringen med nevirapin kommer hovedsakelig fra kombinasjonsbehandling med nukleoside revers transkriptasehemmere. Videre behandling med nevirapin bør velges ut fra klinisk erfaring og resistenstesting. **Dosering:** Nevirapin skal administreres av lege som har erfaring med behandling av hiv-1-infeksjon. Voksne: Anbefalt dosering er 200 mg nevirapin (1 tablett) med umiddelbar frisetting de første 14 dagene (denne innledningsperioden bør anvendes da den har vist seg å redusere frekvensen av hudutslett), deretter 1 depottablett å 400 mg 1 gang daglig i kombinasjon med minst 2 andre antiretrovirale midler. Pasienter som allerede får behandling med Viramune tablett 2 ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, kan bytte til depottablett 400 mg 1 gang daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler uten en innledende periode med tablett. Ved glemt dose <12 timer skal neste dose tas så snart som mulig. Ved glemt dose >12 timer tas neste dose ved vanlig tidspunkt. Barn  $\geq 8$  år eller eldre: Samme doseringsanbefalinger som for voksne ved vekt  $\geq 43,8$  kg, barn <8 år: Samme dosering som voksne ved vekt  $\geq 25$  kg eller kroppsoverflate  $\geq 1,17$  m<sup>2</sup>. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt nyrefunksjon: Til pasienter med nedsatt nyrefunksjon som behandles med dialyse, anbefales ytterligere en dose på 200 mg nevirapin etter hver dialysebehandling. For pasienter med kreatininclearance  $\geq 20$  ml/minutt kreves ingen dosejustering. Se Forsiktighetsregler for toksiske reaksjoner som krever avbrudd av behandling med nevirapin. Pasienter som får utslett: Pasienter som får utslett ved dosering 200 mg/dag i løpet av innledningsperioden på 14 dager, skal ikke starte behandling med depottablett 400 mg på utslettet før forsvunnet. Doseringen på 200 mg 1 gang daglig bør ikke fortsette utover 28 dager. På dette tidspunktet bør alternativt behandling vurderes pga. mulig risiko for underdosering og resistens. Utslett overvåkes nøye. Pasienter som avbryter behandlingen i >7 dager skal starte det anbefalte doseringsregimet på nytt ved å benytte innledningsperioden over 2 uker. Administrering: Kan tas med eller uten mat. Depottablett: Svelges hele. Skal ikke tygges. Må ikke knuses eller deles. **Kontraindikasjoner:** Hypersensitivitet for nevirapin eller noen av hjelpestoffene. Avlorvig nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» grad C). Pasienter som for behandling har ASAT eller ALAT >5  $\times$  øvre referanseverdi, og hvor utgangsverdier ikke er stabilisert på <5  $\times$  øvre referanseverdi. Readministrering hos pasienter som har seponert behandlingen permanent pga. alvorlig hudutslett, utslett med allmennsymptomer, hypersensitivitetsreaksjoner eller klinisk hepatitt forårsaket av nevirapin. Readministrering til pasienter som ved tidligere nevirapinbehandling har hatt ASAT eller ALAT >5  $\times$  øvre referanseverdi og som har vist ny stigning av leverfunksjonsverdiene ved readministrering av nevirapin. Samtidig bruk av plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (Hypericum perforatum) pga. risiko for redusert plasmakonsentrasjon og klinisk effekt av nevirapin. **Forsiktighetsregler:** Skal kun brukes i kombinasjon med minst 2 andre antiretrovirale midler. Skal ikke brukes som eneste antiretrovirale middel siden monoterapi med antiretrovirale midler kan resultere i virusresistens. De første 18 ukene av behandlingen med nevirapin er en kritisk periode som krever nøye overvåking av pasientene for å oppdage mulige symptomer på alvorlige og livstruende hudreaksjoner (inkl. SJS og TEN) og alvorlig hepatitt/leversvikt. Risikoen for lever- og hudreaksjoner er størst de første 6 ukene. Kvinner og pasienter med høye CD4-tall er forbundet med økt risiko for levervirkninger dersom hiv-1 RNA i plasma er målbart ( $\geq 500$  kopier/ml ved behandlingsstart). Hvis ikke fordelen ved behandlingen oppveier risikoen, skal nevirapin ikke initieres hos voksne kvinner med CD4-tall >250 celler/mm<sup>3</sup> eller hos voksne menn med CD4-tall >400 celler/mm<sup>3</sup> som har målbart hiv-1 RNA i plasma. Nevirapin må seponeres umiddelbart ved tegn eller symptomer på hepatitt, alvorlige hudreaksjoner eller hypersensitivitetsreaksjon. Det er viktig å følge doseringsanbefalingene nøye, særlig innledningsperioden over 14 dager. Hudreaksjoner: Behandlingen må avbrytes permanent ved utvikling av alvorlige hudreaksjoner eller hudutslett med allmennsymptomer, f.eks. feber, blømer, munnsår, konjunktivitt, ansiktssødem, muskel- og leddsmerte eller generell sykdomsforløp. Pasienter som får alvorlige hudreaksjoner eller hudutslett med allmennpåverning skal seponere nevirapin og ta kontakt med lege. Disse pasientene må ikke behandles med nevirapin på nytt. Nøye overvåking av barn er meget viktig, særlig de første 18 ukene av behandlingen, da barn i mindre grad forventes å observere og rapportere hudreaksjoner. Ved mistanke om nevirapin-assosiert hudutslett, bør det tas leverfunksjonsprøver. Ved moderat til alvorlig fornyede verdier (ASAT eller ALAT >5  $\times$  øvre referanseverdi) skal nevirapin seponeres permanent. Det synes å være risiko for å utvikle alvorlige hudreaksjoner når den anbefalte initiale doseringen på 200 mg/dag ikke følges eller når det går lang tid fra de første symptomene opptrer og til lege kontaktes. Kvinner synes å ha høyere risiko for å utvikle hudutslett enn menn. Behandling med høyere doser nevirapin enn anbefalt kan øke frekvensen og alvorlighetsgraden av hudreaksjoner som SJS og TEN. Samtidig bruk av prednison (40 mg/dag de første 14 dagene av nevirapinbehandling) har vist seg ikke å redusere insidensen av nevirapin-assosiert hudutslett, og kan forbindes med en økning i insidens og alvorlighetsgrad av hudutslett de første 6 ukene av nevirapinbehandling. Rådymolyse er observert hos pasienter som har utviklet hud- og/eller leverreaksjoner i forbindelse med nevirapinbehandling. Leverreaksjoner: Alvorlige og livstruende levertoksikitet, også fulminant hepatitt med dødelig utfall, er rapportert ved behandling med nevirapin. Alvorlig levertoksikitet, som transplantasjonskrevende leversvikt, er rapportert hos personer uten hiv-1-infeksjon som har fått gjentatte doser nevirapin som posteksponeringsprofylakse, en ikke godkjent indikasjon. Forhøyet ASAT eller ALAT >2,5  $\times$  øvre referanseverdi og/eller samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C ved start av antiretroviral behandling, inkl. regimer som innebefatter nevirapin, forbindes med en høyere risiko for levervirkninger (inkl. alvorlige og potensielt dødelige). Leverfunksjonen bør kontrolleres annenhver uke de første 2 måneder av behandlingen, etter 3 måneders behandling, deretter regelmessig. Det anbefales også at leverfunksjonen måles dersom pasienten viser tegn eller symptomer på hepatitt og/eller hypersensitivitet. Hvis ASAT eller ALAT er  $\geq 2,5$   $\times$  øvre referanseverdi før eller under behandling, bør leverfunksjonen kontrolleres oftere. Hvis ASAT eller ALAT øker til >5  $\times$  øvre referanseverdi, seponeres umiddelbart. Hvis ASAT og ALAT går tilbake til utgangsverdiene og pasienten ikke har kliniske tegn eller symptomer på hepatitt, hudutslett, allmenne symptomer eller andre funn som tyder på organ dysfunksjon, kan behandling med nevirapin, etter individuell vurdering, startes på ny. I slike tilfeller kreves hypigere leverfunksjonsmålinger. Hvis unormale leverfunksjonsverdier igjen oppstår, skal nevirapin seponeres permanent. Hvis klinisk hepatitt oppstår, skal nevirapin seponeres permanent. Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt hos pasienter med signifikant underliggende lever sykdom. Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkl. kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler. Øvrige: Nevirapin behandler ikke hiv-1-infeksjonen. Pasientene kan fortsatt oppleve symptomer forbundet med avansert hiv-1-infeksjon, også opportunistiske infeksjoner. Kombinasjonsbehandling med nevirapin reduserer ikke risikoen for å overføre hiv-1-infeksjon til andre ved seksuell kontakt eller blodsmitte. Barriereantikonseptjon (f.eks. kondom) anbefales. Kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler er forbundet med omfordeling av kroppsfett (lipodystrofi). Det antas å være en sammenheng mellom visceral lipomatose, proteasehemmere, lipotrofi og nukleoside revers transkriptasehemmere. Økt risiko for lipodystrofi er assosiert med faktorer som høy alder, langvarig antiretroviral behandling og assosierte metabolske forandringer. Kliniske undersøkelser bør inkludere en evaluering av fysiske tegn på omfordeling av fett. Måling av fastende serumlipid og blodglukose bør overvåkes. Forsiktighet bør utvises når nevirapin administreres til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» grad B). Når postnøstropausal hormonbehandling brukes samtidig med nevirapin, bør den terapeutiske effekten følge. Osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med fremskredne hiv-1 sykdom og/eller langtidseksponering for antiretroviral kombinasjonsbehandling. Det anses å være flere etiologiske faktorer (inkl. kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunosuppresjon, høyere kroppsmasseindeks). Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved leddverk og smerte,

leddstivhet og bevegelingsproblemer. Inflammatisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener kan oppstå hos hiv-infiserte (immunt reaktiveringssyndrom) og forårsake alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer, særlig de første ukene eller månedene etter behandlingsstart. Alle symptomer på inflammasjon bør vurderes og behandles ved behov. Samtidig bruk av rifampicin og nevirapin anbefales ikke. Økt risiko for granulocytopeni ved samtidig bruk av zidovudin og nevirapin, spesielt hos pediatriske pasienter, pasienter som får høyere zidovudindoser eller med lav benmargreserverve, spesielt de med langkommet hiv-sykdom. Hos disse pasientene skal hematologiske parametre monitoreres nøye. Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne avlignede problemer med galaktosintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** Nevirapin inducerer CYP 3A og potensielt CYP 2B6, med maks. induksjon innen 2-4 uker etter behandlingsstart. Substanter som følger denne metabolismen kan vise reduserte plasmakonsentrasjoner ved samtidig administrering med nevirapin. Samtidig bruk av efavirenz og nevirapin anbefales ikke pga. additiv toksisitet og fordi kombinasjonen ikke gir bedre effekt enn hver av substansene alene. Samtidig administrering av nevirapin med atazanavir/ritonavir medfører økt nevirapineksponering og redusert eksponering for atazanavir/ritonavir, og anbefales derfor ikke. Samtidig bruk av fosamprenavir og nevirapin anbefales kun dersom fosamprenavir gis sammen med ritonavir. Ved kombinasjon av nevirapin med lopinavir/ritonavir anbefales det å dose den av lopinavir/ritonavir til 533/133 mg (4 kapsler) eller 500/125 mg (5  $\times$  100/25 mg tablett) 2 ganger daglig med tak hos voksne, og til 300/75 mg/m<sup>2</sup> 2 ganger daglig med tak hos barn, da en reduksjon i lopinavir AUC, C<sub>min</sub> og C<sub>max</sub> er observert. Dette gjelder særlig ved mistanke om redusert folmsøhet for lopinavir/ritonavir. Dosejustering av nevirapin er ikke nødvendig ved samtidig administrering med lopinavir. Administrering av nevirapin sammen med ketokonazol reduserer AUC og C<sub>max</sub> for ketokonazol, mens nevirapinplasmakonsentrasjonen øker. Samtidig administrering av ketokonazol og nevirapin anbefales ikke. Ved samtidig administrering med klaritromycin reduseres eksponeringen for klaritromycin signifikant, mens eksponeringen for den aktive 14-OH klaritromycinmetabolitten øker. Da den aktive metabolitten har redusert aktivitet overfor mycobacterium avium intracellulært kompleks, bør alternativt behandling til klaritromycin, f.eks. azitromycin, vurderes. Nøye monitorering av leverfunksjon anbefales ved samtidig bruk av klaritromycin. Samtidig administrering av flukonazol fører til ca. 100% økning i eksponeringen for nevirapin sammenlignet med nevirapin gitt alene. Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk, og pasientene må følges nøye. Når nevirapin gis sammen med itraconazol bør doseøkning av itraconazol vurderes. Nevirapin kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av orale antikonseptjonsmidler med etinyløstrodiol og noretindron. Orale, hormonelle antikonseptjonsmidler må ikke brukes som eneste antikonseptjon. Farmakokinetiske parametre eller ovulasjonshemmende effekt av depot-metoksyprogesteronacetat (DMPA) endres ikke i nærvær av nevirapin. DMPA og nevirapin kan gis samtidig uten dosejustering. Nevirapin reduserer AUC og C<sub>max</sub> for metadon. Metadonpasienter som starter nevirapinbehandling bør følges med tanke på seponeringssymptomer, og metadondosen justeres ved behov. Rifampicin reduserer AUC, C<sub>max</sub> og C<sub>min</sub> for nevirapin. Samtidig administrering av rifampicin og nevirapin anbefales ikke. Rifabutin kan administreres samtidig med nevirapin uten dosejustering, og bør vurderes i stedet. Forsiktighet bør imidlertid utvises da enkelte pasienter kan oppleve stor økning i rifabutinplasmakonsentrasjon og har høyere risiko for rifabutin toksisitet. Samtidig bruk av nevirapin og warfarin kan føre til både økt og redusert koagulasjonstid. Antikoagulasjonsnivået må derfor følges nøye. Serumkonsentrasjonen av nevirapin kan reduseres ved samtidig bruk av plantelegemidlet johannesurt (Hypericum perforatum). Plantelegemidler med johannesurt må derfor ikke brukes samtidig med nevirapin. Nevirapinplasmakonsentrasjonen kan øke når johannesurt seponeres. Justering av nevirapindosen kan være nødvendig. Ketokonazol og erytromycin gir signifikant inhibering av dannelsen av hydroksylerte nevirapinmetabolitter. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Passerer placenten. Tilgjengelige data indikerer ingen misdannelser eller toksiske effekter på fosteret eller det nyfødte barnet. Det foreligger ingen velkontrollerte kliniske studier på gravide. Det er ikke påvist teratogene effekter i reproduksjonsstudier i rotte og kanin. Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide. Siden levertoksikitet forekommer hypigere hos kvinner med CD4-tall >250 celler/mm<sup>3</sup>, med målbart hiv-1 RNA i plasma, bør dette tas i betraktning ved vurdering av terapi. Perorale antikonseptjonsmidler bør ikke brukes som eneste prevensjonsmetode. Amming: Går over i morsmelk og skal derfor ikke brukes ved amming. Det anbefales at hiv-smittede kvinner ikke ammer sine barn for å unngå overføring av hiv. Fertilitet: Det er sett nedsatt fertilitet hos rotter i reproduksjonsstudier. **Bivirkninger:** De alvorligste bivirkningene er Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), alvorlig hepatitt/leversvikt og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (se Forsiktighetsregler). Depottablett (vedlikeholdsfase): Vanlige ( $\geq 1/100$  til <1/100): Gastrointestinale: Abdominalsmerte, kvalme. Hud: Utslett (5,9%). Lever/galle: Hepatitt, inkl. alvorlig og livstruende hepatotoksiskitet (1,6%). Neurologiske: Hodepine. Undersøkelser: Unormale leverfunksjonsprøver, redusert fosfornivå i blodet, økt blodtrykk. Øvrige: Tretthet. Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til <1/100): Blod/lymf: Anemi, granulocytopeni. Gastrointestinale: Oppkast, diaré. Hud: SJS/TEN, som kan være fatal (0,3%), angioødem, urticaria. Immunsystemet: Hypersensitivitet (inkl. anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer, anafylaktisk reaksjon. Lever/galle: Gulsott, fulminant hepatitt (som kan være fatal). Muskel/skjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Øvrige: Pyreksi. Tabletter (oppstartsfasen): Vanlige ( $\geq 1/100$  til <1/100): Gastrointestinale: Abdominalsmerte, kvalme, diaré. Hud: Utslett (6,7%). Neurologiske: Hodepine. Øvrige: Pyreksi, tretthet. Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til <1/100): Blod/lymf: Granulocytopeni. Gastrointestinale: Oppkast. Hud: SJS/TEN (som kan være fatal) (0,2%), angioødem, urticaria. Immunsystemet: Hypersensitivitet (inkl. anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer, anafylaktisk reaksjon. Lever/galle: Gulsott, fulminant hepatitt (som kan være fatal). Muskel/skjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Undersøkelser: Unormale leverfunksjonsverdier, redusert foster i blod, økt blodtrykk. Sjeldne ( $\geq 1/1000$  til <1/1000): Blod/lymf: Anemi. Lever/galle: Hepatitt (inkl. alvorlig og livstruende levertoksikitet) (0,09%). Depottablett og tablett: Hudutslettene er vanligvis mildt til moderat makulopapulose, erytematøse huderupsjoner, med eller uten pruritus, lokalisert til kroppen, ansiktet og ekstremitetene. Hudutslettene forekommer alene eller i kombinasjon med legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer karakterisert ved hudutslett i forbindelse med allmenne symptomer som feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati, samt sykdommer som hepatitt, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunksjon. Dødelige tilfeller av SJS, TEN og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer er rapportert. De fleste av de alvorlige tilfellene av hudutslett inntrådte i løpet av de første 6 ukene av behandlingen. Forhøyede leverfunksjonsverdier som ALAT, ASAT, v-GT, total bilirubin og alkalisk fosfatase er observert hos pasienter som får nevirapin. Asymptomatisk økning av v-GT forekommer hyppigst. Gulsott og tilfeller av hepatitt med fatal utgang er rapportert. Kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler er forbundet med omfordeling av kroppsfett (lipodystrofi), deriblant svinn av perifer og facialt subkuttan fettvev, økt intraabdominalt og visceralt fett, brysthypertrofi og fettoppbygning dorocervikalt (tryenakk), foruten metabolske forandringer som hypertriglyseridermi, hyperkolesterolemie, insulinresistens, hyperglykemi og hyperkateami. Pankreatitt, perifer nevropati og trombocytopeni er rapportert når nevirapin er brukt i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Sjeldne tilfeller av lever- og nyresvikt er rapportert. Immunt reaktiveringssyndrom kan oppstå (se Forsiktighetsregler). Tilfeller av osteonekrose er rapportert. De hyppigst rapporterte bivirkningene hos barn er de samme som hos voksne, med unntak av granulocytopeni som er mer vanlig hos barn. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Tilfeller av overdosering ved doser 800-6000 mg daglig i inntil 15 dager. Pasientene har vist ødem, erytema nodosum, tretthet, feber, hodepine, søvnløshet, kvalme, lungeinfiltrat, hudutslett, svimmelhet, oppkast, forhøyede transaminaser og vektapp. Behandling: Symptomene avtok ved seponering av nevirapin. Intet kjent antidot. Se Giftinformasjonens anbefalinger J05A G01. **Pakninger og priser:** Depottablett 400 mg: 30 stk. (blister) 2498.70. Tablett 200 mg: 14 stk. (blister) 553.80, 60 stk. (blister) 2210.70. **Sist endret:** 08.02.2013.

## 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". Tidsskriftnavn 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 tidsskrift 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 én til flere sider etter avtale. Artikkene bør inneholde referanseliste og de beste illustrasjonene.

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

## VEILEDNING FOR ANNONSØRER

Vi er takknemlige for bidrag i form av annonser i *pest-POSTEN*. Bladet blir trykket i et opplag på ca. 350 - 400 og distribuert gratis til alle medlemmer av Norsk forening for infeksjonsmedisin. Annonsepris sort/hvitt: kr. 2.500 pr. 1/1 side. Omslagssider (2. side, nest siste og siste side) kr. 2.500. Fargeannonse kr. 3.500 pr. 1/1 side (ikke omslagsside). 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.

