pest-POSTEN

Nr. 3, 2017 - 23. årgang

MEDLEMSBLAD FOR
NORSK FORENING FOR INFEKSJONSMEDISIN

REDAKSJONEN

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

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

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

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

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

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

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

INNHOLD

Redaksjonelt	s. 3
Leder, *pest*-POSTEN	s. 4
Lederens hjørne (NFIM)	s. 6
NSCMID Færøyene	s. 7
Pyongyang University: et nordkoreansk lyspunkt	s. 15
Antibiotikaretningslinjer-kommentar	s. 18
Et godt sitat?	s. 19
Fagartikler: rotavirusvaksine (1 & 2)	s. 20
Møtekalenderen	s. 23
Diktspalten	s. 28
Infeksjonssykdommer i musikkens verden	s. 32
NFIM Reisestipend: Gorgas Diplomkurs Tropemed.	s. 35
Våre infeksjonsavdelinger	s. 38
Veiledning for forfattere og annonsører	s. 43

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

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

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

ISSN: 080 - 2510

Forsiden: ***Sir Alexander Fleming (1881 - 1955)***
Oppdager av penicillin, Nobelpris medisin 1945
(Serien Store medisinere)

pest-BØLGEN

eldre-POSTEN

Foto: Colourbox

Vi har hørt om den i mange år, men nå er den her: Eldrebølgen. Mens det i 2016 var 220 000 personer over 80 år her i landet anslår Statistisk sentralbyrå at det i 2028 vil være 500 000, og i 2060 antagelig 670 000 i denne aldersgruppen. Og som vi alle vet; denne økningen er betydelig større enn den generelle befolkningsveksten. Økende levealder stiller krav til landets økonomi; skatteinntektene fra færre yrkesaktives skal finansiere flere pensjonister. Selv om alle tror og håper at økende levealder også betyr flere funksjonsfriske år, vil eldrebølgen medføre økt trykk på helse- og omsorgssektoren. Mens 12% av oss jobber i denne sektoren i dag, vil andelen kanskje øke til 25% mot 2060.

Behandlingsmulighetene for en rekke alvorlige og kroniske sykdommer er betydelig større enn for 10-20 år siden og ingenting tyder på at de eldre ikke skal nyte godt av slik behandling. Snarere tvert i mot er de eldre storforbrukere av helse og omsorgstjenester både i kommunene og i spesialisthelsetjenesten. Helsedirektoratet har funnet at det var 17% mer bruk av spesialisthelsetjenester blant personer over 67 år i 2012 sammenliknet med 2016. 80% av personer over 80 år var i kontakt med spesialisthelsetjenester i 2016. Helsedirektør Bjørn Guldvåg varsler at vi må satse på forebygging og tidlige tiltak for de han kaller ”de yngre eldre”.

Uansett hvor mye vi forsøker å forebygge sykdom og funksjonstap; sykdommene kommer når vi aldres. Så også infeksjonssykdommer. Eldre har økt risiko for infeksjoner og alvorlig forløp av disse. Årsakene er sammensatte. Svekkede slimhinner og hud, redusert muskelkraft og redusert funksjon i det medfødte og ervervede immunsystemet, for å nevne noe. Organdysfunksjoner både øker risiko for og kompliserer forløpet av infeksjoner. En banal viral luftveisinfeksjon kan lett bli en alvorlig bakteriell pneumoni hos en svekket person, for å nevne et kjent eksempel fra den kliniske hverdagen.

Illustrasjon: Colourbox

Så er da også antibiotikaforbruket betydelig høyere blant eldre enn blant unge voksne. I 2016 fikk mer enn en tredjedel av personer over 70-75 år forskrevet antibiotika i primærhelsetjenesten, i følge ferske tall fra NORM. Hvor mye av dette forbruket som er "unødvendig" vites ikke. Hos små barn har sett en betydelig nedgang i antibiotikabruk de siste årene; mye på grunn av målrettede tiltak i primærhelsetjenesten om å unngå antibiotikabehandling ved luftveisinfeksjoner og otitis media. Kanskje det mulig å redusere forbruket også i den eldre aldersgruppen?

I sykehjemmene er antibiotikaforbruket spesielt stort. Her bor de sykeste og mest svekkede, som også har den største infeksjonsrisikoen. Diagnostikk av infeksjonssykdommer er spesielt utfordrende hos disse. Symptomer og infeksjonstegn er annerledes, funn av bakterier i prøver fra luftveier og urinveier kan like gjerne representere kolonisering som infeksjon. Her er det nok å nevne det kjente skoleeksempelet asymptomatisk bakteruri. Hvis man vil redusere antibiotikaforbruket hos eldre er dette et sted å starte. Det er en målsetning av pasienter på sykehjem skal kunne motta mer avansert behandling uten å måtte flyttes til sykehus. Og pasienter på sykehus blir flyttet til sykehjem for å fullføre behandling av sine infeksjoner. Dette betyr økt bruk av bredspektrede intravenøse midler i sykehjemmene; med dertil hørende risiko for komplikasjoner. Ikke nok med det: Mange mennesker boende sammen øker smittetrykket. Kolonisering med resistente mikrober som MRSA, ESBL og MRSA er vanlig og antageligvis økende: når pasienter flyttes mellom sykehus og sykehjem blir sykehusflora fort sykehjemsflora. Som infeksjonsmedisiner får jeg svært ofte spørsmål om hvordan pasienter med ESBL, VRE og clostridium difficile skal isoleres på sykehjemmene. Vanskelig spørsmål å svare på; det må jo kommunene selv ha en plan for. Isolasjonsrutiner på sykehjem er ikke nødvendigvis de samme som på sykehus. Dette krever økt kunnskap om infeksjonssykdommer, behandling og smittevern i sykehjemsmedisinen; her har man sannsynligvis mye arbeid å ta fatt på framover. Vi blir nok ikke arbeidsledige med det første.

Eldrebølgen byr altså på utfordringer, men også gleder. Vi som er heldige å komme i kontakt med gamle folk i vår kliniske hverdag opplever mange gylne menneskemøter. Som Andre Bjerke skrev

.."Den kunst å eldes riktig
består i at man langsomt lar
sitt vesen bli helt gjennomsiktig
fra lyset fra det liv som var.
Hver speilrefleks av drøm og handling
og alt de åpne sanser fikk,
skal gjennomgå en sen forvandling,
til indre hørsel, indre blikk."

Hva passer vel bedre enn å ønske god høst!

- *Torgun Wæhre*

Foto: Colourbox

Lederens hjørne

På et strålende gjennomført Vårmøte i Sarpsborg ble det valgt nytt styre i Norsk forening for infeksjonsmedisin, og den 1. september tiltrådte jeg som leder. Vi har etablert et nytt styre for de neste to årene, og jeg vil med dette takke avtroppende styremedlemmer for fin innsats. En spesiell takk til avtroppende leder Arne Broch Brantsæter som har ledet foreningen på en særdeles ryddig måte i fire år.

For de av dere som ikke kjenner meg – jeg har bakgrunn fra Ringerike sykehus, Haraldsplass Diakonale Sykehus og Haukeland universitetssykehus. Jeg arbeider nå ved Stavanger universitetssykehus ved Diagnostisk senter, og går vakter på Infeksjonsseksjonen.

Infeksjonsmedisinere kan brukes på mange måter. Klassisk infeksjonsmedisinsk sengepost, smittevern, poliklinikkvirksomhet og tilsyn/rådgiving. Mange sykehus legger om profilen, og satser på store generelle poster med forventet kort liggetid, flere polikliniske pasientforløp og færre sengeplasser på de klassiske subspesialiserte postene.

Vår allsidighet gjør at vi blir attraktive også ved nye måter å organisere sykehus på. Til unge kolleger som er bekymret for manglende faste stillinger må det være en trøst. Legeforeningen vil etablere fagutvalg for leger i spesialisering, og vi rekrutterer nå yngre leger innenfor vårt fag. Dette vil være en viktig arena for å påvirke spesialistutdanningen, som også er i forandring.

Snart vil en norsk veileder for utredning og behandling av Hepatitt B foreligge. Det har blitt lagt ned stort arbeid, og jeg er sikker på at den vil være et nyttig verktøy ved alle landets infeksjonsmedisinske poliklinikker.

Vi er avhengig av at medlemmer hjelper oss i styret med utarbeiding av retningslinjer, høringssvar, utnevning av representanter til forskjellige komitéer, samt uttalelser i forbindelse med de mange forespørsler vi mottar. Jeg takker for den velvilje vi møter fra dere.

Med ønske om en mild influensa i år,
Olav Lutro

Referat fra

NSCMID 2017

Torshamn, Færøyene

31. august – 3. september

Av Øyunn Holen (tekst) og
Jon Birger Haug (tekst og foto)

I år gikk NSCMID – Nordic Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases av stabelen i Torshavn på Færøyene. Det var en flott og annerledes opplevelse med en nordisk infeksjonskonferanse på en forblåst øygruppe med 50 000 innbyggere, 72 000 sauer, ingen trær, fasinerende natur og spennende vær.

Vi fikk erfare både sol, regn og kuling de fire dagene konferansen pågikk. Men konferansen var en stor suksess med 350 deltagere, rundt 50 av dem fra Norge. All ære til verten Dr. Shahin Gaini.

Øygruppen er furet værbitt med fjord og majestetiske vulkanske fjell med karakteristiske horisontale striper. Hver stripe med basalt stammer fra et eller flere vulkansk utbrudd hvor asken har lagt seg lagvis og senere blitt forstenet. Ikke noe sted er man mer enn 5 km fra havet og høyeste fjelltopp er 880 m.o.h.

Enkelte hevder at de første innbyggerne på Færøyene var irske munker som kom i det syvende århundre. Bedre dokumentert er den norske bosettingen rundt hundre år senere.

17 av de 18 øyene i øygruppen er fortsatt bebodd, og de har opprettholdt spredt bo-setning med ei lita bygd i nesten hver vik, og de har et påfallende godt veinett med mange bruer og tunneler under fjordene, disse binder 85% av befolkningen fergefritt sammen.

Torshavn er største by med 17 000 innbyggere. Øygruppen har delvis selvstyre, og fisk står for 97% av eksporten. Turisme er nest største industri, med ullvarer på tredjeplass. Men kjøttet fra de mange sauene som beiter i de grønne skråningene overalt på samtlige øyer, spiser færøy-væringene stort sett selv. I turist-restaurantene ble det nemlig servert langreist fårekjøtt fra New Zealand....

Reisemedisin

Programmet åpnet med et minikurs i reisemedisin ledet av **B. Blomberg** (Norge).

Her ble det gitt en god og oppdatert gjennomgang av sentrale og klinisk relevante tema innen reisemedisin.

Først fikk vi en gjennomgang av de viktigste reisevaksinene og malariaprofylakse av **C. Schade Larsen** (Danmark) – med en påminnelse om at det farligste vi utsetter oss for når vi reiser er trafikken. Reisevaksinering er en gylden anledning til å oppdatere rutine-vaksinasjon. Det ikke bare viktig å vurdere hvor den reisende skal, men også hva han/hun vil utsette seg for. I forhold til HBV-vaksine er det verdt å nevne at 20 % av de reisende har sex med en ny partner i løpet av reisen, og halvparten av dem hadde ikke planlagt det på forhånd.

Rådene rundt malariaprofylakse endres i takt med at forekomsten av Malaria i verden reduseres, særlig i Asia. I Kina og Sri Lanka er malaria nå så godt som utryddet. Myggbeskyttelse er og blir det viktigste! Oppsummert i all korthet: Som profylakse til gravide anbefales doksycylin i første trimester og lariam i andre og tredje trimester. Ellers er det malarone som gjelder.

A. Kantele (Finland) hadde en god og reflektert gjennomgang om reisediaré. Med den nye PCR-teknologien påviser vi langt flere agens enn tidligere, og vi må spørre om det påviste agens har noen klinisk betydning. Hun tok også opp at reisende i økende grad blir bærer av resistente bakterier i tarmen, særlig på reiser til det indiske subkontinent. En studie viste at 30 % av reisende til India var bærer av resistente bakterier ved hjemkomst. Etter tre måneder hadde bare halvparten påvisbare resistente bakterier, og etter et år bare 11%. Men hun stilte spørsmål om de resistente bakteriene er borte eller om bare mengden er under påvisbar grense?

H. Asgeirsson (Sverige) tok oss gjennom tre interessante kasuistikker med feber hos hjemvendte reisende med zika-infeksjon, mellioidose og katayama feber.

Beyond the era of antibiotics...

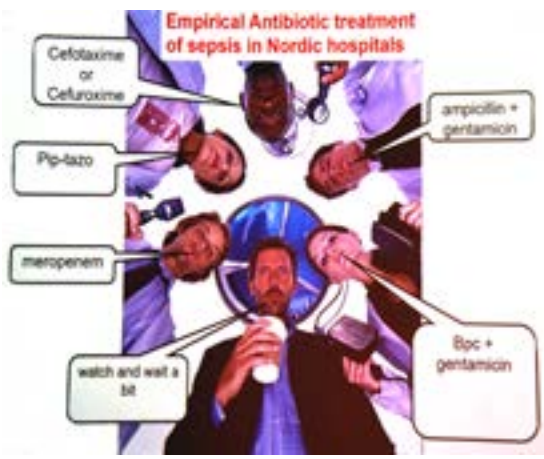
CPO, MCR1, NDM, ESBL, VRE, og rollen til smittevern og antibiotikastyring. Lang tittel på denne sesjonen... Tre kjente navn, bare å glede seg – først ga **R. Skov** (Danmark) sitt syn på om den lenge omtalte post-antibiotika æraen er en ”hype” eller reel risiko. Først kom en lang seanse med epidemiologiske oversikter over nordiske resistensforhold, og for mange fakta å referere i detalj her. Fortsatt kan vi i Norden vise alle y-akser i antall tilfeller, og ikke prosantandel av isolater. Sverige, og særlig Danmark er alene om å ha dels endemiske tilstander for VRE (dog ikke flere enn hhv. rundt 160 og 450 tilfeller i 2016). ESBL er et økende problem for alle land, men karbapenemase-produserende stammer er fortsatt sjelden.

Skov var overraskende optimist med tanke på resistenstrusselen. Han mente at våre retningslinjer og smittevernrutiner til nå har vist seg å virke (eksempel MRSA), og vil fortsatt vil gjøre det – ”hvis vi vil”. Vår relativt rasjonelle

antibiotikabruk gir et seleksjonspress som er for lavt til å opprettholde et vedvarende høyt MRDO nivå, mente han. Han tror at O'Neil rapportens beskrivelse av en postantibiotisk era (se https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf) er ganske fjernt fra hva vi kan frykte hos oss – nærmest en hype, mht. antall dødsfall. Men resistens vil selvsagt koste penger også hos oss.

Færøyene skal ha over 70 000 sauer - og litt mer enn 50 000 innbyggere. Her er sau nr. 1703...

H. Hanberger (Sverige) er en internasjonal aktør innen antibiotika-styring og snakket om *Antibiotic stewardship – The Nordic Experience*. Igjen fulgte en sammenligning av forbruksmønster og nivå, og av anbefalingene for antibiotikabruk som varierte i overraskende grad. Ved sepsis har flere land har gått over til et mer bredspektrede regimer (men som inkluderer aminoglykosider). Norge er gjennomgående den mest konservative nasjonen med en konsekvent smalspektret policy, og er vel nærmest alene om å anbefale benzylpenicillin. Pip/tazo og cefalosporiner er ellers utbredt.



Hanberger viste til arbeider fra USA som finner at såkalt "Post-prescription Review with Feedback" er den mest effektive form for intervensjonen for å styre antibiotikabruk. "De 6 D'er" er også nyttig å huske: Riktig **D**iagnose, **D**rug, **D**ose, **D**uration; adekvat **D**rainage/Debridement, og det å foreta en vurdering av **D**e-escalation til enhver tid.

H. J. Kolmås (Danmark) - bildet under - er nok Nordens "antibiotika-økolog" nummer én (ved siden av Otto Cars) og han snakket om *Infection Control in the Era of MDRO*.

Han slapp en initial "bombe" ved å referere en stor undersøkelse gjengitt i Dansk Medicin *(Mogensen et al, 2105)* der effekt av MRSA "search and destroy" retningslinjene, til forveksling lik de norske, ble evaluert: standardspørsmål før sykehusinnleggelse identifiserte kun 18-27% av MRSA-bærere, 97% av pasienter ble isolert unødig og 91% av MRSA-bærere ble ikke isolert. En eldre studie i The Lancet (Cepeda 2005) viste ingen signifikant effekt på forekomst av krysssmitte med MRSA i intensivavdeling

når MRSA-bærere ble isolert på enerom. Man påpekte at ansattes håndhygiene ble overholdt i bare 21%, og at laboratoriesvar på MRSA-prøver forelå for sent. Håndhygiene ER og blir viktig(st) i smittevern. Man har vist at selv intervensjoner som gir forbedring fra et "høyt" til "veldig høyt" (80–95%) nivå av overholdelse gir en signifikant reduksjon i forekomst av sykehusinfeksjoner.

Kolmås henviste også til nyere studier om betydningen av det "ytre miljø" for å bekjempe MDRO og viktighet av overflatedesinfeksjon, enten ved H_2O_2-gass, UV-lys eller probiotika-baserte produkter. En rekke faglige utfordinger gjenstår (standarder for renhet/monitorering, metodevalg), i tillegg er må mye gjøres for opplæring – og det vil være vansker med ressurs-allokering fra sykehusledelsen.

Update on diagnostics, resistance and epidemiology of Gram-negatives

Ø. Samuelsen (Norge) snakkes om *Carbapenem and colistin resistance in Gram-negatives* med vekt først på mekanismer, her falt denne referent litt av lasset... Kolistin virker på bakterier ved å interagere elektrostatisk med liposakkaridmemebranen slik at cytoplasma-lekkasje oppstår. En rekke species er *intrinsic* resistente, men svært mange viktige gramnegative bakterier er følsomme. Det finnes genetiske elementer som kan kommunisere kombinert karbapenem- og kolistinresistens. Begge typer resistens spres nå raskt globalt; i Norden er import og intern spredning den største trusselen.

Ørjan Samuelsen, UNN og Norge

Christian Giske (Sverige – og litt Norge..) beskrev behandlingsmuligheter som finnes for infeksjoner ved påvist forannevnte CRE/KPC- og kolistin-resistens. Blant "new and newish" drugs som han kalte dem, er to registrert i Norge: ceftazidim/avibactam og ceftolozan/tazobactam.

I fase 3 er p.t. imipenem/relebactam, cefiderocol, plazomicin og eravacyclin. Ytterligere substanser er i utprøving, men disse fire er nærmest en godkjenning. Plazomicin er et neoglycoside som er stabilt i fht. de fleste aminoglykosid-modifiserende enzymer. Det går ellers i betalaktamase-hemmere, og intet er vel helt nytt – men man er spent på nye tetrasyklin-derivater og om de vil vise seg bedre en tigesyklin?

I daglig virke bør man alltid først vurdere om antibiotika overhodet gangner pasienten. Med utgangspunkt i den Giske læresetningen "Thou Shalth Read the Antibiogram Thoroughly" dvelte han så litt ved valg av midler: kan man evt. likevel benytte "eldre" antibiotika, kanskje ved å kombinere dem, eller å maksimere doser?

HIV i vår tid - med ARV

J. D. Lundgren (Danmark) ga oss en oversikt over utfordringer på både individnivå og populasjonsnivå i Europa i 2017. De største utfordringene er i Øst-Europa og Sentral-Asia, da de er eneste regioner i verden som fortsatt har sterk økende HIV-forekomst.

Han påpekte også at enkelte land i dette området har en lite hensiktsmessig behandlingsstrategi. Som eksempel nevnte han Ukraina hvor nesten alle pasientene settes på Lopinavir, og at de kunne ha behandlet langt flere pasienter med billigere og mer hensiktsmessige medisiner for samme kostnad.

I Vest-europeisk kontekst nevnte han at tidlig ARV-behandling neppe er nok for å stanse HIV-epidemien i høyrisikogrupper, her vil det også være behov for Pre-P.

Hos pasienter som er stabile på ARV-medisin

skaper endringer både i mortalitet og morbiditet behov for å finne biomarkører for påvisning risiko og tidlig diagnostikk av sykdom. Det foregår mye forskning rundt dette, men ingen biomarkører er klare til å tas i klinisk bruk enda.

Kirkjubøur er en bygd på vestkysten av Streymoy og regnes som det viktigste historiske stedet på Færøyene. Her er Ólavskirkjan avbildet.

O. Søgaard (Danmark) ga oss et innblikk at hvor forskningen står når det gjelder mulighetene for å kurere HIV. Det sees på en rekke ulike ulike angrepsvinkler: å redusere mengde HIV-virus, bedre drapet av infiserte celler og indusere langtidsimmunitet synes å være farbare veier. Men konklusjonen er at det fortsatt er et stykke igjen.

Papegøyesyke på Færøyene

Et krydder blant foredragene var **B. Herrmann** (Sverige) sitt lokal-historiske foredrag om en *pneumoni-epidemi på Færøyene* på 1930-tallet. Og årsaken kom sannsynligvis fra Argentina.

Bindeleddet er fangst av sjøfuglen "havhest" som har lange tradisjoner på Færøyene, og det fanges om lag 40 000 – 80 000 fugler på Færøyene hvert år. Kjær sjøfugl har mange navn: "Mallemuk" på dansk, "stormfågel" på svensk, "fyll" på islandsk og "fulmar" på engelsk. Men i årene 1938-54 var fangst av fuglen forbudt, på grunn av alle pneumoniene på 30-tallet.

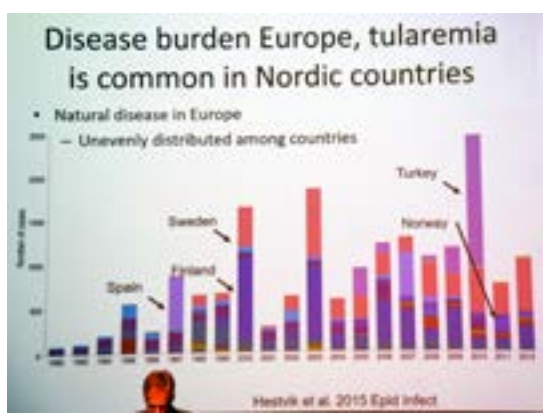
I årene 1930-38 ble det registrert 174 tilfeller av alvorlig pneumoni forårsaket av *Clamydophilia psittaci* på Færøyene med en dødelighet på 20 %. Særlig høy var dødeligheten blant gravide kvinner (80 %). Det ble ikke fanget flere havhester enn vanlig disse årene. Hva var årsaken til at havhestene synes å være smittet av en særlig virulent variant av *C. psittaci?*

C. psittaci gir vanligvis ingen symptomer hos fugl. Stress hos fuglene kan imidlertid indusere symptomer og gi økt utskillelse av bakterien, og dermed økt risiko for overførlig til menneske.

På denne tiden pågikk det en omfattende eksport av papegøyer fra Cordoba i Argentina til Europa. Papegøyene ble gitt dårlige levekår under overfarten over Atlanteren, mange ble syke og dermed kastet over bord.

Det finnes støtte for at psittaciose-utbruddet på Færøyene i 1930-årenen var forårsaket av havhest som hadde spist infiserte papegøyer med en særlig patogen *C. psittaci* variant. Hos dagens havhester er omlag 10 % av dem bærere av *C. psittaci*, men smitte-raten til mennesker er svært lav. Det finnes fortsatt en liten, men eksisterende risiko for smitte av *C. psittaci* fra ville fugler til mennesker.

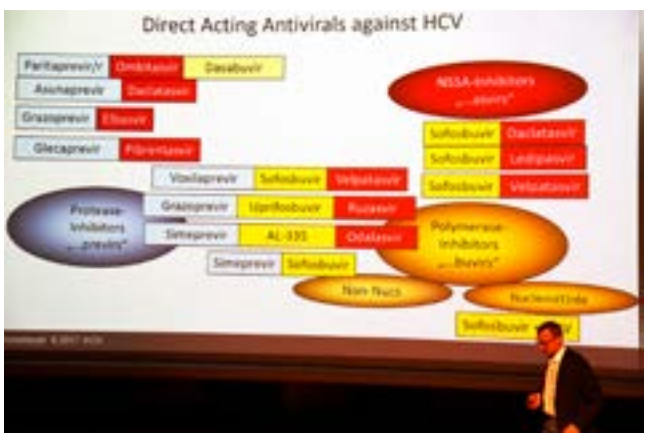
Om *Tularemi i Norden* (for å forkorte de håpløst lange titlene litt) – ble tegnet og forklart av **Anders Johansson** (Sverige). Fransicella tullarensis som forårsaker "harepest" har vært påvist i over 200 vertorganismer. Bakterien kidnapper vertcellen ("hijack") via integrasjon i celleorganer (fagosom, cytosol) etterhvert forårsake apoptose. Bakterien penetrerer intakt hud og har et biohazard nivå 3 i laboratoriet. Tularemi er utbredt i Europa, særlig i Norden (se bildet). Seroepidemiologiske undersøkelser tyder på at "Eurosibirsk" tularemi stammer fra Sverige.



Honorary Lecture, med tittelen *"Progress toward elimination of HBV"* ble holdt av **Brian J McMahon** fra Alaska. En meget vital og energisk hepatolog i åttiårene, og mest imponerende var vel fremføringen – mens velkjent hepatitt B klinikk og epidemiologi var noe mindre interessant. Konklusjoner var utvidet screening i høyrisikogrupper, inkl. pasienter som får immunosuppresiv behandling, nyfødtvaksiner, og overvåking av ko-infeksjon med HCV.

HCV in a new era of treatment success

var tittelen på et tredelt sesjon, og først ga **H. Wiedermayer** (Tyskland) oss *State of the Art* for HCV. Fokus var selvsagt på nye antiviralia, Direct Acting Agents (DAA) som har revulosjonert HCV-behandling. Bildet under gir inntrykk av den pletora av nye -previr'er og -asvir'er som er kommet til på få år, og som gir muligheter for nær 100% eradikasjon for massene: hvis myndighetene vil.



Olav Dalgard (Norge) tok for seg det globale aspektet ved HCV infeksjon og viste til at på listen over topp 50 årsaker til flest tapte leveår har viral heptitt klatret fra 10. til 7. plass mellom 1990 og 2013. Ifølge "Global burden of disease study" forårsaket viral hepatitt i 2011 med sine 1,5 mill. flere dødsfall enn både hiv/aids, tbc og malaria. "Treatment uptake" for HCV er globalt ganske dyster lesning, "grønne" områder (> 7%) på kartet var stort sett USA, Australia og noen store land på det europeiske kontinent. Man estimerer at 130 millioner mennesker er HCV RNA positive, altså ca. 2% av jordens befolkning.

Under vignetten *"TRAP HEP C"* har man på Island lansert en nasjonal kampanje for å eradikere sykdommen, og dette redegjorde **M. Gottfredsson** for i et interessant fremlegg. En forenklet evaluering, behandling og monitorering ligger til grunn. Publikumskampanjer, opplæring av helsepersonell, målrettet screening av risikogrupper samt "point-of-care" hurtigtest av grupper man vanskelig når, er vektlagt. Over et år har man nådd å behandle en majoritet av befolkningens HCV-infiserte ved dedikert innsats.

"Yes We Can" sa også **O. Dalgard** (bildet under) om norske ambisjoner, i ett av flere innlegg der de øvrige nordiske land redegjorde for planer om total utryddelse av HCV. I paneldebatten som fulgte var man enig om at total eliminasjon av sykdommen er målet, men metoder for å nå dit avhenger av mange faktorer. Siste ord ikke sagt.

Molecular diagnostics in clinical microbiology

J. G. Lisleby (Danmark) snakket om *"Rapid diagnostics and POCT"* og hva fremtiden vil gi oss. Undertegnede merket seg hans åpingsslide

med "Disclosures" der 16 assosierte firma ble listet, og underteksten *"Go to bed with everyone, fall in love with no one"*. Slik kan man jo elegant avvæpne eventuelle kritikere... "Point of care therapy" henspiller på at behandling som kan startes målrettet og raskt takket være hurtigdiagnostikk "bedside". Lisleby ga noen konkrete eksempler på slik diagnostikk ved sepsis, og hva som kan forentes i nær fremtid. Et dansk/israelsk system (TREAT Steward) ble nevnt som ekempel på dataprogram der semi-intelligente algoritmer kan predikere annsynlighet for bakteremi med stor treffsikkerhet *(se Paul et al, CID 2006; 42:1274–82)*. Han mente (slik jeg tydet det) at aggressiv markedsføring og betydelige "unmet needs" gjør at slik teknologi vil komme med stormskritt, uavhengig av støtte eller ikke fra medisiske mikrobiologiske miljøer.

H.T. Westh (Danmark) er en svært entusiastisk mikrobiolog fra Hvidovre som fortalte om en supercomputer hans miljø på egenhånd utviklet med Linux-operativsystem (freeware) og som siden har vokst til noe de kaller Computerdome. Futuristisk, og litt nedslående å høre om for en datafreak som sliter med å få de enkleste data ut av norske kliniske systemer. Danskene får til slikt! Hvidovre sitter på en megadatabase med 950+ helgenom-sekvenserte agens (alle MRSA og VRE i Hovedstadsområdet er bl.a. blitt kartlagt). WGS erstatter spa-typing, og er et unikt verktøy for smittevern og diagnostisk mikrobiologi. Planer er klare for "utrulling" utenfor Sjælland. Enorme muligheter for forskning ("vi har mer data enn vi kan bruke, kom hit og forske med oss!"). Data er godt sikret og mulig å aksessere via brukervennlige Web-grensesnitt.

Tuberkulose – status 2017

T. Lillebæk (Danmark) ga en oversikt over hva som er utfordringene rundt tuberkulose i Norden. At vi fortsatt har utfordringer i Norden eksemplifiserte han med at prevalensen blant utsatte grupper som grønlendere, hjemløse og alkoholikere i København er like høy (3%) som i Zambia. Helgenomsekvensering viser at det også foregår innenlands smitte, og Danmark vil nok ikke nå pre-elimineringsfase med det første. I Sverige utgjør migranter 85 % av tuberkulosetilfellene.

At tuberkulose fortsatt kan være utfordrende å diagnostisere, også i vår del av verden med teknologi som NAAT tilgjengelig, demonstrerte **I. S. Johansen** (Danmark), gjennom tre illustrerende kasuistikker. Hun påpekte at en femtedel av tuberkulosepasientene I EU-regionen har ekstrapulmonal tuberkulose og er dermed vanskeligere å diagnostisere. Bare en femtedel av barna er dyrkningspositive. Hun minnet om at det vanskeligste med tuberkulose er å tenke på diagnosen, og i enkelte tilfeller må man starte behandling på klinisk mistanke selv om alle prøver er negative.

Vi fikk en oversikt over utfordringene med multiresistent (MDR-TB) og utstrakt (extensively-) resistent tuberkulose (XDR-TB) i Europa av **C. Lange** (Tyskland). Han viste nedslående tall fra østlige deler av Europa og Sentral-Asia hvor forekomsten av MDR-TB øker med 21 % årlig. Behandlingen for MRD-TB er dyr (23.000 Euro), og for XDR-TB enda dyrere (90.000 Euro) og utenfor rekkevidde for de fleste land i Øst-Europa og Sentral-Asia.

Han påpekte også problemer med at WHO kun registrerer andel fullførte behandlinger (to år), og ikke registrerer andel kurerte. Kurasjon krever oppfølging med påvist dyrkningsnegativitet 6 måneder etter avsluttet behandling og fravær av kliniske symptomer et år etter.

Vektorbårne sykdommer, klimaendringer og arktisk sykdomspanorama

Heller ikke en medisinsk konferanse uten klimaperspektivet i disse tider. Dette var temaet for den siste sesjonen.

S. Skarphedinsson (Danmark/Island) ga oss innblikk i hvordan flåttbårne sykdommer øker i våre nordiske land. Siden foreleseren opprinnelig var fra Island (men jobber til daglig i Danmark) fikk vi en oppdatering om funn av flått på Island. Det er i alt funnet 42 flått, omtrent like mange som foreleseren ville funnet på en halv times sanking i Danmark. Ingen av de islandske flåttene bar sykdomsfremkallende mikrober.

Klima kan påvirke flåttbårne agens på flere måter. Utbredelsen av både vert og vektor kan endres med endret klima, levekår og adferd hos både vert og vektor kan endres og igjen påvirke overførbarheten til mikroben, både i positiv og negativ retning. Grunnen til at vi finner langt flere flåttbårne mikrober nå enn for få år siden kan skyldes både bedre diagnostikk, hvor vi påviser flere nye agens, men også økt forekomst. Hvilke av artene som kan være sykdomsfremkallende hos menneske, kan hos noen arter være usikkert.

A. J. Henningsson (Sverige) ga en oversikt over den svenske STING-studien, hvor det er gjort et imponerende arbeid med innsamling av data fra både pasienter og flått fra over 60 legekontor i årene 2007-2016. Som en takknemlig vri for de trøtteste deltagerne på slutten av en velfylt konferanse, oppsummerte hun hovedkonklusjonen i begynnelse av foredraget: Risikoen for å utvikle klinisk sykdom etter et flåttbitt er SVÆRT LITEN. De som klarte å følge med litt lenger fikk også vite at 26 % av de undersøkte flåttene var positive for en eller flere av 9 borrelia-arter. 26 % av pasientene som var bitt av en borrelia-positiv flått serokonverterte, og bare 2,9 % av dem utviklet symptomer på borreliose. Så asymptomatisk serokonversjon er vanligere enn å få klinisk sykdom. Bare 0,23% av pasienten var seropositive for TBE, og av disse hadde bare 1 av 5 symptomer. Hun avsluttet med å invitere til konferanse om flåttbårne sykdommer på Åland i april neste år.

Aller siste leksjon holdt **M. Bruce** fra USA om et internasjonalt mikrobiologisk overvåkningssamarbeid rundt Arktis hvor Canada og Alaska deltar sammen med de nordiske landene. Betydningen av dette overvåkningssamarbeidet ble eksemplifisert med overvåkning av pneumokokker og Haemofilus influenza, hvordan prevalensen ble redusert etter innføring av vaksiner, men også hvordan nye serogrupper som vaksinen ikke omfattet ble mer brevalent etter innføring av vaksine. Overvåkningen viste også at urbefolkning hadde høyere forekomst av sykdom enn resten av befolkningen både før og etter innføring av vaksine. Han også avsluttet med å invitere til en konferanse om "Circumpolar Health" som skal avholdes i København i august neste år.

Postere

Over 100 postere ble stilt ut på konferansen. En stor del av dem omhandlet ulike studier av resistenforekomst i fattige land, og mange fant nedslående høy forekomst. En del postere omhandlet sykdomsforekomst i våre egne nordiske land, og mange postere var viet ny teknologi og nye diagnostiske metoder innen mikrobiologi.

Folklore og underholdning i auditoriet, og på lerretet bilde av "Nordic House" som er et fantastisk kongresslokale

Det var tre bidrag fra Norge. **A. Onken** (Vestre Viken) sitt bidrag omhandlet høy forekomst av multiresistens i blodkulturisolater på Zanzibar. **A. Sivertesen** (Tromsø) hadde et bidrag om hvordan vankomycinresistens kan oppstå gjennom flere ulike mekanismer. **H. J. Espvik** (Ahus) oppsummerte innføringen av antibiotika styringsprogram på eget sykehus.

Neste NCDMID er lagt til Reykjavik. Vi gleder oss!

Pyongyang University of Science and Technology
Et nord-koreansk lyspunkt

Av Bjarne Bjorvatn

Vestlige medier bringer sjelden gode nyheter fra Nord-Korea. Denne strengt sentralstyrte kommuniststaten, med verdens fjerde største hær, med atombomber og et rakettprogram som skremmer hele regionen, har hittil vært lite villig til å endre sin militærpolitikk, til tross for internasjonale fordømmelser. Ettersom objektiv informasjon er mangelvare, oppfatter de fleste av de 25 millioner nordkoreanere den politiske virkeligheten i verden helt annerledes enn hva vi gjør.

Uansett, militærøvelser i koreanske farvann løser ingen problem. En fortsatt konfrontasjonspolitikk kan få katastrofale konsekvenser for alle parter. Gradvis oppbygging av tillit mellom de berørte statene synes å være den eneste farbare veien framover.

Et unikt eksempel på slike tillitsvekkende tiltak er **The Pyongyang University of Science and Technology (PUST)**. Historien til dette universitetet er nærmest eventyrlig. Initiativtakeren, Dr. James Chinkyung Kim (82), deltok som 15-åring i Korea-krigen. På to år var hans sørkoreanske kompani redusert fra 800 til 17 mann. I skyttergraven lovet han Gud at om han overlevde, skulle han vie sitt liv til fred og forsoning med sine tidligere fiender i Nord-Korea og Kina.

James Chinkyung Kim ble på 1960-tallet teologisk doktor i England, og etter hvert en velstående forretningmann både i Sør-Korea og i Florida. Men løftet sitt glemte han ikke. I 1980-årene solgte han alt han eide, og i 1992 startet han Yanbian University of Science and Technology (YUST) i den koreansk-dominerte Yanji-provinsen. All undervisning foregår på engelsk, og YUST er blitt et moderne kunnskaps-industrielt kompleks i Nord-Øst Kina. Som takk for innsatsen ble dr. Kim utnevnt til kinesisk æresborger i 1998.

Etter etableringen av Yust, tilbød Dr. Kim seg å finansiere et liknende universitet i Nord-Korea. Under ett av sine besøk i Pyongyang i 1998 ble han arrestert og anklaget for å være amerikansk spion. I 40 dager satt han i dødscellen, men dagen før henrettelsen ble han helt uventet benådet. Det hadde gjort inntrykk på Den store lederen, Kim Yong Il, at Dr. Kim i sitt nyskrevne testamenterte donerte sin kropp til medisinske studier ved Pyongyang-universitetet, og at han som amerikansk statsborger innstendig bad USA om å avstå fra eventuelle straffetiltak mot Nord-Korea.

To år senere bad Kim Yong Il den tidligere dødsdømte Dr. Kim om å komme tilbake til Pyongyang for å etablere et engelskspråklig søsteruniversitet til YUST. En tomt på omkring 1000 dekar ble tilbudt like sør for byen. Etter flere års omfattende byggevirksomhet, kunne universitetet åpnes i oktober 2010.

I dag har PUST omkring 600 studenter fordelt på språkstudier (særlig engelsk og kinesisk), landbruksfag, biologi, ingeniørstudier (elektrisitet, data) og studier innen internasjonal finans og ledelse. Odontologi er nettopp blitt etablert, og høsten 2017 starter undervisningen også for medisinske studenter. Det finnes avtaler med kliniske sentra i Pyongyang for den praktiske delen av medisinsk og odontologisk undervisning. Det kommende medisinske fakultetet vil også romme farmakologi, folkehelse og sykepleierfag.

Liksom YUST i Kina er PUST i Nord-Korea blitt et elite-universitet hvor konkurransen om studieplassene er stor. Opptak skjer hovedsakelig på faglig grunnlag; bare de aller flinkeste får sjansen. I senere år har jenter fått adgang til PUST, noe som utvilsomt skjerper konkurransen ytterligere. Som ellers i denne nordkoreanske republikken, er undervisning og lærebøker gratis. Studenter får også en skreddersydd skoleuniform, arbeidstøy og sportsutstyr.

Undervisningen foregår under en intensiv, tremåneders vårtermin og en tilsvarende høsttermin. Dessuten fins en akademisk sommerskole. Det tilbys kompetanse på bachelor- og master-nivå; enkelte studenter med mastergrad har også begynt på sine doktoravhandlinger. Resultater av forskningen ved PUST vil bli overført til Avdelingen for forskning og utvikling med tanke på mulig kommersiell utnyttelse. Jeg fikk selv mulighet til å vurdere en rekke masteroppgaver, og ble imponert over deres høye kvalitet.

PUST deltar i forskjellige internasjonale utvekslingsprogram, blant andre ERASMUS, og har en rekke bilaterale avtaler med utenlandske universiteter. Opptil 80 akademikere fra internasjonalt kjente universiteter deltar i undervisningen ved PUST i kortere eller lengre perioder. De fleste professorer betaler alle kostnader selv, eller får en mindre kompensasjon fra en ideell organisasjon i sine hjemland. Alle bor på universitetsområdet, og møter studentene også i forbindelse med måltider og sportslige arrangementer. Dette gir gode muligheter til studentkontakt.

Er så alt en ren akademisk idyll ved dette høyst usannsynlige universitetet? Selvsagt ikke! Ledelsen ved PUST er todelt på nesten alle plan – den ene delen av ledelsen er utpekt av regjeringen, den andre av utenlandske sponsorer og akademikere. Organisasjonen kan til tider bli byråkratisk og ineffektiv. Likevel går samarbeidet forbausende bra, og stort sett er det preget av gjensidig respekt. Det forholdet at de fleste utlendinger representerer kristne organisasjoner, er vel kjent for myndighetene. Misjonering i alle former er selvsagt forbudt i dette ateistiske landet, og dette påbudet blir respektert ved PUST.

Universitetsområdet er innegjerdet og overvåket. Ingen kan uten tillatelse dra derfra. Men for utlendingene arrangeres det hver uke flere turer til kjøpesentra inne i byen. Det tilbys også turer til severdigheter omkring i landet, selvsagt sammen med representanter for myndighetene. Disse guidene er godt informert om både natur og kultur, og deres selskap blir sjelden oppfattet som ubehagelig.

Også studentenes kår avviker fra vestlige normer. Riktignok så jeg ingen student uten en moderne, bærbar datamaskin, men bortsett fra en begrenset tilgang for masterkandidater, har ingen studenter full tilgang til Internett eller til

internasjonal faglitteratur. Studentene kan ikke forlate universitetsområdet uten spesiell tillatelse, og må alltid være minst to i følge om de skal møte sine lærere. I tillegg til krevende faglige studier, har studentene obligatorisk undervisning i Juche, Kim Il Sungs lære om uavhengighet og selvberging. Juche er den bærende statsfilosofi i Nord-Korea.

Hver uke har studentene dessuten mange timers utearbeid på det store universitetsområdet. De er riktig nok fritatt fra den mangeårige militærtjenesten, men drilles likevel i halvmilitære prosesjoner, som syngende marsjerer til og fra den store felleskantinen. Og klokken 10.00 hver morgen har studentene 15 minutters obligatorisk morgengymnastikk på den store plassen foran universitetets hovedinngang.

Jeg underviste selv en gruppe andreårs-studenter i mikrobiologi. Undervisningen var basert på Nester's Microbiology - A human perspective, en omfattende og moderne amerikansk lærebok. Studentene var interesserte, dyktige og uhyre flittige. Nivået ved avsluttende eksamen var meget høyt. Deres valg av videre studieretning var selvsagt ikke alltid klart, men de fleste ville gjerne fortsette studiene ved PUST. Etter avsluttet bachelorgrad, går 30% videre til studier på masternivå.

Fortrolige samtaler med både studenter og koreansk stab har overbevist meg om at de fleste i dette miljøet er oppriktig stolte av sitt land og av landets ledelse. Like klart var deres ønske om en snarlig og fredelig gjenforening med Sør-Korea – «ett land, to politiske systemer». De var glade for at vestlige lærere kom til PUST, og håpet engang selv å besøke universiteter i utlandet. Men de var tydelig sjokkert over at man i Vesten – etter hva de kunne forstå – nærmest ønsket å ødelegge landet deres. Og for dem var det ingen tvil om at president Donald Trump og hans krigsskip representerte den største faren for en regional krig.

I motsetning til farlig maktpolitisk spill representerer PUST en unik og langsiktig satsning på fredelig sameksistens mellom to politiske systemer. Da Dr. Kim hadde bygget opp sitt andre universitet på tidligere fiendegrunn, ble han Nord-Koreas første utenlandske æresborger. Og da han i vår formelt avgikk som president for PUST, ble han av representanten for Nord-Koreas regjering utnevnt til styreformann for landets største universitet, det nasjonalt prestisjetunge Kim Il Sung-universitetet i Pyongyang.

Gradvis kan tillit bygges opp, også i denne regionen. Og i løpet av noen år vil studenter fra Dr. Kims to unike bidrag til verdensfreden, PUST og YUST, sitte i ledende stillinger i Nord-Korea og Kina. Trolig vil de nye lederne være mer åpne for internasjonalt samarbeid enn hva deres foreldre var.

Kanskje noe å tenke på for medlemmene i en verdenskjent, norsk priskomité?

Kommentar til pest-POSTEN:

Helsedirektoratet, ikke KAS, har ansvar for oppdatering av antibiotikaretningslinjen

Arne Broch Brantsæther skriver i "Lederens hjørne" i *pest*-POSTEN nr. 2-2017 om Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus: *Ansvaret for oppdatering har Helsedirektoratet delegert til Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten.*

Dette medfører ikke riktighet. Oppdrag kan delegeres, men ikke ansvar. Helsedirektoratet og KAS hadde i 2015 en avtale om at KAS bidro til revisjon og oppdatering. Denne avtalen er ikke videreført, og ansvaret for revisjon og oppdatering ligger i sin helhet hos Helsedirektoratet. I Norge er det kun Helsedirektoratet som kan utgi nasjonale faglige retningslinjer.

KAS har hatt et omfattende samarbeid med Helsedirektoratet om retningslinjen og implementering av retningslinjen. Å gjøre retningslinjen kjent har vært høyt på agendaen når vi har besøkt nesten alle helseforetakene/de private sykehusene i Norge. Vi var med i den opprinnelige redaksjonen og var ansvarlig for flere kapitler, og vi er representert i nåværende redaksjon. Vi har utarbeidet kortversjonen (lommeutgaven) som ble utgitt i 2014. Den er svært etterspurt og trykket opp flere ganger (Helsedirektoratets mest populære publikasjon?).

Videre gjorde KAS en betydelig arbeidsinnsats når retningslinjen skulle overføres til ny elektronisk plattform i 2015. KAS har ledet en arbeidsgruppe for oppdatering av retningslinjene for sepsis. Dette arbeidet har imidlertid stoppet opp, viktige årsaker er intern uenighet i gruppen og kanskje at ambisjonene har vært for store. En avventer Helsedirektoratets utspill for reorganisering av gruppen

Helsedirektoratet får stadig faglige henvendelser om retningslinjen, men har ikke faglig infeksjonsmedisinsk kompetanse og KAS har bidratt til å håndtere de fleste av disse. Særlig i tiden etter publiseringen kom det mange henvendelser. Helsedirektoratet og KAS inngikk en avtale der KAS fikk betalt 250 000 NOK i 2015 for dette arbeidet, samt arbeidet med ny digital versjon. Jon Birger Haug (redaktør for retningslinjen) ble engasjert av KAS i 20 % stilling og etterslepet av henvendelser ble svart ut. Helsedirektoratet valgte å ikke videreføre oppdraget og tilskuddet, og KAS måtte avslutte Jon Birgers engasjement. Det ble gjort mange endringer, men ingen vesentlige oppdateringer eller revisjoner.

KAS deler fagmiljøets bekymring om at retningslinjen ikke er oppdatert siden utgivelsen i 2013, bortsett fra mindre endringer. Det undergraver tilliten til retningslinjen og kan på sikt ødelegge for rasjonell antibiotikabruk. Allerede før retningslinjen ble publisert, ble behovet for regelmessig oppdatering fremmet for Helsedirektoratet, og det er senere tatt opp utallige ganger av både KAS, tidligere og nåværende redaksjon samt fagmiljøet. Behovet for oppdatering er også spilt inn til Styringsgruppen for handlingsplanen mot antibiotikaresistens.

KAS sin hovedoppgave er kompetansespredning når det gjelder antibiotikabruk og styring av antibiotikabruk. Årsrapportene våre (se: antibiotika.no-> KAS-> Om oss) vurderes av Helsedirektoratet og referansegruppen for KAS. Vi innretter og justerer virksomheten etter vurderingene vi får. KAS sitt samarbeid med Helsedirektoratet om retningslinjen har vært tema på alle møter med referansegruppen, og det har ikke har vært uenighet om måten KAS har håndtert dette på. Utover utdraget fra siste referansegruppemøte (se under), har verken referansegruppen eller Helsedirektoratet gitt tilbakemeldinger om at KAS i større grad skulle ta ansvar for revisjon og oppdatering.

I referat fra møte med referansegruppen

31.05.2017 står det: KAS bør utarbeide et forslag til modell for oppdatering/vedlikehold av retningslinjen som kan legges frem for HDir. Et minste felles multiplum mtp hva som må gjøres og hvor ofte. Bør få en mer målrettet retningslinje, ha fokus på de store diagnosegruppene og heller legge til side de mer spesielle anbefalingene. HDir har nok ikke sett omfanget av oppgavene rundt denne retningslinjen og fjernet tilskuddet til KAS for å bidra i arbeidet med vedlikehold. KAS arbeider med forslag til en slik modell.

Vi har et godt samarbeid og en god dialog med Helsedirektoratet, som har ansvaret for revisjon og oppdatering mens KAS skal bidra i dette arbeidet. Det er vi faktisk helt enige med direktoratet om. I tillegg skal KAS fortsette å utføre hovedoppgavene sine som er kompetanseoppbygging, formidling, forskning og samarbeide med andre relevante aktører.

Med vennleg helsing

Per Espen Akselsen, overlege
Faglig leder, Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS).

Et godt sitat?

Kvinnen på bildet ble intervjuet i forbindelse med at hun fylte 104 år.

Hennes medisinske råd kan kanskje friste, men …

- BM

"For better digestion – I drink beer. In the case of appetite loss, I drink white wine. In the case of low blood pressure, I drink red wine. In the case of high blood pressure, I drink scotch. And when I have a cold, I drink Schnapps."
"When do you drink water?"
"I've never been that sick.

pest-POSTENs fagartikler:

Hvordan går det etter innføring av rotavirusvaksinen i det norske barnevaksinasjonsprogrammet i 2014?

Rotavirusvaksinen Rotarix har blitt tilbudt alle barn født fra og med 1. september 2014, som del av det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Folkehelseinstituttet følger opp vaksinasjonsdekning, effekt av vaksinen på forekomsten av rotavirus hos barn og eventuelle uønskede hendelser.

Før innføring av vaksinen i programmet, var rotavirus årsak til rundt to tredeler av alle sykehusinnleggelser med gastroenteritt blant sped- og småbarn i Norge, og nær 2000 norske barn under 5 år ble henvist til sykehus hvert år på grunn av rotavirusinfeksjon (1). 75 % av barna som ble lagt inn var under 2 år. Det ble estimert at det døde ett barn annethvert år i Norge på grunn av rotavirusgastroenteritt i perioden 2000-2013, før vaksinen ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet.

Rotavirusvaksinasjon består av to doser som gis ved seks og tolv ukers alder. Tall fra Nasjonalt vaksinasjonsregister SYSVAK viser at per september 2017 er vaksinasjonsdekningen for første dose 92 % og andre dose 87 %. Totalt 148 277 barn har blitt vaksinert med minst én dose siden oppstarten av programmet.

For å kunne følge med på effekten av vaksinasjonen, gjennomfører Folkehelseinstituttet en studie for å kartlegge rotavirusforekomsten hos barn under fem år som henvises til sykehus med gastroenteritt. Studien gjøres i samarbeid med barneavdelinger og laboratorier på fem norske sykehus (Sykehuset i Østfold Kalnes, St. Olavs Hospital i Trondheim, Stavanger universitetssjukehus, Akershus universitetssykehus og Oslo universitetssykehus Ullevål; til sammen dekkes 40 % av barnebefolkningen i Norge). Foreløpige resultater fra studien viser en betydelig nedgang i antall barn som blir henvist til sykehus med gastroenteritt. I 2016 ble 84 % færre barn med laboratoriebekreftet rotavirusinfeksjon inkludert i studien sammenliknet med 2014. Andelen av innlagte barn med gastroenteritt som fikk påvist rotavirusinfeksjon gikk ned fra 60 % i 2014 til 16 % i 2016. Nedgangen var størst i aldersgruppen under tre år der de fleste barna er vaksinert, men studien viser også en nedgang i antall sykehuskontakter hos barn i alderen tre til fem år. Disse er for gamle til å ha blitt tilbudt vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet, men kan være indirekte beskyttet av vaksinen ved at viruset i mindre grad sirkulerer i samfunnet (flokkbeskyttelse). I tillegg ser vi i overvåkingssystemet Sykdomspulsen en nedgang på 31 % i antall fastlege- og legevaktbesøk for gastroenteritt hos barn under fem år i rotavirussesongen (desember til april) 2016/2017, sammenliknet med gjennomsnittet for perioden 2006–2015 (https://www.fhi.no/hn/statistikk/sykdomspulsen/Mage-tarminfeksjoner/).

Siden oppstarten av vaksinasjonsprogrammet i 2014 og fram til juni 2017, har helsepersonell sendt inn 662 bivirkningsmeldinger for rotavirusvaksinen (utvidet overvåking det første året ga et økt antall meldinger). De aller fleste symptomene som meldes er milde og forbigående og vurderes som lite alvorlige (hyppigst diaré, oppkast/gulping, magesmerter, gråt og uro). 86 av de 662 meldingene (13 %) gjaldt symptomer som medførte sykehusinnleggelse og er per definisjon alvorlige, selv om hendelsen i seg selv ikke nødvendigvis er alvorlig. Det har vært meldt om åtte tilfeller av tarminvaginasjon etter vaksinering. Dette er en kjent, men sjelden bivirkning etter rotavirusvaksinasjon. Risiko for tarminvaginasjon reduseres dersom vaksinen

gis innenfor anbefalt aldersgrense, noe som er årsak til strenge øvre aldersgrenser for rotavirusvaksinasjon i Norge. Tre av tilfellene som ble meldt oppsto flere måneder etter at vaksinen ble gitt, og det anses som usannsynlig at vaksinen var årsaken. Sammenheng mellom vaksine og invaginasjon kunne ikke utelukkes i fire av tilfellene. Alle åtte tilfellene ble skrevet ut i fin form. Det er hittil ikke meldt om noen nye eller uventede mistenkte bivirkninger som gir grunn til å endre gjeldende anbefalinger om bruk av vaksinen.

Tre år etter at rotavirusvaksinen ble tilbudt i regi av det norske barnevaksinasjonsprogrammet, har altså ni av ti spedbarn blitt vaksinert mot rotavirus. Målet med vaksinasjon har først og fremst vært å beskytte de minste barna mot alvorlig rotavirusinfeksjon med dehydrering, og det er derfor gledelig at vi ser en vesentlig nedgang i antallet sped- og småbarn som henvises sykehus med gastroenteritt etter innføring av vaksinen.

Referanse

Bruun T, Salamanca BV, Bekkevold T, Vainio K, Gibory M, Haugstad KE, et al. Burden of Rotavirus Disease in Norway: Using National Registries for Public Health Research. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2016;35(4):396-400.

Foto: Colourbox

Av
Tone Bruun, overlege ved avdeling for vaksineforebyggbare sykdommer,
Susanne Gjeruldsen Dudman, overlege ved avdeling for vaksineforebyggbare sykdommer,
Elmira Flem, overlege ved avdeling for infeksjonsepidemiologi og modellering

– alle ved Folkehelseinstituttet

Ny rotavirus vaksine på vei til Afrika

En ny vaksine mot rotavirus, BRV-PV (Serum Institute of India) rettet mot serogrupper som hyppigst forekommer i Afrika, er trygg og effektiv, viser en studie nylig publisert i The New England Journal of Medicine (1).

Rotavirus er årsaken til omlag 37 % av alle diaré-dødsfall blant små barn på verdensbasis, og en uforholdsmessig høy andel av dem er afrikanske barn. Leger uten Grensers forskningssenter Epicentre prøvde nylig ut en levende, varmestabil, oral rotavirusvaksine i Niger i samarbeid med helsemyndighetene i landet. 3508 friske barn ble inkludert og randomisert til tre vaksinedoser eller placebo ved 6, 10 og 14 ukers alder.

I observasjonsperioden, som varte til 28 dager etter siste vaksinasjon, ble det registrert 31 tilfeller av alvorlig gastroenteritt med rotavirus i gruppen som fikk vaksine, og 87 tilfeller blant de som fikk placebo. Dette tilsvarende en vaksine effekt på 66,7% (95 % KI 49,9–77,9).

Dette tilsvarer effekten observert i studier av andre rotavirusvaksiner i Afrika (39,3% og 61.2%), men er lavere enn i effektstudier utført i Europa og Latin-Amerika (80,5% – 90,4%). Bakgrunnen for denne forskjellen er ikke klarlagt, men kan bero på at barn i Afrika blir infisert når de er yngre. ER de smittet før studiestart, vil forekomst av naturlig beskyttelse i

placebogruppen gir lavere effekt. Andre grunner kan være dårlig ernæringsstatus, forskjeller i tarmflora, koinfeksjoner og påvirkning fra maternelle antistoffer. Samtidig administrasjon av oral poliovaksine kan også påvirke. Dette må studeres nærmere.

Det var ingen forskjell i bivirkninger eller alvorlige hendelser mellom studiegruppen og placebogruppen i denne studien, noe som indikerer at vaksinen er trygg og effektiv. Tarminvaginasjon ble ikke påvist hos noen av barna som deltok i studien.

Denne pentavalente vaksinen er spesielt rettet mot serogrupper av rotavirus som er særlig prevalent i Afrika (G1, G2, G3, G4, G9). Nå vurderes vaksinen for godkjenning hos Verdens Helseorganisasjon.

Fra starten av vaksineutviklingen, var målsetningen at den endelige prislappen på vaksinen ikke skulle overstige 25 kr pr dose. Fullvaksinasjon krever 3 doser. Dette er samme prisen som de 45 aller fattigste landene må betale for eksisterende rotavirusvaksiner gjennom GAVI-ordningen.

En ny billig vaksine er gode nyheter for en rekke lav- og mellominntektsland. Blant land som ikke mottar GAVI-støtte finner vi 16 afrikanske land, folkerike land som India, Kina og samtlige land i Sørøst-Asia. Samtidig er dette gode nyheter også for landene som mottar GAVI-subsidiering, da disse gradvis må betale mer, og til slutt full pris for vaksinene. De to eksisterende rotavirusvaksinene koster i Norge 1124,- og 1284,- kr pr fullvaksinerte barn (2).

At den ikke trenger å oppbevares kjølig, gjør den anvendelig i avsidesliggende områder der dødeligheten av rotavirus er særlig høy. WHO anslår at omtrent 23 % av verdens barn fikk rotavirusvaksine i 2015. Samme år anslår WHO at rundt 200 000 barn døde av rotavirusinfeksjon, rundt 85% av dem i Afrika og Asia (3).

Referanser

1. Isanaka S, Guindo O, Langendorf C et al. Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger. N Engl J Med 2017; 376:1121-1130March 23, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1609462.
2. Norsk Legemiddelhåndbok http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/36260/?ids=36261#i36261 (29.08.17)
3. WHO Fact sheet. Immunization coverage, updated July 2017. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/ (29.08.17)

Av *Øyunn Holen,* Avdeling for resistens- og infeksjonsforebygging, Folkehelseinstituttet.

Conflict of interest: Jobber for Leger uten Grenser i Norge. Har ikke vært involvert i omtalte forskningsprosjekt.)

Foto: Colourbox

Møtekalenderen

2017

Infeksjonsforum Midt-Norge, *10. november* – Clarion Hotel & Congress, Trondheim

International Primary Immunodeficiencies Congress (IPIC), *8. – 10. november* – Dubai, Emiratene. www.ipic2017.com

International Congress of Chemotherapy and Infection (ICC), *24. – 27.november* – Taipei, Taiwan. www.icc2017.tw

13th Annual Congress on Vaccines, Therapeutics & Travel Medicine, *1. - 2. desember* – Atlanta, USA. http://h1n1-influenza.conferenceseries.com/

World Congress on Pediatric Infectious Diseases (WSPID), *2. – 5. desember* – Shenzhen, Kina. www2.kenes.com/wspid_2017

13th World Congress on Infection Prevention and Control, *14.– 16. desember* – Roma, Italia. http://infectionprevention.conferenceseries.com/

2018

ASM Microbe, *7. – 11- juni* – Atlanta, Georgia. https://www.asm.org/index.php/now-accepting-session-proposals-for-asm-microbe-2018

8th Advances Against Aspergillosis, *1. – 3 februar* – Lisboa, Portugal. http://aaa2018.org/

5th International congress on Infectious Diseases, *1. –2. mars* – Berlin, Tyskland. https://infectioncongress.conferenceseries.com/

CROI 2018: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, *4. – 7. mars* – Boston, USA. http://www.croiconference.org/

International Liver Congress, EASL, *11. – 15. april* – Paris, Frankrike. http://ilc-congress.eu/

European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), *21. – 24.april* – Madrid, Spania. http://www.eccmid.org/

36th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2018), *28. mai – 2. juni* – Malmö, Sverige. http://espidmeeting.org/2018/meeting-information/welcome-letter#.We5LINe69hE

6th Edition of International Conference on Infectious Diseases, *7. – 9. juni* – London, UK. http://infectious-diseases.euroscicon.com/

22nd International AIDS Conference, *23. – 27. juli* – Amsterdam, Nederland. http://www.aids2018.org/

9th International Conference on Emerging Infectious Diseases, *27. – 28. august* – Zurich, Sveits. http://emerging-diseases.infectiousconferences.com/

3rd International Conference on Infection Control, 17. – 18. september – San Diego, California, USA. https://infectioncontrol.conferenceseries.com/

6th World Congress on Control and Prevention of HIV/AIDS, STDs & STIs, *29. – 30. oktober* - Valencia, Spania. http://globalhiv-aids-std.infectiousconferences.com/

14th International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases, *6. – 9. november* – Sitges, Spania. http://www.elsevier.com/events/conferences/meegid

NYHET

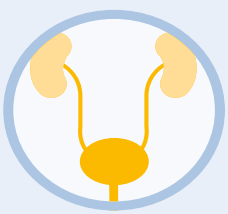
En ny kombinasjon av ceftazidim og avibaktam mot infeksjoner med multiresistente gramnegative bakterier

ZAVICEFTA brukes til følgende indikasjoner hos voksne:[1]

Behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos voksne pasienter med begrensede behandlingsmuligheter

Komplisert urinveisinfeksjon (komplisert UVI), inkludert pyelonefritt

cUVI



Komplisert intraabdominal infeksjon (komplisert IAI)

cIAI

Sykehuservervet pneumoni, inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP)

HAP/VAP

Avibaktam hemmer både Ambler klasse A og klasse C betalaktamaser og enkelte klasse D-enzymer, inkludert betalaktamaser med utvidet spektrum (ESBL), KPC og OXA-48 karbapenemaser, og AmpC-enzymer[1].

Avibaktam hemmer ikke klasse B-enzymer (metallobetalaktamaser) og klarer ikke å hemme mange av klasse D-enzymene[1].

PP-ZVA-NOR-0005

Zavicefta sikkerhetsinformasjon
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet overfor ethvert antibiotikum av typen cefalosporin. Alvorlig overfølsomhet til ethvert annet betalaktam-antibiotikum.
Interaksjoner: hemmer ikke de renale eller hepatiske hovedtransportørene, derfor er interaksjonspotensialet via disse mekanismene vurdert som lave.
Vanligste bivirkninger: Positiv direkte Coombs test, kvalme og diaré.

Referanse: 1. Zavicefta SPC, 19.07.2017

PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 2 g/0,5 g: Hvert hetteglass inneh.: Ceftazidimpentahydrat tilsv. ceftazidim 2 g, avibaktamnatrium tilsv. avibaktam 0,5 g, natriumkarbonat. **Indikasjoner:** *Følgende infeksjoner hos voksne:* Komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI), komplisert urinveisinfeksjon (cUVI) inkl. pyelonefritt, sykehuservervet pneumoni inkl. ventilatorassosiert pneumoni (VAP), infeksjoner forårsaket av aerobe, gramnegative organismer ved begrensede behandlingsmuligheter. **Dosering:** *Voksne inkl. eldre:* Anbefalt i.v. dose ved estimert ClCR ≥51 ml/minutt er 2 g/0,5 g gitt hver 8. time. Behandlingsvarighet avhenger av infeksjonstype:

Infeksjonstype	Behandlingsvarighet
cIAI[1,2]	5-14 dager
cUVI, inkl. pyelonefritt[2]	5-10 dager[3]
Sykehuservervet pneumoni, inkl. VAP[2]	7-14 dager
Infeksjoner forårsaket av aerobe, gramnegative organismer[1,2,5]	Avhengig av infeksjonens og pasientens kliniske og bakteriologiske utvikling[4]

[1] Skal brukes i kombinasjon med metronidazol når man vet/mistenker at anaerobe patogener bidrar til infeksjonsprosessen.

[2] Skal brukes i kombinasjon med et antibakterielt middel som virker mot grampositive patogener når man vet/mistenker at disse bidrar til infeksjonsprosessen.

[3] Total varighet som er vist kan inkludere i.v. Zavicefta etterfulgt av hensiktsmessig peroral behandling.

[4] Svært begrenset erfaring med bruk >14 dager.

[5] Til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe, gramnegative organismer hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter kun etter konsultasjon med lege med egnet erfaring fra behandling av infeksjonssykdommer.

Spesielle pasientgrupper: *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon (estimert *ClCR* ≥51-≤80 ml/minutt). Anbefalte i.v. doser ved estimert *ClCR* ≤50 ml/minutt:

Estimert *ClCR* (ml/minutt)	Dose	Frekvens
31-50	1 g/0,25 g	Hver 8. time
16-30	0,75 g/0,1875 g	Hver 12. time
6-15	0,75 g/0,1875 g	Hver 24. time
ESRD inkl. i hemodialyse[1]	0,75 g/0,1875 g	Hver 48. time

[1] På dager med hemodialyse skal doseringen skje etter fullført hemodialyse.

Barn og ungdom <18 år: Ingen data. Sikkerhet og effekt ikke fastslått. **Tilberedning/Håndtering:** Se pakningsvedlegg. Standard aseptisk teknikk skal brukes. Pulveret rekonstitueres med 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Rekonstitueringstid er <2 minutter. Rekonstituert konsentrat skal være svakt gult og fritt for partikler. Fortynnes umiddelbart ved overføring til infusjonspose med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9%), dekstrose (glukose)-oppløsning 50 mg/ml (5%), natriumklorid- 4,5 mg/ml og dekstrose (glukose)-oppløsning 25 mg/ml eller Ringer-laktat. En infusjonspose på 100 ml kan brukes for tillaging av infusjonsvæske, basert på pasientens volumbehov. Total tidsbruk for rekonstituering og fortynning bør ikke overstige 30 minutter. **Administrering:** Gis som i.v. infusjon over 120 minutter. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene eller cefalosporiner. Alvorlig overfølsomhet for ethvert annet betalaktamantibiotikum (f.eks. penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer). **Forsiktighetsregler:** Overfølsomhetsreaksjoner: Alvorlige, og noen ganger fatale, overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme. Ved overfølsomhetsreaksjoner må behandling seponeres umiddelbart og tilstrekkelige akuttiltak iverksettes. Forsiktighet bør utvises dersom ceftazidim/avibaktam gis til pasienter med ikke-alvorlig overfølsomhetsreaksjon for penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer. Clostridum difficileassosiert diaré: Clostridium difficileassosiert diaré, som kan nødvendiggjøre seponering og spesifikk behandling, er rapportert ved bruk. Nedsatt nyrefunksjon: Nøye monitorering av estimert ClCR anbefales, da ClCR kan endres raskt, særlig tidlig i behandlingsforløpet. Direkte antiglobulintest (DAGT eller Coombs test) serokonversjon og potensiell risiko for hemolytisk anemi: Bruk av ceftazidim/avibaktam kan føre til positiv direkte antiglobulintest (DAGT eller Coombs test), som kan interferere med krysstesting av blod og/eller føre til legemiddelindusert immunhemolytisk anemi. Ved anemi under/etter behandling skal denne muligheten undersøkes. Aktivitetsspektrum: Ceftazidim har liten eller ingen effekt på de fleste grampositive organismer og de anaerobe, og ytterligere antibakterielle midler skal brukes ved kjennskap til eller mistanke om disse. Avibaktam hemmer ikke klasse B-enzymer (metallo-betalaktamaser) og mange av klasse D-enzymene. Ikke-følsomme organismer: Langvarig bruk kan føre til overvekst av ikke-følsomme organismer (f.eks. enterokokker, sopp) som kan kreve avbrudd i behandling eller andre egnede tiltak. Interaksjoner med laboratorietester: Ceftazidim kan interferere med tester som baserer seg på kopperreduksjon (Benedicts, Fehlings, Clinitest) for deteksjon av glukosuri, som fører til falske positive resultater. Hjelpestoffer: Hvert hetteglass inneholder 6,44 mmol natrium (ca. 148 mg), og dette skal vurderes ved kontrollert natriumdiett. Bilkjøring/bruk av maskiner: Bivirkninger som kan påvirke bilkjøring/maskinbruk (f.eks. svimmelhet) kan oppstå. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Samtidig bruk av probenecid anbefales ikke. Samtidig høydosebehandling med cefalosporiner og nefrotoksiske legemidler som aminoglykosider eller potente diuretika (f.eks. furosemid) kan påvirke nyrefunksjonen negativt. Samtidig bruk av kloramfenikol bør unngås pga. mulig antagonisme. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Skal kun brukes dersom fordel oppveier risiko. Dyrestudier med ceftazidim indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mhp. graviditet, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Dyrestudier med avibaktam har vist reproduksjonstoksisitet uten bevis for teratogene effekter. Amming: Ceftazidim går over i morsmelk i små mengder. Ukjent om avibaktam går over i morsmelk. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. Fertilitet: Ikke undersøkt hos mennesker. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Positiv direkte Coombs test. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Eosinofili, trombocytose, trombocytopeni. Gastrointestinale: Diaré, abdominal smerte, kvalme, oppkast. Hud: Makulopapulært utslett, urticaria, pruritus. Infeksiøse: Candidiasis (inkl. vulvovaginal candidiasis og oral candidiasis). Lever/galle: Økt ALAT, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt γ-GT, økt LDH i blod. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Øvrige: Trombose/flebitt på infusjonsstedet, pyreksi. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Nøytropeni, leukopeni, lymfocytose. Gastrointestinale: Dysgeusi. Infeksiøse: Clostridium difficilekolitt, pseudomembranøs kolitt. Nevrologiske: Parestesi. Nyre/urinveier: Økt kreatinin i blod, økt urea i blod, akutt nyreskade. Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent: Blod/lymfe: Agranulocytose, hemolytisk anemi. Hud: Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, angioødem, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Lever/galle: Gulsott. Nyre/urinveier: Tubulointerstitiell nefritt. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Kan føre til nevrologiske følgesykdommer inkl. encefalopati, kramper og koma pga. ceftazidim. Behandling: Serumnivå av ceftazidim kan reduseres ved hemodialyse eller peritoneal dialyse. Se Giftinformasjonens anbefalinger for andre beta-laktamantibakterielle midler J01D på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** Virkningsmekanisme: Ceftazidim: Baktericid, hemmer bakterienes celleveggsyntese. Avibaktam: Betalaktamasehemmer. Danner kovalent addukt med enzymet, og hemmer både Ambler klasse A- og C- og enkelte klasse D-enzymer, inkl. de med utvidet spektrum (ESBL), KPC- og OXA-48-karbapenemaser, og AmpC-enzymer. Effekt er vist mot følgende arter in vitro: cIAI: Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, E. coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa. cUVI: E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa. Sykehuservervet pneumoni inkl. VAP: Enterobacter cloacae, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa. Klinisk effekt er ikke fastslått mot følgende arter: Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Proviencia rettgeri. Følgende arter er ikke følsomme iht. in vitro data: Staphylococcus aureus, anaerobe, Enterococcus spp. Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter spp. Proteinbinding: Ca. 10% og 8% for hhv. ceftazidim og avibaktam. Fordeling: Vdss hhv. ca. 22 liter og 18 liter for ceftazidim og avibaktam. Halveringstid: 2 timer etter i.v. administrering for både ceftazidim og avibaktam. Metabolisme: Ceftazidim metaboliseres ikke. Metabolisme av avibaktam ble ikke sett i humane leverkulturer. Utskillelse: Ceftazidim utskilles uendret i urinen via glomerulær filtrasjon. Ca. 80-90% av gitt dose gjenfinnes i urinen innen 24 timer, <1% via galle. Avibaktam utskilles uendret i urinen med renal clearance på ca. 158 ml/minutt via tubulær sekresjon og glomerulær filtrasjon. Ca. 95% av dosen gjenfinnes i urinen innen 12 timer, <0,25% via feces. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Etter rekonstituering: Fortynnes umiddelbart. Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i opptil 24 timer ved 2-8°C, etterfulgt av opptil 12 timer <25°C. Bør fra et mikrobiologisk synspunkt brukes umiddelbart. Brukeren er ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold, som normalt bør være <24 timer ved 2-8°C/romtemperatur, med mindre fortynning/rekonstituering er utført under aseptiske forhold. **Pakninger og priser:** 10 stk hetteglass 2 000 mg/500 mg. kr. 13.461,60.

Sist endret: 09.08.2017

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 i SPC.

PP-ZVA-NOR-0005

NEW

EPCLUSA® (sofosbuvir/velpatasvir)

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

ONE

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

CURE

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

SIMPLIFIED

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

EXPAND
WHAT'S POSSIBLE

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

SIR EDMUND HILLARY
FIRST PERSON TO CLIMB MOUNT EVEREST

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

EPCLUSA®
sofosbuvir/velpatasvir
400 mg/100 mg tablets

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

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

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

For fullstendig preparatomtale (SmPC) se legemiddelverket.no

REFERENCES:

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

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

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

DIKTSPALTEN

Torsten Palmqvist

(1889 - 1972))

Noe portrett av Palmqvist finnes ikke å oppdrive, og han er heller ikke viet særlig omtale i Svenskt Konstnärslexikon. Leseren må derfor nøye seg med plateomslaget fra omtalte "Gomorron Sverige"....

I 1983 fikk svenske radiolyttere ønske seg et dikt i programmet "Gomorron Sverige". Mange ønsket seg som ventet dikt av landets mest kjente lyrikere, som Pär Lagerkvist, Nils Ferlin, Gustav Fröding osv. Men diktet som fikk flest stemmer, og som derfor ble kåret til Sveriges mest ønskede dikt, var diktet "Jag har inte tid" av Torsten Palmqvist

I dag vil nok mange spørre. Hvem var denne Torsten Palmqvist ? Du finner ikke hans navn hverken i svenske litteraturhistorier eller i svenske diktantologier, og den svenske forfatterforeningen har ingen opplysninger om han. Forfatteren bak Sveriges mest populære dikt var ingen kjent forfatter, men en jernbanearbeider fra Huddiksvall, som ga ut diktsamlingen "Höstrosor" i 1966.

"Jag har inte tid" er sikkert ikke et dikt som i sin tid ble lovprist av litteraturkritikerne, og det er sikkert gode grunner til at Palmqvist ikke blir nevnt i litteraturhistoriene. Men på poesiens område som på andre områder, er det ikke uvanlig at folkets dom skiller seg fra ekspertenes. Enkel poesi som ikke får kritikernes ros, prises ofte av den vanlige leser. I Norge er det på prosaen område at vi ser noe tilsvarende skjer.

Det var i 1983 at diktet var radiolytternes favoritt i Sverige i 1983. Vi tror ikke diktet noen gang er trykt i Norge, og slipper det til nå – i 2017 – i *pest*-POSTEN.

- BM

Jag har inte tid

Det går gjennom tiden en säregen fläkt,
en sjukdom som allmänt benämnes med jäkt.
Och bannlyst er stunder med ro och frid,
men hør ständigt ”jag har inte tid”.

Du äger kan hända en sjuklig vän
– det siste besøket var länge sen.
du søker en ursäkt, blir øm och blid,
men trøster deg med ”jag har intet tid”,

Kanske har du en mor, ren gammel nu,
vars enda ljuspunkt i livet är du.
Att glømma henne är du på glid ?
Ditt samvete kvävs med ”jag har inte tid”.

Så lever du livet i stora drag –
hur skal jag hinna med allting i dag.
Jäktet førvandlar ditt liv till en strid,
din slogan har blivit ”jag har inte tid”.

Men när du har levat ditt antal av år,
när døden på trøskelns väntande står.
När han dig kallar från livets id,
ska du då svara – Jag har inte tid.

Illustrasjoner: Colourbox

BYGG BEHANDLINGEN MED

DOLUTEGRAVIR▼

SOM "CORE AGENT"[1]

INTEGRASEHEMMEREN SOM GIR

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

+

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

+

DOSERING UTEN BOOSTER
med få klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner[6]

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

Triumeq▼
dolutegravir/abacavir/
lamivudine

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

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

Les preparatomtale før forskrivning av preparatet.

References:

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

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

gsk | ViiV Healthcare

WORKING ON BEHALF OF ViiV HEALTHCARE IN HIV

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

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

Prescribing Information

Triumeq «ViiV Healthcare»

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

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

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

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

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig administrering av dofetilid.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infeksjonssykdommer i musikkens verden:

Gustav Mahler

(Kalischt, Böhmen 07.07.1860 – Wien 18.05.1911)

Despotisk dirigent og visjonær komponist: "Meine Zeit wird kommen!"

Av Bent von der Lippe

Kometkarriere som dirigent

Oppvokst i kjøpmannsfamilie med 11 søsken og tidlig erkjennelse av uvanlig musikalsk talent. Han komponerte allerede som 6-åring, som 10-åring opptrådte han som pianist og ble som15-åring opptatt ved Musikkonservatoriet i Wien der han avsluttet sitt studium 1878.

1880 ansatt som kapellmester ved sommerteateret i Bad Hall, 1881 som kapellmester i Laibach og 1883 i Ölmütz og Kassel. Han virket 1885 som kapellmester i Prag, 1886-88 i Leipzig , 18888-91 i Budapest og fra 1891-97 i Hamburg. Så fulgte 10 år i Wiener Staatsoper og de siste år i USA.

Mahler-statue i Ljubljana, Slovakia

Kompositorisk virksomhet

Sin første symfoni (D-dur med undertittelen "Titan") fullførte han 1889, noen år tidligere hadde han ferdigstilt orkestersangene "Des Knaben Wunderhorn" og "Das klagende Lied" samt klaverkvartetten i a-moll.I årene frem til sin død i 1911 skrev han ytterligere 8 symfonier samt den ufullendte 10. symfoni, i tillegg 5 Rückert-Lieder og de store sangsyklusene "Das Lied von der Erde", "Lieder eines fahrenden Gesellen" og "Kindertotenlieder".

Sjefdirigent og direktør for Wiener Staatsoper (den gang Wiener Hofoper) 1897-1907

37 år gammel ble denne asketiske, introverterte og nærmest fanatiske kunstner ansatt som sjef for den keiserlige opera i Wien.Denne posisjon var den gang fullstendig totalitær og kun underlagt keiseren. I denne perioden utfoldet Mahler sitt enorme talent som orkesterleder og mange av hans oppførelser ble legendariske. Hans hustru skrev følgende: *"Mahler, denne gudommelige demon betvang uhyrlige masser".* Dirigenten Bruno Walter som opplevde Mahler i Wien beskrev ham som en *"diktator med voldsomme temperamentsutbrudd: han trampet i podiet, skrek til musikerne og behandlet dem som uverdige, skadelige dyr".* Mahlers arbeidsbyrde ved operaen var enorm og hans kompositoriske virksomhet måtte derfor i disse årene foregå i løpet av et par sommermåneder. Økonomisk

Hustru Alma Schindler (1879–1964)

frihet til komponistgjerningen var for ham det viktigste, alt annet var for ham kun "tap av tid". Men i 1907 ble han tvunget til å trekke seg fra sin stilling ved Staatsoper, et resultat av intriger og en antisemittisk kampanje som hadde pågått over noen tid og til tross for at Mahler hadde konvertert til katolisismen tidlig samme år. Hans utiltalende temperament og menneskefiendlighet i tillegg til manglende sosial og religiøs tilhørighet preget ham hele livet. Han uttalte selv at han følte seg som böhmer blant østerrikere, som østerriker blant tyskere og som jøde blant alle verdens folk. Leonard Bernstein karakteriserte Mahler`s "forbrytelse" slik: *"The shame of being ashamed of being jewish"*.

Mahler hadde utvilsomt store personlige problemer, dertil ekteskapelige i samlivet med den 20 år yngre og billedvakre Alma Schindler som han ektet 1902. Hun fødte ham 2 døtre (Maria 1902 og Anna 1904).

Mahlers musikalske produksjon

Mahler etterlot seg 9 monumentale symfonier og skisser til den ufullendte 10. De har alle stor spillelengde, fra ca. 60-90 minutter og flere har undertitler: "Titan" (nr. 1), "Auferstehung" (nr. 2) og "Sinfonie der Tausend" (nr. 8). Hans musikalske stil var helt ny og fremmed for datidens publikum, den var sterkt emosjonell og direkte, folkloristisk og bisarr og vekslet mellom det muntre og det tragiske. Noen verk hadde forbigående suksess, men ingen ble populære eller satt permanent på repertoarene, verkene ble nærmest regnet som døgnfluer. Heller ikke hans orkestersanger fikk noen stor anerkjennelse. Først 50 år etter hans død har hans musikkverk fått full anerkjennelse og oppføres regelmessig over hele verden. Hans visjon "Meine Zeit wird kommen" gikk således i oppfyllelse, og Mahler regnes i dag blant de aller største komponister.

Hvilken vei fører inn i Mahlers egenartede tonesprog

Nybegynneren bør kanskje starte med den langsomme satsen (adagietto- sehr langsam) fra 5. symfoni, denne var gjennomgangsmelodien i filmen " Døden i Venedig". Neste skritt kan være å lytte til symfoni nr. 1 ("Titan") som har varighet under 1 time. Symfoni nr. 2 og 3 vil så være den naturlige fortsettelse. Personlig setter jeg hans orkestersanger kanskje aller høyest, og da i særdeleshet "Lieder eines fahrenden Gesellen", "Kindertotenlieder" og Rückert sangene.

Sykdomsutvikling og bakteriologisk diagnose

Mahler var liten av vekst (160 cm høy), var sterk sigarrøker, men hadde god konstitusjon og var lidenskapelig friluftsmann og fjellvandrer. Hans kvikke vesen og raske gange var karakteristisk, og på sine reiser (han besøkte også Syd-Norge og

Oslo i 1907 og beskriver byens mange høyder!) utfoldet han alltid stor fysisk aktivitet. Det synes godt dokumentert at han gjennomgikk akutt revmatisk feber i ungdommen og at han var plaget av stadige febrile halsinfeksjoner. Men 1907 ble et skjebneår for Mahler: i juli døde hans eldste datter Maria, et tap som han tok meget tungt. I oktober forlot han sin stilling ved Staatsoper og under en "Lohengrin"-prøve ble han blek og tok seg til brystet. Revmatisk hjertefeil ble diagnostisert og glycosidbehandling påbegynt. 1. januar 1908 debuterte Mahler på Metropolitan Opera i New York med "Tristan og Isolde" av R. Wagner, han hadde undertegnet en fireårskontrakt som forpliktet ham til å dirigere der noen måneder hvert år. Den 31. mars 1909 dirigerte han så sin første konsert med New York Philharmonic i Carnegie Hall. Han fikk nå mer tid til sin komponistgjerning : symfoni nr. 7 ("Das Lied der Nacht"), nr. 8 ("Sinfonie der Tausend"), symfoni nr. 9 og "Das Lied von der Erde" samt skissene til hans 10. symfoni ble til i tidsrommet 1908-11. Fra 1909 nevner Mahler (også i brev til Bruno Walter) at han ved beskjeden fysisk aktivitet får pulsøkning og angstfølelse. Ekteskapskrise med Alma fører ham til behandling hos Sigmund Freud, de treffer hverandre på et hotel i Leiden.

1910 tilkommer febrile halsinfeksjoner og tonsillene blir kauterisert, men tonsillektomi blir ikke foretatt. 20. februar 1911 får han fornyet febril tilstand og halssmerter, men nekter å avlyse en konsert i Carnegie Hall. Hans lege mistenker bakteriell endokarditt og henviser Mahler til dr. Emanuel Libman ved Mount Sinai Hospital (New York) som påviser forstørret milt, auskultasjonsfunn forenlig med valvulær hjertesykdom og petechiale blødninger i conjunctivae og i hud. Dr. Libman og hans assistent dr. Baehr anlegger blodkulturer den 25. februar og etter 16 timer observeres vekst, etter 48 timer påvises 126 kolonier på agarplate 4: *"-white colonies, pin-point in size surrounded by a dark green zone; by transmitted light colonies are opaque, somewhat greenish in color".*

Alma og Gustav Mahler forbereder nå sin avreise fra Amerika og forlater New York med båt i april og ankommer Paris der bakteriologen, professor Andrè Chantemesse anlegger ny blodkultur 28. april som gir vekst og bekrefter dr. Libmans funn fra februar, han beskriver også kjedekokker ved mikroskopi. Mahler er kritisk syk under togtransporten fra Paris til Wien, han er sterkt avmagret, febril og mentalt omtåket. Tiltagende hjertesvikt med ødemer og uremiske symptomer opptrer før døden inntreffer den 18. mai 1911, ca. 3 måneder etter de første positive blodkulturer.

Mahler blir bisatt på Grinzinger Friedhof den 22. mai 1911. På Josef Hoffmanns monumentale gravstøtte står kun: "Gustav Mahler", intet annet (ingen inskripsjon, minneord eller data). Han hadde selv bestemt det slik: *"Den som kommer for å finne min grav, vet hvem jeg var. De andre trenger ikke vite det".*

Diagnose og dødsårsak

Mahlers terminale sykdom må sies å være en klassisk subakutt bakteriell endocarditt (dvs endocarditis lenta), forårsaket av alfa-hemolytiske streptokokker (viridans streptokokker) som ble påvist i blodkultur allerede i februar 1911 og som førte til død i hjerte- og nyresvikt 18. mai samme år. Både Libman og Chantemesse påviste streptokokker i blodkultur med ca. 1 måneds intervall. Noen effektiv behandling kunne ikke tilbys Mahler, penicillinet ble først tilgjengelig 30 år senere. Sannsynligvis hadde Mahler siden ungdommen en revmatisk betinget valvulær hjertesykdom, men denne ga seg ikke tilkjenne symptomatisk før 1907 da Mahler var 47 år.

NFIM reisestipend

Gorgas diplomkurs i klinisk tropemedisin

Av Marianne Tønnesen

31. januar til 31. mars i år deltok jeg på det ni uker lange Gorgas Diploma Course in Clinical Tropical Medicine i Lima, hovedstaden i Peru. Kurset arrangeres som et samarbeid mellom Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) og University of Alabama (UAB), og ble i sin tid startet av professorene David Freedman (UAB) og Eduardo Gotuzzo (UPCH).

I løpet av kurset går man gjennom et bredt spektrum av kliniske tropesykdommer. Hovedfokus er på diagnostikk, behandling og forebygging av sykdommene i utviklingsområder med begrensede ressurser. Formålet med kurset er at denne kunnskapen skal brukes til å redusere globale helseforskjeller og bedre helseomsorgen i marginaliserte områder i verden.

Personlig bakgrunn

I påvente av turnustjeneste, reiste jeg i 2012 til Haydom Lutheran Hospital i Tanzania for å hospitere i tre måneder. Her fikk jeg med egne øyne sett hvor urettferdig verdens goder, og særlig helsetilbudet er fordelt. Det gav et ønske om å bidra for å redusere disse forskjellene, og spiren til min interesse for global helse ble lagt. For å bidra til å forbedre helseforskjeller i verden, trenger man detaljert kunnskap om tropesykdommenes epidemiologi, symptomatologi, diagnostikk, behandling og preventive tiltak. Alt dette lærer man om på Gorgas Diploma Course, og derfor søkte jeg meg hit.

Kursinformasjon

Gorgas Diploma Course består av 178 timer forelesninger, 90 timer visitt/hospitering på sengepost og poliklinikker, 35 timer laboratoriearbeid og 22 timer på studietur til Andesfjellene og i Amazonas for å lære om sykdom i høyden og i tropene. Visittene foregår daglig i grupper på seks studenter og en overlege på Cayetano Heredia Hospital og i poliklinikker på Arzobispo Loayza Hospital og Children´s Hospital in Lima.

Gorgas Class of 2017

Fordeler med Gorgas Diploma Course

I forhold til tilsvarende tropemedisinske kurs, gir Gorgas Diploma Course en unik mulighet til å lære diagnostikk og behandling av infeksjonssykdommer i tropene, særlig på grunn av det enor-

me pasientgrunnlaget vi møter i løpet av kurset. Foruten teoretisk undervisning får vi også møte pasienter med de aktuelle sykdommene, som vi nærmest aldri ser i Norge. Under oppholdet så jeg blant annet pasienter med sykdommer som lepra, leishmaniasis, madurafot, Chagas sykdom, rabies og neurocysticercose. Den daglige visitten ble ofte kombinert med et besøk på laboratoriet eller patologen som en del av diagnostikken. Teorien ble enklere å huske når man kunne relatere den til ekte pasienter. Med full tilgang til alt av diagnostiske hjelpemidler på univsersitetssykehuset, kunne man som oftest komme frem til rett diagnose og ikke bare behandle basert på kliniske antakelser.

Schistosomiasis, hannen (kort og tykk) og hunnen (lang og tynn) i union

Innbakt i kursavgiften er det inkludert to studieturer. Den første turen gikk til Andesfjellene, der vi blant annet lærte om høydemedisin og så mange pasienter med Leishmaniasis, ekstrapulmonal tuberkulose og Lepra. Det var også satt av en dag til å besøke Macchu Picchu, som var en fantastisk opplevelse. Den andre turen gikk til Iquitos i Amazonas. Her lærte vi mye om malaria, og besøkte det lokale plante- og urtemarkedet.

Tips og råd før du vurderer å søke

Kurset har bare 36 plasser og er veldig populært, så det lønner seg å være tidlig ute med søknadsprosessen (åpner 15 måneder før oppstart). Kursdeltakerne velges på bakgrunn av tidligere internasjonal erfaring i marginale områder, fremtidige arbeidsplaner i området tropemedisin/public health og anbefalingsbrev.

Skoledagen varer fra 07.45 16.00 mandag til fredag. I tillegg kommer 1,5 time i transport, så det blir lange dager. Liknende tropemedisinkurs går over 12 uker, dette kurset dekker samme pensum over bare ni uker uker. Dette gjør det helt nødvendig å lese på kveldstid, og også i helgene-hvertfall de siste ukene før eksamen.

Det koster 8095 USD, ca 70 000 kr, i kursavgift. I tillegg kommer reiseutgifter, kost/losji og leveutgifter. Man kan søke stipend fra Lånekassen, men det godkjennes ikke automatisk. Det er også mulig å søke andre stipend og legater, se Legathåndboken. Jeg var så heldig at jeg fikk stipend fra NFIM, og jeg takker så mye for dette. Det kom svært godt med!

Fra egen erfaring tror jeg at en B-grenslege eller overlege med litt erfaring med diagnostikk og behandling av infeksjonspasienter har mer utbytte av kurset enn en LIS uten erfaring fra infeksjonsmedisin. Det er fullt mulig å bestå også for en LIS, men man bør være forberedt på at det er et svært intensivt kurs om krever mye egenstudier på ettermiddager og helger.

Jeg anbefaler LIS i samme situasjon som meg (uten infeksjonsrotasjon i forkant av kurset), å forberede seg et hvertfall et halvt år i forkant av kurset. Du bør skaffe deg en tropemedisinbok (jeg brukte Hunter Tropical Medicine), og lese deg opp på kapitlene om cestoder, trematoder og nematoder, samt kapitlene om HIV, tuberkulose og malariabehandling. Gorgas hjemmeside har også mer enn 100 cases of the week liggende ute, og det lønner seg å lese gjennom disse i forkant av kurset. Da får du et bedre grunnlag for å ha noe å feste all informasjonen på. Mange av kursdeltakerne var allerede spesialister i infeksjonsmedisin, så kurset krever ekstra mye av oss uten mye erfaring fra tidligere.

Sosialt

Selv om det er lite tid til sosialt, klarer man å skvise inn litt av det også om man vil- det er jo viktig å ha det litt moro også når man befinner

Lepromatøs lepra med redusert sensibilitet som gir sårdannelse, kronisk osteomyelitt og benforkortning grunnet resorbsjon

seg på andre siden av jordkloden! Lima har en fantastisk solnedgang og hver kveld fyller det seg opp med mennesker langs Malécon de la Marina, strandpromenaden. Vi var en gjeng som forsøkte å få til et par treningsøkter sammen i løpet av uken. Fredagene samlet vi oss ofte for en drink og en matbit på stamstedet, for å innvie helgen. De første helgene tok vi oss også noen helgeturer eller en tur ut, men de siste helgene før eksamen måtte lesing prioriteres. Søndagene pleide vi å surfe eller danse Zumba, som ble arrangert uten i gatene i Miraflores, bydelen der vi bodde. Hvis du er interessert i lære spansk, er det mulig å ta spansktimer- men dette anbefales ikke fra kursadministrasjonen grunnet kursets intensitet. Jeg tok likevel noen timer, men det er nok riktig at det i utgangspunktet ikke er tid nok til dette.

Takk!

Jeg er svært takknemlig for den økonomiske støtten NFIM har bidratt med. Det settes stor pris på at man støtter personlige initiativ som går utenom standard utdanningsløp. Tropemedisin læres det lite om på studiet, og vi møter heller ikke mange pasienter på norske sykehus. Så for deg som vil reise ut eller er interessert i global helse som meg, vil jeg anbefale kurset på det varmeste. Her lærer du fra de beste. Igjen, tusen takk!

Oppsummering:

- Et meget bra kurs med et svært høyt faglig nivå, men vær forberedt på kursets intensitet.
- Det anbefales sterkt å forberede seg litt før avreise, ved å lese seg opp på parasitter, HIV, malaria og tuberkulose, samt å lese gjennom alle Cases of the week.
- Det er fullt mulig for en LIS i indremedisin å bestå, men om det lar seg gjøre er nok det mest optimale å delta etter påbegynt B-gren i infeksjon og har litt klinisk erfaring i behandling av HIV-, tuberkulose og malariapasienter.
- Det er dyrt (8500 USD i kursavgift pluss leveutgifter), men det er mulig å søke om stipend fra Lånekassen og det finnes også ulike legater man kan søke.

Hvis du vil vite mer:

https://www.uab.edu/medicine/gorgas/diploma-course

E-mail: gorgas@uab.edu

Visitt i tropene

Våre infeksjonsavdelinger

pest-POSTEN presenterer i hvert nummer våre små og store infeksjonsavdelinger og seksjoner, alle med sitt særpreg men med en fellesnevner som er dyktig og engasjert personell. Nå nærmer vi oss (igjen) slutten på denne kavalkaden av norske infeksjonsmiljøer. Vi hører mye om sykehusdebatt rundt lokalisering fra Møre og Romsdal, men lar dette definitivt ligge i disse spalter og hører istedet hva de steller med i Molde – der sykehuset har lange tradisjoner og en solid, om ikke akkurat overbemannet infeksjonsseksjon. Så avslutter vi serien vår i Oslo ved juletider....

Molde sjukehus, seksjon for infeksjonssykdommer

Infeksjonsseksjonen ved medisinsk avdeling, Molde sjukehus, er antakelig en av landets minste infeksjonsseksjoner, men en av de med best beliggenhet og utsikt over Romsdalsfjorden og Romsdalsalpene. Seksjonen betjener befolkningen i Nordmøre og Romsdal, ca 100 000 innbygger, inkludert tjenester til nedslagsområdet for Kristiansund sykehus.

Kveldsstemning og utsikt mot Hotel Seilet

Sykehuset i 1713

Molde sjukehus har en lang tradisjon for behandling av infeksjonssykdommer. Sykehuset ble grunnlagt for over 300 år siden som Reknes hospital, opprinnelig leprasykehus. Senere var det tuberkulosesykehus fram til det ble Fylkessykehus på begynnelsen av 1900-tallet. Nåverende sykehusbygning sto ferdig i 1960.

Den nåværende Seksjon for infeksjonssykdommer ble grunnlagt på slutten av 1990-tallet av daværende overlege **Bjørg Sørensen**, som sluttet i 2005. Den gang uten egne senger, men med poliklinikk og konsultativ virksomhet. Seksjonen har siden 2010 hatt 6 senger ved medisinsk sengepost B, sammen med endokrinologiske og kardiologiske senger. I tillegg en poliklinikk med behandling av først og fremst områdets hiv- og hepatittpasienter.

Seksjonen ledes nå av seksjonsoverlege **Karl Wesenberg**, som er eneste overlege ved seksjonen og eneste spesialist i infeksjonssykdommer i Nordmøre og Romsdal. I tillegg er det meste av tiden tilknyttet medisinsk LIS i rotasjon, samt varierende antall turnusleger. Det har tidligere vært tilknyttet LIS in utdanningsløp i infeksjonssykdommer, forhåpentligvis vil det bli ansatt LIS i rekrutteringsstilling i nærmeste framtid.

Molde sjukehus har en velfungerende mikrobiologisk laboratorium, som vi samarbeider godt med og som er helt avgjørende for vår virksomhet. Vi har daglig formalisert samarbeid med laboratoriet, i tillegg formaliserte møter med intensivavdelingen to ganger i uka.

Nordmøre og Romsdal er nå inne i planlegging av nytt sykehus, SNR, som er planlagt å stå ferdig ca 2022, lokalisert på Hjelset innenfor Molde. Sykehuset skal da dekke funksjonene for nåværende Molde og Kristiansund sykehus, og håpet er at virksomheten da kan utvides personellmessig.

Karl Wesenberg
Seksjonsoverlege infeksjon
Helse Møre og Romsdal HF, Molde sjukehus,
Medisinsk avdeling

”Molde-høst”:

En god høst ønskes alle *pest*-POSTENs lesere!

REZOLSTA®
(darunavir/kobicistat)

Darunavir – a decade of experience in the treatment of HIV patients[1-7]

2007
Highly treatment experienced patients POWER[7]
Phase IIb DRV/r 600/100mg x2

2008
Treatment experienced patients TITAN[6]
Phase III DRV/r 600/100mg x2

2009
Naïve patients ARTEMIS[4,5]
Phase III DRV/r 800/100mg x1

2011
Treatment experienced patients ODIN[3] Phase IIIb DRV/r 800/100mg x1

2015
REZOLSTA®

EU approval Nov 2014[2]
Once-daily, FDC DRV/COBI 800/150mg x1

NFIM Norsk Forening for Infeksjonsmedisin
– Faglige retningslinjer for behandling og oppfølging av HIV er nå oppdatert for 2017.

Som initial terapi anbefales integrasehemmer eller **darunavir** (proteashemmer) eller **rilpivirin** (NNRTI) (vår uthevelse). Les mer på www.hivfag.no[8]

Utvalgt sikkerhetsinformasjon
Indikasjoner: REZOLSTA (darunavir 800mg/kobicistat 150 mg) er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av voksne pasienter med humant immunsviktvirus (HIV-1)-infeksjon. Genotypetesting bør veilede bruken av REZOLSTA. **Kontraindikasjoner:** Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). Følgende legemidler er kontraindisert pga. fare for tap av terapeutisk effekt: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesurt (Hypericum perforatum). Følgende legemidler er kontraindisert pga. faren for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger: alfuzosin, amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin, systemisk lidokain, astemizol, terfenadin, kolkisin brukt hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon, rifampicin, ergotderivater, elbasvir/grazoprevir, cisaprid, lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol, triazolam, midazolam administrert oralt, sildenafil, avanafil, simvastatin, lovastatin, ticagrelor. **Forsiktighetsregler / Bivirkninger:** *Alvorlige hudreaksjoner:* er rapportert med darunavir/ritonavir. Seponer preparatet omgående ved tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner. *Sulfonamidallergi:* Brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent sulfonamidallergi. *Levertoksisitet:* Legemiddelindusert hepatitt er rapportert med darunavir/ritonavir. Pasienter med underliggende nedsatt leverfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt B eller C, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser, inkl. alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. *Pasienter med annen samtidig sykdom:* Brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Pasienter med hemofili bør gjøres oppmerksomme på faren for økt blødning.Tilfeller av osteonekrose er rapportert særlig hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langsiktig eksponering for kombinert antiretroviral behandling (CART). Hos hiv-smittede med alvorlig immunsvikt som skal begynne med CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå (Immunreaktiverings-syndrom, IRIS) og føre til alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. **Legemiddelinteraksjoner:** Darunavir og kobicistat metaboliseres av CYP3A. Samtidig bruk av legemidler som induserer CYP3A-aktivitet eller sterke hemmere av CYP3A og P-glykoprotein (P-gp) er ikke anbefalt og forsiktighet er påkrevd. Darunavir/kobicistat må ikke kombineres med legemidler med smalt terapeutisk vindu og med sterkt CYP3A-avhengig clearance. (Se SPC for mer detaljert informasjon om interaksjoner).

Referanser: Se under felleskatalogteksten for Rezolsta®

Janssen-Cilag AS Postboks 144, NO-1325 Lysaker, Norway
Tel +47 24 12 65 00, Fax +47 24 12 65 10, www.janssen.com/norway

Janssen Infectious Diseases & Vaccines
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

PHNOR/REZ/0217/0001a(2) JC-150520-5

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Rezolsta «Janssen»

Proteasehemmer, antiviralt middel. ATC-nr.: J05A R14

*TABLETT***ER, filmdrasjerte *800 mg/150 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Darunavir (som etanolat) 800 mg, kobicistat 150 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt og sort jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).1.

Indikasjoner: Indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av humant immunsviktvirus 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne ≥18 år. Genotypetesting bør veilede bruken.

Dosering: Behandling bør igangsettes av helsepersonell som har erfaring med behandling av hiv-infeksjon. Etter at behandlingen er påbegynt, skal pasienten informeres om å ikke endre dosering, doseringsform eller avbryte behandlingen uten å ha diskutert med helsepersonell. ***ART-naive pasienter:*** Anbefalt dose er 1 tablett 1 gang daglig, tatt sammen med mat. ***ART-erfarne pasienter:*** 1 tablett 1 gang daglig, tatt sammen med mat. Kan brukes hos pasienter med tidligere eksponering av antiretrovirale legemidler uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)[1] og med plasma hiv-1 RNA <100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥100 × 10^6 celler/liter. Hos alle andre ART-erfarne pasienter eller hvis hiv-1-genotypetesting ikke er tilgjengelig, er bruk av preparatet ikke egnet, og et annet antiretroviralt regime bør brukes.

[1] DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V. 1

Uteglemt dose: Hvis en glemt dose oppdages innen 12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasienten instrueres om å ta den forskrevne dosen sammen med mat så snart som mulig. Hvis dette oppdages senere enn 12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør den glemte dosen ikke tas, og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Farmakokinetiske data mangler. Ingen dosejustering, men forsiktighet anbefales ved lett (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon. Må ikke brukes ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). *Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig. Kobicistat reduserer Cl_{CR}. Behandling skal ikke innledes ved Cl_{CR} <70 ml/minutt dersom et legemiddel som gis samtidig krever dosejustering basert på Cl_{CR}. Preparatet er ikke undersøkt hos dialysepasienter, og doseanbefaling kan ikke gis. Barn: Ingen tilgjengelige data for barn 3-17 år. Bør ikke brukes til barn <3 år. Eldre >65 år: Begrenset informasjon, og preparatet skal brukes med forsiktighet. ***Administrering:*** Tas med mat. Pasienten bør instrueres til å ta tabletten innen 30 minutter etter et avsluttet måltid. Svelges hele.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). Samtidig bruk av følgende legemidler er kontraindisert pga. faren for tap av terapeutisk effekt: Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesurt (prikkperikum). Samtidig bruk av følgende legemidler er kontraindisert pga. faren for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger: Alfuzosin, amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin, systemisk lidokain, astemizol, terfenadin, kolkisin, rifampicin, ergotderivater, cisaprid, lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol, elbasvir/grazoprevir, triazolam, midazolam administrert oralt, sildenafil, avanafil, simvastatin, lovastatin, tikagrelor.

Forsiktighetsregler: Pasienten må informeres om at selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av hiv-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas iht. nasjonale retningslinjer. Regelmessig vurdering av virologisk respons anbefales. Resistenstesting bør foretas ved manglende eller tap av virologisk respons. *ART-erfarne pasienter:* Preparatet bør ikke brukes hos behandlingserfarne pasienter med >1 (DRV-RAM) eller hiv-1 RNA ≥100 000 kopier/ml eller CD4+ celletall <100 × 10^6 celler/liter. Kombinasjon med annen optimalisert bakgrunnsbehandling (OBR) enn ≥2 NRTI er ikke undersøkt. Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1-typer enn B. *Eldre:* Økt forekomst av nedsatt leverfunksjon og annen samtidig sykdom bør tas i betraktning. *Alvorlige hudreaksjoner:* Alvorlige hudreaksjoner som DRESS (legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer), Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akutt generalisert eksantematøs pustulose er rapportert. Seponer preparatet omgående ved tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner (som bl.a. kan omfatte, men er ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett med feber, generell sykdomsfølelse, tretthet, muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og/eller eosinofili). *Sulfonamidallergi:* Darunavir inneholder en sulfonamidgruppe, og bør brukes med forsiktighet ved kjent sulfonamidallergi. *Levertoksisitet:* Legemiddelindusert hepatitt (f.eks. akutt hepatitt, cytolytisk hepatitt) er rapportert med darunavir/ritonavir. Pasienter med underliggende nedsatt leverfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt B eller C, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser, inkl. alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. I tilfeller der hepatitt B eller C også behandles med antivirale midler, bør relevant informasjon for disse legemidlene konsulteres. Pasienten bør ta relevante laboratorieprøver før oppstart, og overvåkes under behandling. Hyppigere ASAT/ALAT-måling bør vurderes hos pasienter med underliggende kronisk hepatitt, cirrhose eller transaminaseøkning før behandlingsstart, spesielt de første månedene med behandling. Ved holdepunkter for ny eller forverret nedsatt leverfunksjon (inkl. klinisk signifikant leverenzymøkning og/eller symptomer som tretthet, anoreksi, kvalme, gulsott, mørk urin, øm lever, hepatomegali), bør midlertidig eller permanent seponering vurderes omgående. *Nedsatt leverfunksjon:* Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Se Spesielle pasientgrupper under Dosering. *Pasienter med hemofili:* Økt blødning er rapportert, inkl. spontane hudhematomer og hemartrose hos proteasehemmer-behandlede pasienter med hemofili type A og B. Hos noen pasienter ble det gitt ekstra faktor VIII. Hos mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene fortsatte behandling med proteasehemmer, eller behandling ble reintrodusert hvis den var avbrutt. Pasienter med hemofili bør gjøres oppmerksomme på faren for økt blødning. *Vekt og metabolske parametre:* Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig. *Osteonekrose:* Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langsiktig eksponering for kombinert antiretroviral behandling (CART). Etiologien anses å være multifaktoriell (inkl. kortikosteroidbruk, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon og høyere kroppsmasseindeks). Pasienten bør rådes til å søke medisinsk hjelp ved verkende og smertefulle ledd, stive ledd, eller ved vanskeligheter med å bevege seg. *Immunreaktiveringssyndrom:* Hos hiv-smittede med alvorlig immunsvikt som skal begynne med CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og føre til alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er typisk observert innen de første ukene eller månedene etter igangsetting av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av Pneumocystis jirovecii (Pneumocystis carinii). Ethvert symptom på betennelse bør undersøkes, og behandling igangsettes om nødvendig. Det er i tillegg observert reaktivering av herpes simplex og herpes zoster med darunavir gitt samtidig med lav dose ritonavir. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) er også rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.

Se SPC for mer detaljert informasjon om interaksjoner. ***Legemidler som kan påvirkes av darunavir/kobicistat:*** Darunavir er en CYP3A-hemmer, en svak CYP2D6-hemmer og en P-gp-hemmer. Kobicistat er en CYP3A-hemmer og en svak CYP2D6-hemmer. Kobicistat hemmer transportproteinene P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Samtidig bruk av kobicistat og legemidler som er substrater for disse transportproteinene kan gi økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene. Samtidig bruk av darunavir/kobicistat og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A kan føre til økt systemisk eksponering av disse legemidlene, og øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Preparatet må derfor ikke kombineres med legemidler med smalt terapeutisk vindu og med sterkt CYP3A-avhengig clearance. Darunavir binder seg hovedsakelig til surt α1-glykoprotein. Denne proteinbindingen er konsentrasjonsavhengig. Darunavir kan derfor muligens fortrenge legemidler som er sterkt bundet til $alfa_1$-syreglykoprotein. ***Legemidler som påvirker darunavir-/kobicistateksponering:*** Darunavir og kobicistat metaboliseres av CYP3A. Legemidler som induserer CYP3A-aktivitet kan øke clearance av darunavir og kobicistat og gi lavere plasmakonsentrasjon. Samtidig bruk av CYP3A-hemmere kan senke clearance av darunavir og kobicistat, og gi økt plasmakonsentrasjon. *Samtidig bruk med følgende legemidler er kontraindisert:* Amiodaron, bepridil, dronedaron, lidokain (systemisk), kinidin, ranolazin, tikagrelor, johannesurt (prikkperikum), rifampicin, lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol, simvastatin, avanafil, sildenafil (til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon), oral midazolam, oral triazolam, elbasvir/grazoprevir, alfuzoin. *Samtidig bruk av følgende legemidler anbefales ikke:* Efavirenz, etravirin, nevirapin, antikoagulantia (dvs. apiksaban, dabigatraneteksilat, rivaroksaban), bosentan, boceprevir, telaprevir, simeprevir, everolimus, salmeterol. Orale prevensjonsmidler (alternative prevensjonsformer bør vurderes). Legemidler eller regimer som inneholder ritonavir eller kobicistat. Legemidler som inneholder darunavir eller kobicistat. Andre antiretrovirale midler som krever farmakoforsterkning da doseringsanbefalinger ikke er fastslått. *Samtidig bruk med følgende legemidler kan brukes uten dosejustering:* Dolutegravir, raltegravir, didanosin, tenofovirdisoproksilfumarat, NRTI-preparater (dvs. emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin), riliprivin, antacida (cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin), protonpumpehemmere (dvs. dekslansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol). *Samtidig bruk med følgende*

legemidler kan brukes med forholdsregler: Didanosin: Ved samtidig bruk skal didanosin gis på tom mage 1 time før eller 2 timer etter Rezolsta (som tas med mat). Tenofovirdisoproksilfumarat: Monitorering av nyrefunksjon kan være indisert ved samtidig bruk med tenofovirdisoproksilfumarat, særlig hos pasienter med underliggende systemisk eller renal sykdom, eller hos pasienter som tar nefrotoksiske midler. Maraviroc: Anbefalte dose maraviroc er 150 mg 2 ganger daglig. Alfentanil: Kan kreve reduksjon av alfentanildosen og krever overvåkning av risiko for langvarig eller forsinket respirasjonshemming. Antiarytmika (dvs. disopyramid, flekainid, meksiletin, propafenon): Forsiktighet er påkrevd og overvåkning av terapeutisk konsentrasjon anbefales. Digoksin: Lavest mulig startdose digoksin. Digoksindosen bør titreres forsiktig, mens pasientens totale kliniske tilstand vurderes. Klaritromycin: Forsiktighet bør utvises. Nedsatt nyrefunksjon kan kreve dosejustering. Warfarin: INR bør monitoreres. Paroksetin, sertralin, amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, trazodon: Klinisk monitorering anbefales, dosejustering kan være nødvendig. Metformin: Tett oppfølging anbefales. Klotrimazol, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol: Forsiktighet utvises, overvåkning anbefales. Daglig itrakonazol- eller ketokonazoldose bør ikke overstige 200 mg. Vorikonazol bør ikke kombineres, bortsett fra etter begrunnet nytte-/risikovurdering. Kolkisin: Dosereduksjon eller avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales ved normal nyre- og leverfunksjon. Kontraindisert ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Artemeter/lumefantrin: Kan brukes uten dosejustering, men pga. økning av lumefantrineksponeringen bør kombinasjonen brukes med forsiktighet. Rifabutin, rifapentin: Anbefales ikke. Om nødvendig er anbefalt dose rifabutin 150 mg 3 ganger i uken. Økt monitorering av rifabutinrelaterte bivirkninger, inkl. nøytropeni og uveitt, er påkrevd, pga. forventet økt rifabutineksponering. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer om riktig behandling av tuberkulose hos hiv-smittede. Dasatinib, nilotinib, vinblastin, vinkristin, everolimus: Forsiktighet bør utvises. Samtidig bruk av everolimus anbefales ikke. Perfenazin, risperidon, tioridazin: Klinisk overvåkning og dosereduksjon anbefales. Karvedilol, metoprolol, timolol: Klinisk overvåkning anbefales, lavere dose bør vurderes. Amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil: Klinisk overvåkning anbefales. Kortikosteroider som primært metaboliseres av CYP3A (inkl. betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon): Risikoen for systemiske kortikosteroideffekter, inkl. Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon, kan øke; samtidig bruk anbefales ikke, med mindre potensiell fordel er større enn risikoen. Klinisk overvåkning anbefales ved samtidig bruk. Som et alternativ bør andre kortikosteroider som er mindre avhengig av metabolisering via CYP3A, f.eks. beklometason for inhalasjon eller intranasal bruk vurderes, spesielt ved langtidsbruk. Deksametason: Systemisk deksametason skal brukes med forsiktighet. Atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin: Myopati kan opptre. Monitorering anbefales, start med laveste dose og titrer opp. Ciklosporin, sirolimus, takrolimus: Terapeutisk monitorering må utføres. Buprenorfin/norbuprenorfin: Dosejustering av buprenorfin er muligens ikke nødvendig, men grundig klinisk overvåkning for tegn på opiattoksisitet anbefales. Metadon: Klinisk overvåkning anbefales, det kan bli nødvendig å justere vedlikeholdsbehandlingen hos enkelte pasienter. Fentanyl, oksykodon, tramadol: Klinisk overvåkning anbefales. Sildenafil, vardenafil, tadalafil: Sildenafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 25 mg i løpet av 48 timer, vardenafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 2,5 mg i løpet av 72 timer, og tadalafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 10 mg i løpet av 72 timer. Tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon anbefales ikke. Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam (parenteral), zolpidem: Klinisk overvåkning anbefales og dosereduksjon bør vurderes. Forsiktighet utvises ved bruk av parenteral midazolam; bruk bør skje på intensivavdeling eller lignende med tett klinisk overvåkning og egnet medisinsk behandling. Dosejustering bør vurderes, særlig ved >1 dose.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Utilstrekkelige data fra gravide. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Bør bare brukes under graviditet hvis potensiell nytte vurderes som større enn potensiell risiko. *Amming:* Ukjent om darunavir eller kobicistat utskilles i morsmelk hos mennesker. Darunavir utskilles i melk hos rotter, og er toksisk ved høye nivåer (1000 mg/kg/dag). Kobicistat utskilles i melk hos dyr. Mødre bør instrueres til å ikke under noen omstendighet amme, både pga. fare for overføring av hiv-smitte og risiko for bivirkninger hos barn som dier. *Fertilitet:* Ingen fertilitetsdata fra mennesker er tilgjengelige. Basert på dyrestudier forventes ingen effekt på fertilitet.

Bivirkninger: ***Voksne:*** *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Diaré, kvalme. Hud: Utslett (inkl. makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst, kløende og generelt utslett samt allergisk dermatitt). Nevrologiske: Hodepine. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Oppkast, abdominalsmerter, abdominal distensjon, dyspepsi, flatulens, økte pankreasenzymer. Hud: Angioødem, kløe, urticaria. Immunsystemet: Legemiddeloverfølsomhet. Lever/galle: Økte leverenzymer. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. Psykiske: Unormale drømmer. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hyperlipidemi. Øvrige: Tretthet, økt blodkreatinin. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. Immunsystemet: Immunreaktiveringssyndrom. Kjønnsorganer/bryst: Gynekomasti[1]. Lever/galle: Hepatitt[1], cytolytisk hepatitt[1]. Muskel-skjelettsystemet: Osteonekrose[1]. Øvrige: Asteni. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hud: Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer[1], Stevens-Johnsons syndrom[1]. *Ukjent frekvens:* Hud: Toksisk epidermal nekrolyse[1], akutt generalisert eksantematøs pustulose[1], eksantematøs pustulose[1].

[1] Disse bivirkningene er ikke rapportert i kliniske studier med darunavir/kobicistat, men er registrert ved behandling med darunavir/ritonavir og kan forventes også med darunavir/kobicistat.3

Overdosering/Forgiftning: Begrenset erfaring med akutt overdosering. Enkeltdoser opptil 3200 mg darunavir som mikstur alene og opptil 1600 mg av tablettformuleringen av darunavir kombinert med ritonavir, er administrert til friske uten bivirkninger. *Behandling:* Generelle støttetiltak, inkl. monitorering av vitale tegn og observasjon av klinisk status. Hvis indisert, brekning og/eller medisinsk kull. Da darunavir og kobicistat er sterkt proteinbundne, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne virkestoffene i vesentlig grad. Se Giftinformasjonens anbefalinger for darunavir J05A E10 side c og kobicistat J05A R09 side c.

Pakninger og priser: 800mg/150mg, 30 stk. Varenr: 141015. Pris: 5034,30 NOK. Reseptgruppe C. (priser og refusjon oppdateres hver 14. dag)

Basert på SPC godkjent av SLV: 02/2017 **Sist endret:** 06.04.2017

References:

1. PREZISTA®(darunavir) Summary of Product Characteristics June 2017, Section 9
2. REZOLSTA®(darunavir/cobicistat) Summary of Product Characteristics February 2017, Section 9
3. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B et al. ODIN: 48-week analysis of once- versus twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients". AIDS 2011; 25: 929-939 (ODIN).
4. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H et al: Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. AIDS 2008; 22: 1389-1397 (ARTEMIS 48 weeks)
5. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H et al: Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. HIV Med 2013; 14: 49-59 (ARTEMIS 192 weeks)
6. Madruga JV, Berger D, McMurchie M et al: Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. Lancet 2007; 370: 49-58 (TITAN)
7. Clotet B, Bellos N, Molina JM et al: Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. Lancet 2007; 369: 1169–78 (POWER)
8. NFIM Faglig Retningslinjer for behandling av HIV http://hivfag.no/

Janssen-Cilag AS Postboks 144, NO-1325 Lysaker, Norway
Tel +47 24 12 65 00, Fax +47 24 12 65 10, www.janssen.com/norway

Janssen Infectious Diseases & Vaccines

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

VEILEDNING FOR FORFATTERE

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

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

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

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

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

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

VEILEDNING FOR ANNONSØRER

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

.....til oss da vel !