

pest-POSTEN

Nr. 3, 2022 - 28. årgang



MEDLEMSBLAD FOR
NORSK FORENING FOR INFEKSJONSMEDISIN

Eksamen i tropemedisin og parasittologi for spesialistkandidater i infeksjonssykdommer

Dato: 12. desember 2022, oppmøte kl 08:45. 2 timers skriftlig eksamen og 30 min muntlig eksamen. Sett av hele dagen, da vi bare kan eksaminere en om gangen. De som har lang reisevei, blir prioritert først.

Sted: Infeksjonsmedisinsk møterom, underetasjen bygg 3, Ullevål sykehus, Oslo universitetssykehus

Påmelding innen 28. november til uxpfra@ous-hf.no

Frank O. Pettersen
MD, PhD, DTM&H
Leder regional kompetansetjeneste for import- og tropesykdommer
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus

REDAKSJONEN

- **Ansvarlig redaktør :**
Oddvar Oppegaard
 Infeksjonsmedisinsk avdeling
 Haukeland universitetssykehus
 oddvar.oppegaard@helse-bergen.no
- **Medredaktør :**
Olav Lutro
 Diagnostisk senter
 Stavanger universitetssjukehus
 Olav.Lutro@sus.no
- **Kulturmedarbeider :**
Bent von der Lippe
 bentvdlippe@gmail.com
- **Redaksjonssekretær :**
Jon Birger Haug
 Avdeling for smittevern
 Sykehuset Østfold
 jobhau57@gmail.com
- **Redaksjonell medarbeider :**
Ida Tveter
 Infeksjonsmedisinsk avdeling
 Nordlandssykehuset Bodø
 ida.tveter@nordlandssykehuset.no
- **Annonsesjef :**
Trond Bruun
 Infeksjonsmedisinsk avdeling
 Haukeland universitetssykehus
 trond.bruun@helse-bergen.no

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

INNHOOLD

Redaksjonen	s. 3
Redaksjonelt	s. 4
Lederens hjørne	s. 5
pest-intervjuet: Reidar Hjetland	s. 6
Fra vår forskning-1: BorrSci	s. 9
Borellia i istiden	s.11
(Det er) Flått i nord!	s.12
Vaksine mot borrelia?	s.14
Mikrobiologenes hjørne	s.15
Doktorgrad Anlaug Vatne	s.21
Doktorgrad Joel Manyahi	s.22
Fra vår forskning-2: NOTES	s.25
Utlysning stipend: ResPiraNet	s.26
Diktspalten	s.29
A & A Quiz	s.33
Flåttkart	s.34
AB-retningslinje: Borreliainfeksjon	s.35
Kasuistikken	s.39
Veiledning for forfattere og annonsører	s.43

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

Redaktør: Oddvar Oppegaard
Adresse: Infeksjonsmed. avd. Haukeland
 oddvar.oppegaard@helse-bergen.no

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

ISSN: 0808 - 2510

Forsiden:

Flåtten er klar...

Illustrasjon: Colourbox

pest-FLÅTT *borrelia-POSTEN*



Illustrasjon: Colourbox

Noen ganger er det helt klart bedre med ti på taket enn en i hånden. For eksempel når det gjelder flått. Sannsynligvis er det ingen insekter som har et mer treffende inaptonym (lærte ordet på Eides språksjov). Som en vektor for potensiell transmisjon av en lang rekke patogene mikrober, framstår den som en uheldig hybrid mellom Pandoras eske og Sareptas krukke.

Mange flåttbårne infeksjoner har i lengre tid befunnet seg i en diagnostisk hengemyr, og kanskje i særstilling den omdiskuterte entiteten kronisk borreliose. Den ulykksalige kombinasjonen av uspesifikk symptomatologi, mangel på diagnostiske avklaringsmuligheter og fravær av dokumentert effektiv behandling erstatter fort legevitenenskapelig hybris med en kvelende fornemmelse. Men den enes død er den annens brød.

I dette diagnostiske vakuumet introduseres det til stadighet nye grensesprengende tester som utviser en treffsikkerhet langt utover skolemedisinens samlede verktøykasse. Noen ganger fra private laboratorieklinikker i Tyskland, andre ganger fra private kjellerlokaler i Stavanger. Men i et slikt vakuum uten etablert gullstandard for hverken

klinisk eller mikrobiologisk diagnose, hvordan skal man bevise at en test har høy treffsikkerhet? Eller kanskje minst like viktig, hvordan skal man motbevise det?

Men når man står til halsen i dritt, gjelder det å ikke henge med hodet. *pest-POSTEN* tar arbeidet med å drenere hengemyren og fylle vakuumet. I dette nummeret kan du blant annet lese om banebrytende norsk forskning innen borreliose og Tick borne encephalitis, få oversikt over den stadig ekspanderende diagnostiske verktøykassen for flåttbårne sykdommer ved Sørlandet sykehus, samt en oppsummering av de nye norske behandlingsretningslinjene for borreliose.

Så neste gang du møter en potensiell flåttbåren infeksjon gjelder det å ha denne utgaven av *pest-POSTEN* for hånden, men gjerne også ti i reserve på taket.

– *Oddvar Oppegaard*



Illustrasjon: Colourbox

Lederens hjørne

Kjære kollegaer,

Krig i Ukraina. Fare for en ny kald krig. Ekstreme klimahendelser med tørke i Europa og ekstremflom i Pakistan. Dette er alvorlige kriser for de som rammes. I tillegg er det en gryende urofølelse som kommer av følelsen av at vi fortsatt ikke har sett det verste enda. Hvor langt er Putin villig til å gå? Er det i det hele tatt mulig å snu klimaendringene?

Det virker kanskje merkelig å starte en leder i pest-Posten med krig og klima. Men infeksjonsmedisinen kjenner som kjent ingen grenser. Det som skjer utenfor grensene påvirker vårt fagmiljø i Norge. I sommer mottok flere norske sykehus pasienter som ble evakuert via Medevac systemet. En del av pasientene hadde kompliserte krigsskader etter bombe og mineekspløsjoner. Det er en selvfølge at vi skal ta imot pasienter med behov for humanitær medisinsk bistand. Men nok en gang er det slående hvor lite forberedte vi er på det som kommer. At pasienter med krigsskader har behov for kirurgi er åpenbart. Men at pasienter fra Ukraina har behov for tung mikrobiologisk og infeksjonsmedisinsk oppfølging var det få som hadde tenkt på. En del av pasientene har hatt kompliserte infeksjoner med multiresistente (MDR) gramnegative med behov for langvarig antibiotikabehandling. Mikrobiologiske lab`er har gått på høygir i sommer med utvidede resistenstesting. Infeksjonslegene har fått utvidet antibiotikahorisonten med nye antibiotika mot MDR gramnegative. Hva var problemet i sommer? Vi hadde ikke midlene tilgjengelig i Norge. Det ble raskt avdekket at vi har for dårlig antibiotikaberedskap i Norge. Det var uklare ansvarsforhold med tanke på hvem som ansvar for beredskapen, og for å sikre at alle regioner kan ha rask tilgang til antibiotika mot MDR- mikrober. I tiden fremover forventes norske sykehus å ta imot flere krigsskader med potensielt MDR infeksjoner. Vi må raskt lære av erfaringene fra i sommer, og sørge for å få systemer på plass for å sikre tilgang til livsviktig antibiotika.

Et lite lyspunkt er imidlertid pandemi situasjonen i Norge. Til tross for advarsler om en mulig ny høstbølge ser det ut til at de fleste med covid-19



fortsatt innlegges med og ikke på grunn av covid-19. En del fagfelt har blitt rammet av covid-tretthet, men vi må som fagmiljø fortsatt følge med. Mange av medlemmene i NFIM deltar fortsatt i viktig arbeid med retningslinjer og deltakelse i covid-studier. Når det gjelder apekopper, ser det heldigvis ut som om den forventede apekopp epidemien i Norge og Europa blir en relativt begrenset affære.

Dag Henrik Reikvam og Kristian Malme har ledet arbeidsgruppene med revisjon av veilederne for henholdsvis hepatitt B og C trygt i havn. Veilederne er nå tilgjengelig på nettsidene til NFIM og hepatittfag.no (nok en gang godt hjulpet av Jon Birger Haug). Dette er til meget stor nytte for alle som er involvert i hepatittbehandling i Norge!

I tiden fremover vil NFIM styret fortsatt jobbe med sakene som var tema på vårmøte: fremme mulighet for forskningsstipend for NFIMs medlemmer, påvirke nasjonale myndigheter for utvikling av ny nasjonal handlingsplan for antibiotikaresistens, og ikke minst følge opp konsekvensene av ny spesialitetsstruktur.

Tiden frem mot jul går fort, og her kommer derfor et julegavetips til avdelingsledere som skal gi julegave til hardtarbeidende infeksjonskollegaer: deltakelse på neste års vårmøte i Trondheim 01.06-02.06.23 (huk av i kalenderen!)

God høst til alle!

Kristian Tonby, på vegne av NFIM styret (Hedda, Kristin, Håkon, Olav D, Torleif, Hanna, Kristian).

pest-intervjuet: Reidar Hjetland

Reidar Hjetland har holdt mikrobiologi-fanen høyt hevet i Sogn og Fjordane i flere tiår, og det har i perioder vært en prosesjon der han har hatt administrativt, faglig og forskningsmessig ansvar innen både mikrobiologi og smittevern.

Når han nå tar et halvskritt til side med AFP, kan han se tilbake på en innholdsrik karriere, inkludert en doktorgrad på flåttbårne infeksjoner.

pest-POSTEN kjenner sin besøkestid, og vi inviterer oss selv på lunsj i Høyanger.



I likhet med laksen har han nemlig returnert til sitt fødested, og har nylig flyttet inn i våningshuset på Hjetland gård. Driften er avviklet for mange år siden, og på innmarken gresser nå en skokk med unger fra Hjetland barnehage. Fortsatt pendler han en dag i uken til mikrobiologisk avdeling ved Førde sentralsjukehus, men benytter ellers tiden til å gjenoppfriske gamle bekjentskaper i lokalsamfunnet. Hjetland beretter at bærebjelken i Høyanger, Hydro aluminium, over tid har automatisert produksjonen og nedbemannet kraftig, og tettstedet er i likhet med ham selv inne i en omstillingsprosess.

Selv hadde han imidlertid aldri en tanke om å bli verken bonde eller fabrikkarbeider. Det

stod lenge mellom lege eller arkitekt, og han beskriver det endelige valget som nesten tilfeldig. Retningsvalget etter fullendt legestudium i Bergen var også preget av slump.

Det var vanskelig å få jobb på den tiden, og i likhet med alle mine kullinger sendte jeg ut en masse søknader. Min første stilling var på Hjellestad-klinikken i Bergen, men rusmedisin var ikke tingen for meg. Etter en ny bred søknadsrunde fikk jeg napp på mikrobiologisk avdeling på Haukeland sykehus.

Hjetland fant seg til rette innen mikrobiologi med Tor Hofstad som sjef. Her ble han også introdusert for forskningsaktivitet, og publiserte fylogenetiske analyser av både meningokokker og *Streptococcus pyogenes*. I 1990 åpnet imidlertid muligheten seg i hjemfylket, og han meldte overgang til mikrobiologisk avdeling i Førde. Fra 1998 har han vært avdelingssjef, og i størsteparten av de to påfølgende tiår var han eneste overlege innen mikrobiologi i fylket.

Som ensom svale har du jo måtte bekle mange posisjoner, inkludert avdelingssjef, overlege i mikrobiologi, smittevernoverlege og forsker. Hvilken hatt passer best?



Hjetland gård med verikalt turterreng



Hjetland på gårdstunet

Jeg synes egentlig variasjonen er bra, og trives i utgangspunktet med alle rollene. Men det er nok enkelte aspekter ved leder-rollen som jeg er mindre begeistret for, spesielt kampen for å bøte på det konstante underskuddet på areal, personell og penger.

Mikrobiologi-diagnostikken har jo hatt et teknologisk paradigmeskifte de siste årene. Hvordan har det vært å skaffe ressurser for å holde tritt med denne utviklingen?

Det er jo begrenset med midler i foretaket, og det har vært utfordrende å nå frem med ønskene sine. Jeg føler blant annet vi var flere år for sent ute med molekylærdiagnostikk i Førde. Under svineinfluensaen i 2009 hadde vi ingen PCR-muligheter i Sogn og Fjordane, og måtte sende alle prøvene fra fylket til Bergen. Det var flaut.

I tillegg tar det gjerne opp til et år fra man får midler til de nye apparatene kan tas i bruk. Kravspesifikasjoner, anbudsinnhenting, klagerunder, validering og opplæring tar lang tid. Noen ganger misunner jeg handlefriheten til

de private laboratoriene.

Hvis denne teknologiske utviklingen fortsetter, hvordan ser mikrobiologiske laboratorier ut om 20 år?

Jeg tror de vil bli helautomatiserte, og den prosessen er allerede i gang. Jeg besøkte et slikt laboratorium i Danmark, og det var robotarmer som gikk i alle retninger. Og mye støy.

Litt som fabrikken i Høyanger med andre ord. Hvis vi trekker parallellen litt lengre, frykter du at faget vil bli automatisert bort, og personell sagt opp?

Nei, det vil fortsatt være behov for fagkompetanse både hos leger og andre yrkesgrupper til å vurdere hensiktsmessige analyser og betydningen av prøvesvar, og noen må jo betjene disse maskinene og prosessere prøvene. Det er fristende for økonomisk orienterte administratorer å slå sammen klinisk biokjemi og mikrobiologi i håp om effektivisering av drift. Det vil føre til en utvanning av kompetanse og på sikt smuldrer faget opp. Det har vært viktig for meg å stå opp for spesialiteten mikrobiologi for å hindre en slik utvikling.

Hjetland har ikke bare vært forkjemper for faget mikrobiologi, men også for hjemfylket sitt Sogn og Fjordane. Kanskje ikke så rart gitt at det er kjent som trivselsfylket, og kan skilte med høyest levealder i Norge de siste tiårene. Tror du førsteplassen ryker etter sammenslåingen med Hordaland?

He he. Jeg var riktignok imot sammenslåingen til Vestland, men akkurat levealder var vel ikke hovedargumentet. Frykten er at gravitasjonskreftene over tid vil flytte ressursene mot Bergen.

Hjetland understreker at han har hatt et godt samarbeid med bergensfolket, men påpeker likevel at det er behov for distriktspolitikk også innen mikrobiologi. Sentralisering av prøver eller pasienter er tidkrevende, og enkelte sykdommer kan tidsfaktoren være avgjørende. I Sogn og Fjordane vurderer de nå sågar om innføring av molekylærdiagnostikk på positive blodkulturer

ved lokalsykehusene i Nordfjordeid og Lærdal kan ha gunstig effekt på både pasient-utkomme og helseøkonomi. Hjetland poengterer dog at utlokalisering av mikrobiologisk diagnostikk kun vil være aktuelt for et fåtall analyser, og må vurderes i hvert enkelt tilfelle.

Du ble jo den første som noensinne som gjennomførte doktorgradsdisputasen i Førde. Var det en distriktspolitisk markering?

Det var nok litt for å markere både internt og eksternt at det foregår forskning lokalt. Jeg har forstått at flere hadde forsøkt dette før, men at Universitetet i Bergen tidligere hadde avslått slike ønsker. Men av en eller annen grunn sa de ja denne gangen, og det var veldig kjekt.

Til tross for fulle dager arbeidsdager har Hjetland likevel funnet tid til forskning, ofte av translasjonell karakter utgående fra praktiske problemer i hverdagen. Var det praktiske utfordringer i hverdagen som gav grobunn også for doktorgraden din?

Ja, vi fikk jo til stadighet positive Borrelia-serologier som vi skulle fortolke, men ut i fra de sparsomme kliniske opplysningene fremstod det lite sannsynlig av pasientene hadde borreliose. Da meldte spørsmålet seg om hvor mange som hadde positiv serologi i normalbefolkningen. Det hadde ingen undersøkt tidligere i regionen.

Hjetland analyserte serum fra > 1200 blodgivere, og påviste antistoffpositivitet for Borrelia hos ca. 9 %. Videre undersøkte forekomsten av kroniske subjektive helseplager i denne populasjonen og fant ingen korrelasjon med verken flåtteksponering eller positiv Borrelia-serologi. Men hvordan skal vi møte denne gruppen med subjektive helseplager som har låst seg på Borrelia-sporet?

Det er en kjempeutfordring. Våre diagnostiske tester kan være vanskelige å tolke og vi mangler en god aktivitetsmarkører. Det forskes blant annet på bruk av ulike metabolitt-profiler, kanskje det kan være en framtidig markør? Ellers er det jo interessant som et sosiologisk fenomen hvor langt fra hverandre skolemedisinen og pasientinteressegrupper står i denne saken.

Lar dette seg løse?

Jeg kan ikke se helt hvordan det skal løses på kort sikt. I et historisk perspektiv har den etiologiske syndebukken for kronisk fatigue og subjektive helseplager vært skiftende, så kanskje andre agens overtar rollen etterhvert.

Tror du Borrelia eller TBE vil utgjøre den største helseutfordringen i fremtiden?

Godt spørsmål. Vi fant ingen med antistoffer mot TBE blant blodgivere i Sogn og Fjordane for 10 år siden, men utbredelsen øker jo helt klart på Sør-Østlandet. Det hadde vært interessant å gjenta undersøkelsen blant blodgiverne nå for å monitorere utviklingen. Ellers er det jo mange andre mikrober som potensielt kan overføres fra flåtten, inkludert tularemie, babesiose og Neoehrlichia. Vi fant dessuten Anaplasma-antistoffer hos 16 %, men presisjon på testen er noe usikker.

Hva nå? Blir det et privat fullautomatisert mikrobiologi-laboratorium i Høyanger? Eller blir det golf?

Nei, jeg lever under mottoet «Bønder speler ikkje golf», sier Hjetland med en omskrivning av Herbjørn Sørebøs boktittel. Han er imidlertid en aktiv turgåer, og en titt ut kjøkkenvinduet avslører vertikalt turterreng av ypperste Vestland-klasse.

Jeg trives best over tregrensen, fortsetter han.

For å komme bort fra flåtten?

Jeg har faktisk bare fått flåttbitt en gang, og det var i år. Serologi-studien vår viste dog at forekomsten av Borrelia-smitte er størst langs kysten, og mindre innover i fjordene mot Indre Sogn. Men for sikkerhets skyld har jeg ryddet krattet rundt fjellstølen min.

Det virker i hvert fall ikke å være noen kronisk fatigue å spore hos den aktive 65-åringen som har satt Sogn og Fjordane på mikrobiologi-kartet. pest-POSTEN takker for praten og maten, før vi følger den fylkespolitiske gravitasjonskraften tilbake langs de snirklete veiene ved Sognefjorden.

– Oddvar Opegard

Fra vår forskning-1

BorrSci

Av Harald Reiso

BorrSci (Lyme borreliosis; a scientific approach to reduce diagnostic and therapeutic uncertainties), er et forskningsprosjekt på borreliose og andre flåttbårne infeksjoner. Prosjektet er finansiert av tverrregionale forskningsmidler via programmet HELSEFORSK, hvor flere helseforetak og forskningsinstitusjoner i Norge er involvert.

Det samarbeides med pasientforeningen Norsk Lyme Borreliose-Forening. Målet er å bedre kunnskap om diagnostikk, behandling og langtidsplager etter flåttbårne infeksjoner. Prosjektet startet september 2015, og er planlagt sluttført desember 2024.

I Helse Møre Romsdal arbeider stipendiat Audun Olav Dahlberg med å kartlegge forekomsten av kronisk borreliose i Norge. Høst-vinter 2019-20 ble det sendt ut 270 000 SMSer til et utvalg av den norske befolkningen. Etter det meldte 384 personer seg til å delta i prosjektet, som omhandler kroniske helseplager som de selv relaterte til flåttbitt. Hos de 384 kartlegges kliniske karakteristika, samt at blodprøver analyseres for tidligere eller pågående infeksjon med borreliabakterier og andre flåttbårne mikrober. Analyser gjøres ved Folkehelseinstituttet.

Sørlandet Sykehus, ved stipendiat Anne Marit Solheim, har hatt ansvar for å gjennomføre en behandlingsstudie på pasienter med borreliainfeksjon i nervesystemet. Studien vurderte om standard antibiotikabehandling for nevroborreliose (to uker med doksosyklin tabletter) er minst like effektivt som en lengre kur (seks uker med doksosyklin tabletter) (1). Anbefalte retningslinjer i Norge og andre europeiske land er 2- 3 ukers behandling med tablettkur, eller intravenøs behandling. De fleste blir helt friske etter behandling, men noen rapporterer restplager etter infeksjonen. Vanligst er utmattelse og følelse

av konsentrasjonsproblemer. I perioden 2015-2020 ble 121 personer med akutt nevroborreliose fra 8 sykehus i Sør Norge inkludert i studien (84 ved Sørlandet sykehus, 13 ved Molde sykehus, 9 ved Oslo Universitetssykehus, 6 ved Sykehuset i Telemark, 4 ved Haukeland Universitetssykehus, 2 ved Drammen sykehus, 2 ved Sykehuset i Vestfold og 1 ved Ålesund sykehus). Resultatene fra behandlingsstudien er nå publisert (2). Konklusjonen er at det ikke gir et bedre forløp av infeksjonen å forlenge antibiotikakuren utover det retningslinjene anbefaler.

Sørlandet Sykehus, ved nevrolog Åslaug Rudjord Lorentzen, har ansvaret for å etablere en generell biobank med tilhørende helseregister for borreliose og andre flåttbårne infeksjoner i Norge. Data-materialet samles i første omgang inn fra BorrSci, men også fra andre igangsatte og planlagte flåttprosjekter, samt fortløpende med materiale vedrørende aktuelle tilfeller av flåttbårne sykdommer som diagnostiseres ved Sørlandet sykehus.

Nye biomarkører og bedre forståelse av sykdomsmekanismer og langtidsplager etter nevroborreliose blir studert i flere delprosjekter i BorrSci, gjennom samarbeid mellom Oslo Universitetssykehus, Haukeland Universitetssjukehus og Sørlandet Sykehus. Et delprosjekt vurderer styrke av immunrespons i forhold til antistoffer mot borrelia hos personer med nevroborreliose, og analyserer cytokin- og kjemokin-profiler assosiert med immunresponsen hos de samme personene.

Resultatene blir sammenlignet med kliniske data fra behandlingsstudien nevnt over. Stipendiat er Ingerid Skarstein ved Haukeland Universitetssykehus.

Et annet delprosjekt ser på gen-profiler for ulike typer immunceller fra pasienter som blir friske etter behandling av borreliose, og fra pasienter som fortsatt har plager etter slik behandling. Målet er å avdekke om det finnes genetiske biomarkører som karakteriserer pasientgruppene. Ansvarlig er Steffan Daniël Bos ved Oslo Universitetssykehus.

I det tredje delprosjektet kartlegges kognitive funksjoner, samt strukturelle og funksjonelle endringer i hjernen hos pasienter med nevroborreliose i akutt fase og etter behandling. Det er ett doktorgradsløp i forhold til MR-undersøkelser, og ett i forhold til nevropsykologiske undersøkelser, med henholdsvis nevroradiolog Elisabeth Lindland og nevropsykolog Silje Andreassen som stipendiater ved Sørlandet Sykehus. Fire artikler med resultater fra de arbeidene er publisert (3-6).

Sørlandet Sykehus, ved Nasjonal kompetansetjeneste for flåttbårne sykdommer, leder BorrSci-prosjektet. Rådgiver Harald Reiso er prosjektleder. Kompetansetjenesteleder Randi Eikeland står for intern og ekstern kommunikasjon samt implementering av forskningsresultat i klinisk praksis.

Arbeidet i BorrSci har etablert et samarbeidsnettverk av forskere og klinikere med mål om å bedre behandling, styrke forskning, identifisere nøkkelfordringer i forskning og behandling, og drive fram nye problemstillinger for forskning på flåttbårne sykdommer. Ny kunnskap om patologi, diagnostikk og behandling skal gjøres lett tilgjengelig for befolkningen, medisinsk fagpersonell, forskere og politikere, noe en nylig publisert oversiktsartikkel er et eksempel på (7).

Omtale av BorrSci er også tilgjengelig på flattersenteret.no/forskning.

Referanser:

1. Solheim AM, Ljøstad U, Mygland Å. Six versus two weeks treatment with doxycycline in

Lyme neuroborreliosis: the protocol of a multicentre, non-inferiority, double-blinded and randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019 Jun 14;9(6):e027083. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027083. PMID: 31201188; PMCID: PMC6576128.

2. Solheim AM, Lorentzen ÅR, Dahlberg AO et al. Six versus 2 weeks treatment with doxycycline in European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blinded, randomised and placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Jul 27:jnnp-2022-329724. doi: 10.1136/jnnp-2022-329724. Epub ahead of print. PMID: 35896378.:
3. Lindland ES, Solheim AM, Andreassen S et al. Imaging in Lyme neuroborreliosis. *Insights Imaging*. 2018 Oct;9(5):833-844. doi: 10.1007/s13244-018-0646-x. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30187265; PMCID: PMC6206375.
4. Lindland ES, Solheim AM, Dareez MN et al. Enhancement of cranial nerves in Lyme neuroborreliosis: incidence and correlation with clinical symptoms and prognosis. *Neuroradiology*. 2022 May 24. doi: 10.1007/s00234-022-02957-2. Epub ahead of print. PMID: 35608630.
5. Andreassen S, Lindland EMS, Solheim AM et al. Cognitive function, fatigue and Fazekas score in patients with acute neuroborreliosis. *Ticks Tick Borne Dis*. 2021 May;12(3):101678. doi: 10.1016/j.ttbdis.2021.101678. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33529985.
6. Andreassen S, Solheim AM, Ljøstad U et al. Cognitive function in patients with neuroborreliosis: A prospective cohort study from the acute phase to 12 months post treatment. *Brain Behav*. 2022 Jun;12(6):e2608. doi: 10.1002/brb3.2608. Epub 2022 May 20. PMID: 35593485; PMCID: PMC9226812.
7. Halperin JJ, Eikeland R, Branda JA, Dersch R. Lyme neuroborreliosis: known knowns, known unknowns. *Brain*. 2022 Aug 27;145(8):2635-2647. doi: 10.1093/brain/awac206. PMID: 35848861.



Borellia i istiden

Av Ida Tvetter

Forekomsten av borreliose øker stadig, men sykdommen er langt fra ny.



Ismannen Ötzi (bildet) ble funnet Ötztal-alpene i 1991. Godt bevart hadde han ligget i isen i 5300 år. Få av våre forfedre har vært gjenstand for like grundige undersøkelser. Alt fra innholdet i magesekken (einkornhvete, hjort og steinbuk) til hull i tennene har blitt kartlagt i forsøket på å se igjennom vinduet til en fjern fortid. I 2010 ble det tatt en liten beinbiopsi fra mannens bekk. Ved metagenomiske undersøkelser, gjenfant man 60% av *Borrelia burgdorferi* sitt genom. Dermed ble Ötzi det første dokumenterte tilfellet av borreliainfeksjon hos menneske (1).

Da forskere fra Yale sekvenserte amerikanske 146 *Borrelia burgdorferi* s.s. genom, kunne de sannsynliggjøre at bakterien har vært på det Nordamerikanske kontinentet i minst 60000 år (2). Bakterien ser ut til å ha vært med oss lenge før Ötzi ble bitt av en infisert flått på sin vandring i de østlige Alpene i kobberalderen.

Hvorvidt ismannen hadde symptomer fra sin borreliainfeksjon, kan vi bare spekulere på. Over lenderygg og ledd hadde han tatoveringer. Flere har ment at disse hadde et medisinsk formål. Kanskje var de et forsøk på smertelindring? Røntgenbilder viser at Ötzi gjennom sitt 45 år lange liv med trasking i ulendt alpeterreng rakk å pådra seg slitasjeforandringer i flere ledd, men kanskje bidro ubehandlet borreliose til noe av hans leddsmerter?

Den uheldige friluftsmannen kunne ellers skilte med aterosklerose, laktoseintoleranse, *Helicobacter pylori* og piskemark.

Til slutt var det nok hverken flått, magesår eller aterosklerose som tok livet av ismannen Ötzi. En pilspiss funnet dypt inne i arteria subklavia tyder på at han led en voldsom død.

Mens ismannen igjen ligger nedfrosset ved -6°C i Syd-Tirol arkeologiske museum, fortsetter *Borrelia burgdorferi* å være en plage for menneskeheten.

1. A. Keller, A. Graefen, M. Ball et al, New insight into the Tyrolean Iceman's origins and phenotype as inferred by whole-genome sequencing. Nature Communications 2012; 3:698.
2. K. Walter, G. Capri, A. Caccone et al, Genomic insights into the ancient spread of Lyme disease across North America. Nature Ecology and Evolution 2017;1:1569-1576

(Det er) Flått i nord!

Av Dag Hvidsten

Kvar sommar vert skogflåtten, Ixodes ricinus, funnen i heile Nord-Noreg – med ein minkande gradient nord- og austover. Men kvar flåtten er stadbunden langs denne gradienten, ynskte prosjektet «Flått i nord» å finne ut.

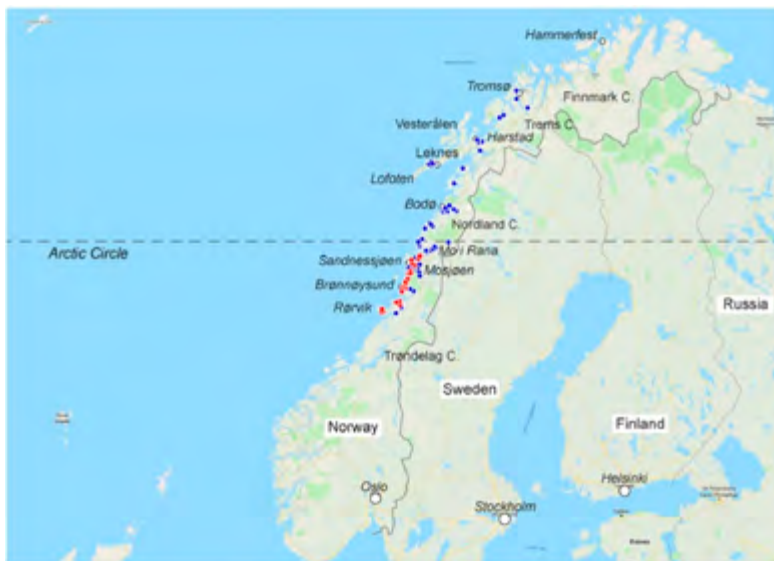
Prosjektet byrja i 2009 etter forslag frå tidlegare professor i mikrobiologi ved UiT-Noregs arktiske universitet, Bjørn-Erik Kristiansen. Samarbeidspartnarar var professor Jeremy Gray i Dublin og tidlegare insektforskar Reidar Mehl; dessutan blodgjevarar, kjæledyreigarar, veterinærar og kollegaer i blodbankar, på Telelab, NMBU i Sandnes, UiT, dei mikrobiologiske laboratoria på länssjukhuset Ryhov i Jönköping, Sykehuset i Vestfold, Universitetssykehuset Nord-Noreg (UNN) og Nordlandssykehuset.

Innsende flått frå kjæledyr gav oss ein grov peikepinn på kvar det var flått i landsdelen. Var det derimot skogflått på musene me fanga i skogen, var det eit noggrant svar på kva for flått det var i området. (Smågnagarflåtten, Ixodes

trianguliceps, var mest overalt vi plasserte bur.)

Stadbunden flått kan definerast som funn av alle tre flåttstadium i fleire år på rad på staden. Nordøyvågen (66,22°N, 12,58°E) på Dønna, 2 mil nord for Sandnessjøen, var den nordligaste staden me fann stadbunden skogflått. «Flagga» me sørover, på Tjøtta, Brønnøy og Vikna (Trøndelag), hekta òg der alle flåttstadia seg på dei kvite flanel-«flagga».

Verdas nordlegaste skogflått lever i Nord-Noreg! Korkje redaktørar eller referees kranglar på den utsegna. Dukkar det opp skogflåttar nord for «flåttgrensa», kan dei rimelegvis ha kome med nokre av dei 30—50 millionane trekkfugl som kjem til Noreg årleg.



- Raude kuler – her vart alle stadia inkl. larver av *Ixodes ricinus* funne
- Blå kuler – her vart ikkje *I. ricinus* funnen ved «flagging»
- Til saman 167 «flaggingar» på 109 ulike stader i 31 kommunar

Figur 1. “Flagging” Rørvik - Tromsø

Ein solid artikkel frå 2011 (Jore et al.), sitert nesten 200 gonger, hadde samla mange ulike data om flått og flåttsjukdomar og drog slutninga at skogflåtten var komen til Harstad (69°N).

Fuglefjellflåtten, *Ixodes uriae*, kan bite fugl og menneske og infisere dei med *Borrelia*; smågnagarflåtten gjer ikkje det. – I 2010 fekk mikrobiologilaben på UNN inn ein rar skapning til prosjektet; han såg ikkje ut som ein vanleg flått og var nær ved å hamne i avfallsdunken. Det var ein *Hyalomma marginatum* som hadde bite seg fast i låret på ein nordlending – og det heile 12 år føre nyhendet om «jaktflåtten» for over landet.

Store vanskar – også økonomiske – møtte to familiar som fekk husflått, *Rhipicephalus sanguineus*, i heimane sine. Ein familie hadde feriert med hundane i Sør-Europa; i det andre høvet vart hunden teken med frå Afrika. Husflått, også kalla brun hundeflått, kan suge blod på hundar og menneske, og når dei ikkje syg, gøymer dei seg krikar og krokhar i heimen, der dei

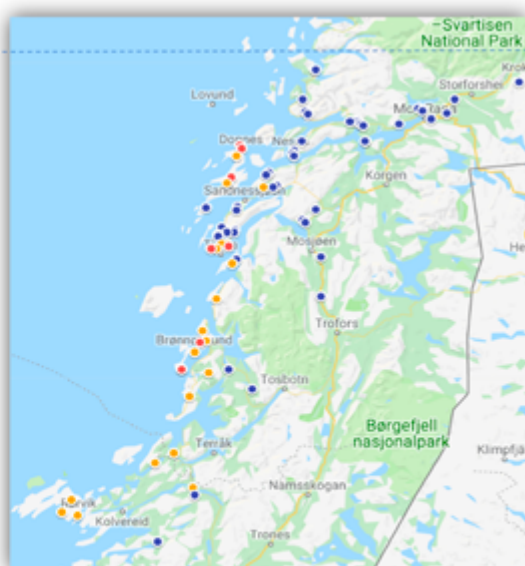
kan utviklast til det neste flåttstadiet. For den eine familien var det ei stor belastning å måtte flytta ut vinterstid av di dei skulle fryse flåttane i hel, og samstundes taka ut tekstilar og ‘gasse huset’.

«Flått i nord» og andre grupper har funne *Borrelia burgdorferi sensu lato* i 30-40% av vaksne flått i Brønnøy; og *Anaplasma phagocytophilum* i 3-4%. Det er like fullt ikkje mange med alvorleg flåttsjukdom i Nordland: frå 2018 til i dag har berre seks personar fått påvist nevroborreliose. Analysar av anti-*Borrelia* IgG i serum frå blodgjevarar i alle fylka oppdaga 0,5% (5/1048) positive serum. Motsvarande prosenttal i Vestfold og Sogn og Fjordane var høvesvis 9,25 og 9,6.

Heller ikkje flåttforskarar frå Folkehelseinstituttet fann flått ved «flagging» nord for Dønna. Men i Brønnøy og Vikna påviste dei TBE-virus i somme flått og i kumjølkk. – Heldigvis har det ikkje vore TBE-sjuka kørkje i Nordland eller nokon kystfylke nordvest for Agder.

Resultat ved «flagging» på Helgeland og nord i Trøndelag

- På sju stader (raude kuler), vart alle stadia av *Ixodes ricinus* (larver, nymfer og vaksne flått) funne i to påfølgande år eller over lengre tid
- Desse stadene kan definerast å ha stadbunden *Ixodes ricinus*



- Raude kuler – her vart alle stadia inkl. larver av *Ixodes ricinus* funne
- Oransje kuler – 1-2 stadium (ikkje larver) av *Ixodes ricinus* vart funne
- Blå kuler – her vart ikkje skogflått funnen ved «flagging»

Figur 2. Funn av *Ixodes ricinus*

Vaksine mot borrelia?

Av Gunnar Hasle

Pfizer/Valvneva starter nå med fase 3-utprøving av vaksinekandidat VLA15 (1), en rekombinant protein-subunit vaksine mot alle de viktigste Borreliaartene (Borrelia burgdorferi s.s., B. afzelii, B. garinii og B. bavariensis). Dette til forskjell fra LYMERix, som ble lansert i 1998 og trukket tilbake i 2002, og bare virket mot B. burgdorferi s.s. I fase 3- studien for VLA15 gis tre doser, 0, 2 og 5-9 mnd, og en dose ca 12 mnd etter 3. dose. Estimert fullførelsesdato er 31. desember 2024.

Borreliaaprirochetene uttrykker et overflateprotein mens de er i flått, som heter OspA (outer surface protein A). Når de kommer inn i virveldyrverten skifter de til OspC. Vaksinen virker ved at flått får i seg blod med antistoffer mot OspA, hvilket hindrer at smitten overføres. For at vaksinen skal virke må det derfor være sirkulerende antistoffer. Det er annerledes enn for de fleste andre vaksiner, hvor den immunologiske hukommelsen gjør at kroppen kan mobilisere antistoffer etter at smitten har kommet inn i kroppen. Dette betyr at vaksinen sannsynligvis må fylles på med jevne mellomrom resten av livet, for at den skal gi beskyttelse.

Da LYMERix ble lansert i 1998 var det stor optimisme, da vaksinen ga 80 % beskyttelse, og

ingen alvorlige bivirkninger. Imidlertid fant man ved fase 4-oppfølgingen at noen få pasienter fikk arthritt. Det kom erstatningssaker, som førte til at produsenten frivillig trakk vaksinen tilbake. Medvirkende var nok også at salget gikk dårlig.

Mine tanker rundt en Borreliavaksine:

Riktignok er borreliose et økende problem, men det er ikke noen særlig alvorlig sykdom og langt de fleste blir bra av en antibiotikakur. Nå vet vi ikke prisen ennå, men om produsenten skal tjene penger må dette bli en temmelig dyr vaksine. Min erfaring er at når en vaksinedose koster noe særlig mer enn 500 kr synes folk at det er dyrt, og her snakker vi om en vaksine som må gis som fire doser, og senere fylles på. Vi må regne med at det også denne gangen vil være folk som fremstår som ofre for angivelige vaksinebivirkninger, mens ingen vil kunne gi dem som er spart for en Borreliainfeksjon et ansikt.

Min forsiktige spådom er at denne vaksinen ikke kommer til å bli noen stor suksess, selv om den viser seg å være effektiv, og uten alvorlige bivirkninger.

1. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05477524>

Illustrasjon: Colourbox



Mikrobiologenes hjørne

Mindre kjente flåttbårne infeksjoner- analysetilbud på Sørlandet sykehus



Av Guro F. Jensen og Hanne Quarsten

Sørlandet sykehus (SSHF) har siden 2016 hatt et diagnostisk tilbud for molekylær påvisning av fire mindre kjente bakterier som kan overføres ved flåttbitt og forårsake sykdom hos mennesker.

Bakteriene er *Neoehrlichia mikurensis*, *Borrelia miyamotoi*, *Anaplasma phagocytophilum* og *Rickettsia helvetica*. SSHF tilbyr en analysepakken for påvisning av disse fire flåttbakteriene hvor også påvisning av *Borrelia burgdorferi sensu lato* som forårsaker Lyme borreliose inngår. Diagnostikk av Lyme borreliose vil ikke bli videre omtalt her.

Rickettsia PCR analysen påviser ikke bare *R. helvetica* som finnes i norske flått, men også de fleste human patogene arter innenfor tyfoid og flekkfeber gruppen samlet. Metoden er derfor også svært aktuell for påvisning av importerte rickettsioser, hvor undersøkelsen kan utføres i materiale som blod og hudbiopsier. Molekylære metoder er anbefalt for diagnostikk av infeksjoner forårsaket av *N. mikurensis*, *B. miyamotoi* og *A. phagocytophilum*. Ved mistanke om rickettsiose bør også antistoffundersøkelse vurderes, undersøkelsen tilbys ikke ved offentlige laboratorier i Norge.

Ved rekvirering av utvidet flåttbåren diagnostikk skal det sendes et glass med EDTA-fullblod og et med serum. PCR undersøkelsene utføres på DNA isolert fra fullblod. Serum benyttes kun ved behov for konfirmerende serologi. Spinalvæske kan være aktuelt å undersøke om pasienten har nevrologiske symptomer og hudbiopsier er aktuelt ved utslett. Kliniske opplysninger er avgjørende for vurderingen.

Generelt bør det alltid vurderes om pasienten har vært eksponert for flått før testing for mindre kjente flåttbårne infeksjoner. Infeksjoner forløper ofte asymptomatisk eller med milde symptomer som feber og andre influensalignende plager som hodepine, slapphet og muskel- og leddsmerter. Immunsvekkede er mest usatt for alvorlig sykdom, og pasienter behandlet med rituximab (anti-CD20 på B-celler) er en spesielt sårbare (1-4).

N. mikurensis, *A. phagocytophilum* og *R. helvetica* er intracellulære bakterier, og det er derfor viktig med riktig diagnose for at pasienter skal få riktig antibiotikabehandling (vanligvis doxysyklin) ved infeksjon. Det har vist seg at pasienter med neoehrlichiose (forårsaket av *N. mikurensis*) er utsatt for langvarig utmattende febersykdom og alvorlige komplikasjoner som blodpropp (1). Det er viktig å øke kunnskapen om de aktuelle flåttbårne infeksjonene blant klinikere slik at analysetilbudet på SSHF fremover kan benyttes målrettet.

Neoehrlichiose

Utbredelse av smitte i flått. *N. mikurensis* er hyppig forekommende i flått og den vanligste flåttbårne mikroben etter *Borrelia burgdorferi sensu lato* mange steder i landet. Det er vist at en stor andel (opptil 18-25%) av skogflåtten på kysten fra Agder til svenskegrensen er bærer av *N. mikurensis*, men på vestlandskysten er bakterien ennå ikke påvist (5, 6).

Sykdom hos mennesker. Det er fremdeles få akutte sykdomstilfeller (>10) påvist i Norge, siden desember 2016. Alle pasientene har enten fått fjernet milt eller er behandlet med immundempende medikamenter. Pasienter på rituximab er spesielt utsatt (1). Typiske symptomer kan være høy tilbakevendende feber og nattesvette. Det er vanlig med alvorlige tromboemboliske komplikasjoner, og en stor andel av pasientene blir først diagnostisert når komplikasjoner har oppstått (7). Hos utsatte pasientgrupper kan ofte infeksjonssymptomer feiltolkes som plager forårsaket av annen sykdom eller bivirkninger av behandling. Immunfriske kan også bli syke, men de får sjelden alvorlige vaskulære komplikasjoner. Hos immunsvekkede med feber og mistanke om flåttbåren infeksjon, erfarer SSHF at neohrlichiose er det mest sannsynlige funn og infeksjonen antas å være grovt underdiagnostisert.

Det er påvist lavgradig bærertilstand med *N. mikurensis* i blodet hos over 30 deltaker i ulike forskningsprosjekt (alt er ennå ikke publisert), både immunsupprimerte og immunfriske (8). Bæreskap er vist å kunne vedvare i mange måneder. Det er usikkert hvilken betydning

en slik bærertilstand har og om infeksjon kan aktiveres og gi akutt sykdom etter en tid.

Aktuelt prøvemateriale for PCR undersøkelser på SSHF: Blod.

Annen aktuell diagnostikk: Det er ikke etablert noen kommersielle serologiske test.

Borrelia miyamotoi-infeksjon

Utbredelse av smitte i flått. Det er påvist *B. miyamotoi* i flått fra de fleste steder i landet, men antall flått som bærer smitten er ofte kun rundt 1% (9, 10).

Sykdom hos mennesker. Vanligvis vil infeksjon med *B. miyamotoi* kun gi uspesifikke influensaliknende symptomer som feber, hodepine, muskelsmerter (11). Det er holdepunkter for at pasienter kan få 2-3 feberepisoder med dager til ukers mellomrom, som en mild tilbakefallsfeber. Alvorlig neurologisk sykdom som meningoencefalitt er påvist særlig hos immunsupprimerte, men i Sverige er det påvist et tilfelle hos en immunfrisk (2-4, 12). Ved neurologisk sykdom vil sykdomsbildet variere fra langvarige progredierende plager til akutte symptomer med feber og nakkestivhet. Vær



Illustrasjon: Colourbox

oppmerksom på pasienter som får tilbakevendende neurologiske plager etter bedring. Alle har hatt forhøyet celltall i spinalvæske. SSHF påviste i 2021 det første tilfelle av B. miyamotoi-meningitt i Norge.

Aktuelt prøvemateriale for PCR undersøkelser på SSHF: Blod og spinalvæske. Spinalvæske er foretrukket ved neurologiske symptomer. Prøver bør tas i symptomatisk fase, og ikke mellom feber-/sykdomsepisoder, da dette kan resultere i falske negative resultater.

Annen aktuell diagnostikk: Det finnes kommersielle kit for påvisning av antistoffer for tilbakefallsfeber Borrelia-gruppen (inkludert B. miyamotoi), men metoden er ikke etablert laboratorier i Skandinavia.

Anaplasrose

Utbredelse av smitte i flått. Andel flått med A. phagocytophilum ligger vanligvis på 1-6% i Norge men med sporadisk høyere prevalens på noen lokasjoner (13-15).

Sykdom hos mennesker. Det er rapportert rundt ti tilfeller med anaplasrose (forårsaket av A. phagocytophilum) i Norge gjennom de siste to tiår. I tillegg har serologiske prøvesvar vist forhøyet antistoffnivå hos en del pasienter hvor klinisk status aldri har blitt helt avklart. Ved akutt sykdom ses symptomer som feber, hodepine, muskel- og leddsmerter og slapphet (16). De fleste vil bli friske uten behandling. Eldre og immunsvekkede har høyere risiko for alvorlig sykdom. SSHF har aldri påvist anaplasrose hos en norsk pasient hverken i rutine eller prosjektmateriale og det antas at infeksjonen sjelden er årsak til alvorlig sykdom i Norge. En mulig hypotese er at påviste Anaplasma-antistoffer hos endel norske pasienter kan være forårsaket av antistoffer rette mot N. mikurensis, som er vist å kunne kryssreagere i Anaplasma-antistofftesten (17).

Aktuelt prøvemateriale for PCR undersøkelser på SSHF: Blod

Annen aktuell diagnostikk. Antistoffundersøkelse for å vurdere titerendring eller klasseskift. Undersøkelsen utføres kun av ett privat

laboratorium i Norge. Mikroskopi av blodutstryk kan utføres i akutfasen, men metoden har lav sensitivitet. Hos europeiske pasienter vil det kun ses morulae i granulocytter hos 50% av tilfellene.

Rickettsia helvetica- infeksjon

Utbredelse av smitte i flått. Forekomsten av R. helvetica i flått i Norge er lav og ligger vanligvis rundt 1% (10, 18). Det er derimot vist noe høyere (rundt 5%) forekomst av R. helvetica-infiserte flått i Østfold. R. helvetica er også mye vanligere (opptil 20%) i flått i Sverige og Danmark (13).

Sykdom hos menneske. Det er ingen rapporterte tilfeller av R. helvetica-infeksjon i Norge. En del eldre svenske studier antyder at R. helvetica kan ha vært involvert i neurologisk sykdom, men det er kommet lite ny dokumentasjon som støtter opp om dette (19-22).

Aktuelt prøvemateriale for PCR undersøkelser på SSHF: Blod og spinalvæske ved neurologiske symptomer. Ved mistanke om importert rickettsiose er det også aktuelt å undersøke biopsier fra bittsted.

Annen aktuell diagnostikk: Antistoffundersøkelse for vurdering av titerendring eller klasseskift. Undersøkelsen utføres kun av ett privat laboratorium i Norge

Finansiering

Vårt arbeid med å øke fokus på diagnostikk av mindre vanlige flåttbårne infeksjoner er støttet av EU (European Union) gjennom et Intereg North Sea Region Program 2014-2020 som en del av NorthTick prosjektet (Ref. nr: 38-2-7-19)

Referanser

1. Wenneras C. Infections with the tick-borne bacterium Candidatus Neorhlichia mikurensis. Clin Microbiol Infect. 2015;21(7):621-30.
2. Henningsson AJ, Asgeirsson H, Hammas B, Karlsson E, Parke A, Hoornstra D, et al. Two Cases of Borrelia miyamotoi Meningitis, Sweden, 2018. Emerg Infect Dis. 2019;25(10):1965-8.
3. Boden K, Lobenstein S, Hermann B, Margos G, Fingerle V. Borrelia miyamotoi-Associated

- Neuroborreliosis in Immunocompromised Person. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(9):1617-20.
4. Hovius JW, de Wever B, Sohne M, Brouwer MC, Coumou J, Wagemakers A, et al. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *Lancet.* 2013;382(9892):658.
 5. Pedersen BN, Jenkins A, Paulsen KM, Okbaldet YB, Edgar KS, Lamsal A, et al. Distribution of *Neoehrlichia mikurensis* in *Ixodes ricinus* ticks along the coast of Norway: The western seaboard is a low-prevalence region. *Zoonoses and public health.* 2020;67(2):130-7.
 6. Jenkins A, Raasok C, Pedersen BN, Jensen K, Andreassen Å, Soleng A, et al. Detection of *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* in Norway up to the northern limit of *Ixodes ricinus* distribution using a novel real time PCR test targeting the *groEL* gene. *BMC Microbiol.* 2019;19(1):199.
 7. Höper L, Skoog E, Stenson M, Grankvist A, Wass L, Olsen B, et al. Vasculitis due to *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*: a cohort study of 40 Swedish patients. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):2372-8.
 8. Quarsten H, Salte T, Lorentzen Å R, Hansen IJW, Hamre R, Forselv KJN, et al. Tick-Borne Pathogens Detected in the Blood of Immunosuppressed Norwegian Patients Living in a Tick-Endemic Area. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):2364-71.
 9. Kjelland V, Paulsen KM, Rollum R, Jenkins A, Stuen S, Soleng A, et al. Tick-borne encephalitis virus, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Borrelia miyamotoi*, *Anaplasma phagocytophilum* and *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* in *Ixodes ricinus* ticks collected from recreational islands in southern Norway. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018;9(5):1098-102.
 10. Quarsten H, Skarpaas T, Fajls L, Noraas S, Kjelland V. Tick-borne bacteria in *Ixodes ricinus* collected in southern Norway evaluated by a commercial kit and established real-time PCR protocols. *Ticks Tick Borne Dis.* 2015;6(4):538-44.
 11. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, Maleev VV, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1816-23.
 12. Gugliotta JL, Goethert HK, Berardi VP, Telford SR, 3rd. Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an immunocompromised patient. *N Engl J Med.* 2013;368(3):240-5.
 13. Kjær LJ, Klitgaard K, Soleng A, Edgar KS, Lindstedt HEH, Paulsen KM, et al. Spatial patterns of pathogen prevalence in questing *Ixodes ricinus* nymphs in southern Scandinavia, 2016. *Sci Rep.* 2020;10(1):19376.
 14. Tveten AK. Prevalence and Diversity among *Anaplasma phagocytophilum* Strains Originating from *Ixodes ricinus* Ticks from Northwest Norway. *J Pathog.* 2014;2014:824897.
 15. Rosef O, Paulauskas A, Radzijeuskaja J. Prevalence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Anaplasma phagocytophilum* in questing *Ixodes ricinus* ticks in relation to the density of wild cervids. *Acta Vet Scand.* 2009;51(1):47.
 16. Stuen S, Granquist EG, Silaghi C. *Anaplasma phagocytophilum*--a widespread multi-host pathogen with highly adaptive strategies. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2013;3:31.
 17. Wass L, Grankvist A, Mattsson M, Gustafsson H, Krogfelt K, Olsen B, et al. Serological reactivity to *Anaplasma phagocytophilum* in neoehrlichiosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(9):1673-8.
 18. Hvidsten D, Frafjord K, Gray JS, Henningsson AJ, Jenkins A, Kristiansen BE, et al. The distribution limit of the common tick, *Ixodes ricinus*, and some associated pathogens in north-western Europe. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020;11(4):101388.
 19. Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. *Lancet.* 1999;354(9185):1169-73.
 20. Nilsson K, Elfving K, Pahlson C. *Rickettsia helvetica* in patient with meningitis, Sweden, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(3):490-2.
 21. Nilsson K. Septicaemia with *Rickettsia helvetica* in a patient with acute febrile illness, rash and myasthenia. *J Infect.* 2009;58(1):79-82.
 22. Nilsson K, Wallmenius K, Pahlson C. Coinfection with *Rickettsia helvetica* and Herpes Simplex Virus 2 in a Young Woman with Meningoencephalitis. Case reports in infectious diseases. 2011;2011:469194.

Promixin

(kolistimetatnatrium)
inhalasjon

Din sikkerhet i kampen mot
gramnegative bakterier



Indikasjoner: Behandling av voksne og barn med kroniske lungeinfeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* hos pasienter med cystisk fibrose.

Dosering: Bør administreres under tilsyn av lege med relevant erfaring i bruk av legemidlet. Dosen kan justeres avhengig av alvorlighetsgraden av tilstanden og klinisk respons. Voksne, ungdom og barn ≥ 2 år: Anbefalt doseområde: 1-2 mill. IE 2 eller 3 ganger daglig (maks. 6 mill. IE/døgn). Barn < 2 år: Anbefalt doseområde: 0,5-1 mill. IE 2 ganger daglig (maks. 2 mill. IE/døgn). **Spesielle pasientgrupper:** Forsiktighet bør utvises ved nedsatt nyrefunksjon. **Tilberedning/Håndtering:**

Se pakningsvedlegg. **Administrering:** Inhaleres vha. nebulisator. Pasienten må informeres om riktig bruk av nebulisatoren. **Kontraindikasjoner:** Kjent overfølsomhet for kolistimetatnatrium eller andre polymyxiner. Kolistimetatnatrium reduserer mengden av acetylkolin som frisettes fra den presynaptiske nevro-muskulære koblingen, og skal derfor ikke brukes ved myasthenia gravis

Bivirkninger: Vanligst (ca. 10%) er hoste og bronkospasme (kjennetegnet ved tilsnøring i brystet som kan påvises ved et fall i FEV1). Svært vanlige ($\geq 1/10$): **Luftveier:** Bronkokonstriksjon eller bronkospasme, hoste, tilsnøring i brystet. Les preparatomtalen nøye før bruk. Ref. Promixin inhalasjon SPC 09/2019.

Zambon Sweden. Tel. +46 (0)10 33 50 800. E-mail: contact@zambongroup.com

Promixin (kolistimetatnatrium)

Antibiotikum. ATC-nr.: J01X B01. Uteveringsgruppe C. Reseptbelagt legemiddel.

PULVER TIL INHALASJONSVÆSKE TIL NEBULISATOR, oppløsning.

Indikasjoner: Behandling av voksne og barn med kroniske lungeinfeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* hos pasienter med cystisk fibrose. Offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler bør følges. **Dosering:** Bør administreres under tilsyn av lege med relevant erfaring i bruk av legemidlet. Dosen kan justeres avhengig av alvorlighetsgraden av tilstanden og klinisk respons. **Voksne, ungdom og barn ≥ 2 år:** Anbefalt doseområde: 1-2 mill. IE 2 eller 3 ganger daglig (maks. 6 mill. IE/døgn). **Barn < 2 år:** Anbefalt doseområde: 0,5-1 mill. IE 2 ganger daglig (maks. 2 mill. IE/døgn). **Spesielle pasientgrupper:** Forsiktighet bør utvises ved nedsatt nyrefunksjon. **Tilberedning/Håndtering:** Se pakningsvedlegg. **Administrering:** Inhaleres vha. nebulisator. Pasienten må informeres om riktig bruk av nebulisatoren. **Kontraindikasjoner:** Kjent overfølsomhet for kolistimetatnatrium eller andre polymyksiner. Kolistimetatnatrium reduserer mengden av acetylkolin som frisettes fra den presynaptiske nevro-muskulære koblingen, og skal derfor ikke brukes ved myasthenia gravis. **Forsiktighetsregler:** Nebulisering av kolistimetatnatrium kan utløse hoste eller bronkospasme. 1. dose bør gis under medisinsk tilsyn. Premedisinering med en bronkodilatator anbefales og bør være rutine, spesielt hvis dette utgjør en del av pasientens behandling. FEV1 bør vurderes før og etter dosering. Ved holdepunkter for kolistimetatnatriumindusert bronkial hyperreaktivitet hos en pasient som ikke får premedisinering med bronkodilatator, bør testen gjentas ved en separat anledning med bruk av en bronkodilatator. Holdepunkter for bronkial hyperreaktivitet i nærvær av en bronkodilatator kan indikere en allergisk respons, og kolistimetatnatrium bør seponeres. Bronkospasme bør behandles ut fra medisinsk behov. Bronkial hyperreaktivitet som respons på kolistimetatnatrium kan utvikles ved langtidsbruk, og det anbefales at FEV1 vurderes ved regelmessige legebesøk før og etter behandling. Nedsatt nyrefunksjon er rapportert, vanligvis etter bruk av høyere i.v. eller i.m. doser enn anbefalt hos pasienter med normal nyrefunksjon, ved manglende reduksjon av i.v. eller i.m. doser hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller ved samtidig bruk av andre nyretoksiske legemidler. Effekten er vanligvis reversibel ved behandlingsseponering. Høye serumkonsentrasjoner av kolistimetatnatrium etter i.v. eller i.m. administrering kan være forbundet med overdosering eller manglende dosereduksjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og kan medføre nevrotoksisitet. Samtidig bruk av ikke-depolariserende muskelrelaksantia eller antibiotika med tilsvarende nevrotoksiske effekter kan også medføre nevrotoksisitet. Dosereduksjon av kolistimetatnatrium kan lindre symptomer. Rapporterte nevrotoksiske effekter omfatter vertigo, forbigående ansiktsparestesi, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, forvirring, psykose og apné. Brukes med ekstrem forsiktighet ved porfyri. Ervervet kolistimetatnatriumresistens hos *Pseudomonas aeruginosa* i slimhinne er rapportert ved klinisk bruk. Følsomhetstesting bør foretas hvis en pasient får en forverring, og ved regelmessige legebesøk hos pasienter som får langtidsbehandling. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse på felleskatalogen.no. **Graviditet og amming:** Det er holdepunkter for at kolistimetatnatrium passerer placenta, og følgelig er det fare for fostertoksisitet. Bør kun gis under graviditet hvis nytten oppveier en mulig risiko. Utskilles i morsmelk. Amming er derfor ikke anbefalt under behandling. **Bivirkninger:** Vanligst (ca. 10%) er hoste og bronkospasme (kjennetegnet ved tilsnøring i brystet som kan påvises ved et fall i FEV1). Svært vanlige ($\geq 1/10$): **Luftveier:** Bronkokonstriksjon eller bronkospasme, hoste, tilsnøring i brystet.

Oppbevaring og holdbarhet: Etter rekonstituering: Brukes omgående. Hvis dette ikke er mulig bør oppløsningen oppbevares i maks. 24 timer i kjøleskap (2-8°C). **Utleveringsbestemmelser:** Skal kun utleveres til bruk på menneske. **Pakninger og priser (pr. 05.02.2021):** 30 stk.1 (hettegl.) 3290,10 kr. **Byttegruppe:** Ja, se byttegruppe 001877 på felleskatalogen.no.

Blå resept: Ja.

Refusjon: 1J01X B01_1 Kolistin – Promixin inhalasjon

Basert på SPC godkjent av SLV 16.09.2019

Doktorgrad

Antibiotikabruk hos nyfødte
og uønskede effekter

Anlaug Vatne

disputerte for ph.d-graden

den 30. september 2022 ved
Universitetet i Bergen



Avhandlingens tittel: "Sepsis and antibiotic exposure in the neonatal period"

Hovedveileder: professor II Siren Rettedal

Antibiotika er livreddende hos nyfødte som har alvorlig infeksjon etter fødselen. Det er vanskelig å identifisere de barna som trenger effektiv antibiotikabehandling, og inntil nylig har en derfor hatt lav terskel for å starte antibiotika for sikkerhets skyld. Imidlertid har nyere forskning pekt på mulige uønskede effekter ved å gi antibiotika til nyfødte som ikke har infeksjon.



Illustrasjon: Colourbox

Vatne fant at forekomsten av alvorlige infeksjoner hos nyfødte er lav, selv om alvorlige infeksjoner er over 20 ganger vanligere hos ekstremt premature enn terminbarn. En stor del av premature får antibiotika selv om de ikke har infeksjon, og Vatne fant at det er sammenheng mellom antibiotika og alvorlig sykdom eller død hos disse barna. Hun viste at ved å innføre timesobservasjoner med systematiske kliniske observasjoner av terminbarn med risiko for infeksjon, kunne en starte behandling tidligere hos de som hadde infeksjon, og samtidig mer enn halvere bruk av antibiotika hos de som ikke hadde infeksjon.

Prosjektet er utført ved store populasjonsbaserte studier av nyfødte barn født i Norge og ved Stavanger universitetssjukehus (SUS). Forekomst av alvorlig infeksjon og bakteriene som forårsaker dette, ble kartlagt ved gjennomgang av barn født ved SUS gjennom 23 år, mens nasjonale data over 10 år fra Norsk nyfødtkvalitetsregister ble analysert for å finne sammenhengen mellom antibiotika hos premature og uønskede effekter. Over 17 000 barn ved nyfødttintensiv avdeling ved SUS ble inkludert i intervensjonsstudien der timesobservasjoner ble utviklet og implementert.

Avhandlingen er tidsrelevant og tilfører ny kunnskap som støtter restriktiv bruk av antibiotika. Antibiotika er imidlertid livsnødvendig for nyfødte barn med infeksjon, og smalspektret antibiotika er fortsatt virksomt og anbefalt. Kliniske verktøy for å identifisere nyfødte med infeksjon for effektiv behandling, og samtidig redusert bruk av antibiotika til barn uten infeksjon kan komme til direkte klinisk nytte i behandlingen av nyfødte.

Doktorgrad

Antibiotikaresistens hos nye hivpositive i Tanzania

Joel Manyahi

disputerte for ph.d-graden den 26. august 2022 ved Universitetet i Bergen



Avhandlingens tittel: "Molecular characterization of antibiotic resistant bacteria in newly HIV diagnosed adults in a community setting in Tanzania. Implications for infection prevention and control in HIV".

Mennesker som lever med HIV-infeksjon har økt risiko for mange typer infeksjoner, og om de er bærere av antibiotikaresistente bakterier kan disse gi infeksjoner som er vanskelige å behandle. Manyahi har studert bærerskap av antibiotikaresistente bakterier hos 595 personer som nylig hadde fått påvist HIV i Dar es Salaam, Tanzania. En tredjedel av deltagerne var bærere



av tarmbakterier med ESBL-resistens og samtidig resistens mot en rekke andre midler. Disse bakteriene kan gi livstruende infeksjoner og er svært vanskelig å behandle, ettersom de er motstandsdyktige mot mange ulike antibiotika. Nylig antibiotikabruk og dårlig immunforsvar (lavt CD4 tall) var risikofaktorer for bærerskap med disse bakteriene.

En av deltagerne hadde en E. coli-bakterie resistent mot nesten alle antibiotika som finnes, med NDM5-metallobetalaktamase. Infeksjoner med denne bakterien er nærmest umulig å kurere i Tanzania uten tilgang til sisteskansereservemedisiner. Det er særlig urovekkende at resistensgenene sitter på plasmider som gjør at resistensen lett kan spre seg til andre bakterier.

Pneumokokker er en vanlig årsak til lungebetennelse og farlige infeksjoner som hjernehinnebetennelse og blodforgiftning (sepsis). Manyahi fant at 74% av pneumokokker fra nesen til personer med HIV i Tanzania hadde redusert følsomhet for penicillin, det viktigste antibiotikumet mot lungebetennelse. Videre hadde fire prosent av de HIV-positive studiedeltakere var bærere av meticillin-resistente gule stafylokokker (MRSA).

Årsaken til at så mange deltagere hadde antibiotikaresistente bakterier i tarm og nese kan være at personer som lever med HIV har redusert immunforsvar, at de bruker mer antibiotika enn andre og at de oftere er i kontakt med helsevesenet der de kan smittes med resistente bakterier. Funnene minner om hvor viktig det er med tiltak for å begrense spredningen av antibiotikaresistente bakterier, særlig hos sårbare grupper som personer som lever med HIV.

NYHET

Prevenar 13[®]
konjugert pneumokokk polysakkaridvaksine (13-valent, adsorbert)

APEXXNAR ER DEN ENESTE KONJUGERTE PNEUMOKOKKVAKSINEN SOM DEKKER 20 SEROTYPER



APEXXNAR[™]
Vaksine mot pneumokokkinfeksjon
(20-valent, polysakkarid, konjugert, adsorbert)

APEXXNAR INDUSERER IMMUNOLOGISK HUKOMMELSE OG BIDRAR
TIL Å BESKYTTE MOT NOEN AV DE MEST UTBREDTE SEROTYPENE
SOM ER ASSOSIERT MED PNEUMOKOKKSYKDOM¹

Bygger på klinisk erfaring med Prevenar 13 hos voksne og hjelper med å
forhindre både pneumokokk pneumoni og invasiv pneumokokksykdom¹

 Pfizer

Lær mer

(Scanne med mobil kamera
og klikk på lenken.)



INDIKASJON: Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom og pneumoni
forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* hos personer fra 18 år og eldre.

Referanse: 1. APEXXNAR SPC, 14.02.2022

INJEKSJONSVÆSKE, suspensjon i ferdigfylt sprøyte: 1 dose (0,5 ml) inneh.: Pneumokokkpolysakkarid serotype 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F 2,2 µg (av hver) og serotype 6B 4,4 µg, konjugert til CRM197 bærerprotein (ca. 51 µg), adsorbent på aluminiumfosfat (0,125 mg aluminium), natriumklorid, ravsyre, polysorbat 80, vann til injeksjonsvesker.

Indikasjoner: Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom og pneumoni forårsaket av Streptococcus pneumoniae hos voksne ≥18 år. Skal brukes i samsvar med offentlige anbefalinger.

Dosering: Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. **Voksne ≥18 år:** 1 dose (0,5 ml). Behov for revaksinerings med påfølgende dose er ikke fastslått. Ingen data på seksuell vaksinerings med andre pneumokokkvaksiner. Basert på data fra Prevenar 13 (pneumokokkvaksine med 13 polysakkaridkonjugater som også finnes i Apexxnar), skal Apexxnar gis først hvis bruk av 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine anses hensiktsmessig. **Spesielle pasientgrupper:** Barn og ungdom <18 år: Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen data. Underliggende tilstander: Ingen data. Begrenset erfaring med Prevenar 13 hos voksne med økt risiko for pneumokokkinfeksjon pga. immunkompromittering eller benmargstransplantasjon. Basert på disse dataene er følgende doseringsanbefalinger gitt for Prevenar 13: Ved økt risiko for pneumokokkinfeksjon (som sigdcellesykdom eller hiv-infeksjon), inkl. hos personer som tidligere er vaksinert med 1 eller flere doser 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine, anbefales minst 1 dose. Ved hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) består anbefalt immuniseringsserie av 4 doser. Primærserie består av 3 doser, der 1. dose gis 3-6 måneder etter HSCT og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. Boosterdose (4. dose) anbefales 6 måneder etter 3. dose.

Tilberedning/Håndtering: Se pakningsvedlegget. Skal ikke blandes med andre vaksiner/legemidler i samme sprøyte. Under lagring kan det sees et hvitt bunntfall og en klar supernatant. Ferdigfylt sprøyte ristes kraftig inntil innholdet er en homogen, hvit suspensjon. Vaksinen skal ikke brukes hvis den ikke kan oppslemmes (resuspenderes). Insiperes visuelt før bruk. Skal ikke brukes ved faste partikler/misfarging.

Administrering: Til i.m. bruk, fortrinnsvis i deltamuskelen. Ev. s.c. bruk ved trombocytopeni/koagulasjonsforstyrrelser, se Forsiktighetsregler. Skal ikke gis intravaskulært. Skal ikke injiseres i/nær nerver og blodkar.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene eller difteritokoid.

Graviditet, amming og fertilitet: Ingen data. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mhp. reproduksjonstoksicitet. Bruk under graviditet skal kun vurderes hvis potensiell nytte oppveier potensiell risiko for mor og foster. **Amming:** Overgang i morsmelk er ukjent. **Fertilitet:** Ingen humane data. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på hunddyrs fertilitet.

Bivirkninger:

Gastrointestinale

Mindre vanlige Diaré, kvalme, oppkast

Generelle

Svært vanlige Fatigue, smerte/ømhøet på vaksinasjonsstedet
 Vanlige Erytem på vaksinasjonsstedet, feber, indurasjon/hevelse på vaksinasjonsstedet
 Mindre vanlige Frysninger, kløe på vaksinasjonsstedet, lymfadenopati, urtikaria på vaksinasjonsstedet
 Ukjent frekvens Begrenset armbevegelighet, dermatitt på vaksinasjonsstedet¹

Hud

Mindre vanlige Angioødem, utslett
 Ukjent frekvens Erythema multiforme¹

Immunsystemet

Mindre vanlige Overfølsomhetsreaksjon²
 Ukjent frekvens Anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon (inkl. sjokk)¹

Muskel-skjelettsystemet

Svært vanlige Artralgi, myalgi

Nevrologiske

Svært vanlige Hodepine

Stoffskifte/ernæring

Ukjent frekvens Redusert appetitt

¹ Sett for Prevenar 13. Kan også oppstå med Apexxnar.

² Inkl. ansiktsødem, bronkospasme og dyspné. Egenskaper og miljø

Klassifisering: 20-valent, konjugert vaksine som inneholder kapsulære pneumokokkpolysakkarider fra Streptococcus pneumoniae.

Virkningsmekanisme: Induserer antistoffproduksjon i serum og immunologisk hukommelse mot serotypene i vaksinen. T-celle-avhengig respons gir forsterket antistoffrespons og generering av B-hukommelsesceller, som muliggjør en anamnestic respons på ny eksponering for bakterien.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal oppbevares horisontalt for å redusere oppslemmingstiden. Skal ikke fryses. Vaksinen skal kastes hvis den har vært frosset. Bør av mikrobiologiske hensyn brukes straks den er tatt ut av kjøleskap. Stabilitetsdata indikerer stabilitet ved 8-25°C i 96 timer, og ved 0-2°C i 72 timer.

Pakninger, priser og refusjon:

Apexxnar, INJEKSJONSVÆSKE, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

Styrke	Pakning Varenr.	Refusjon ¹	Pris (kr) ²	R.gr. ³
0,5 ml (ferdigfylt sprøyte)-	182303		997,20	- C

¹Blåresept (T) gjelder forhåndsgodkjent refusjon. For informasjon om individuell stønad, se HELFO.

For H-resept, se Helsedirektoratet

²Angitt pris er maksimal utsalgspris fra apotek. Pakninger som selges uten resept er angitt med stjerner *

Det er fri pristilsettelse for pakninger som selges uten resept, og maksimal utsalgspris kan derfor ikke angis.

³Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 14.02.2022

Sist endret: 09.03.2022

Sikkerhetsinformasjon Prevenar:

Indikasjon: Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom og pneumoni forårsaket av Streptococcus pneumoniae hos voksne ≥18 år og hos eldre. Bruk av preparatet bør baseres på offisielle anbefalinger. **Kontraindikasjon:** Vaksinasjon skal utsettes ved akutt, alvorlig febersykdom. Mindre infeksjoner som forkjølelser skal imidlertid ikke gjøre det nødvendig å utsette vaksinasjonen. Kontraindisert ved overfølsomhet for virkestoffene eller difteritokoid. **Forsiktighetsregler:** Egnert medisinsk behandling og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle sjeldne anafylaktiske reaksjoner oppstår etter injeksjon. Prevenar 13 gir ikke 100 % beskyttelse mot serotypen i vaksinen og beskytter heller ikke mot andre serotyper. Personer med svekket immunrespons kan ha redusert antistoffrespons på aktiv immunisering.

Interaksjoner: Prevenar 13 kan gis samtidig med sesongens kvadrivalente, inaktiverede influensavaksine (QIV). **Bivirkninger:** De vanligste bivirkninger hos voksne ≥ 18 år er diaré, oppkast, utslett, artralgi, myalgi, hodepine, nedsatt appetitt, feber, frysninger, fatigue, erytem-, indurasjon/opphevning-, smerte/ømhøet på injeksjonsstedet, nedsatt bevegelighet av armen. **Pris:** 698,20 kr. Administrasjonsform: Ferdigfylt sprøyte u/kanyle.

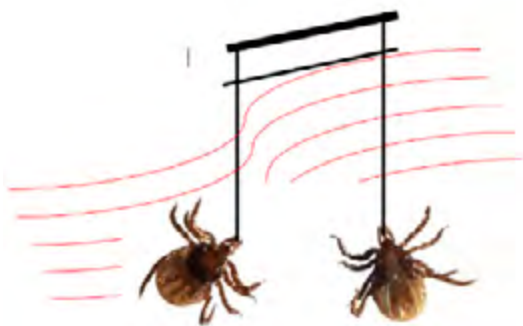


Fra vår forskning-2

NOTES-studien

Av Hilde Skudal

Studien NOTES er et samarbeidsprosjekt mellom sykehuset i Vestfold (SiV), Sørlandet (SS) Telemark (ST), og Oslo universitetssykehus (OUS). Vi har samarbeidspartner ved Folkehelseinstituttet og i tillegg internasjonalt i Europa. Heldigvis er prosjektet også forankret i Flåttsenteret.



I studien samler vi data fra pasienter som har vært innlagt med skogflåttencefalitt/Tick-borne encephalitis (TBE) i endemisk området ved SiV, SS og ST og som er smittet av infisert flått i Norge. TBE-viruset forårsaker ulik grad av sykdom; fra asymptomatisk og mild sommerinfluensa til alvorlig sykdom hvor sentralnervesystemet rammes. Det er naturlig nok den siste gruppen av pasienter vi møter i sykehusene.

Det finnes tre subtyper av viruset med ulik geografisk utbredelse og alvorlighetsgrad. I Norge forekommer den europeiske subtypen som smitter via skogflåtten (*Ixodes ricinus*). Mortaliteten til denne varianten er i Vest-Europa < 1 %, men til tross for relativt lav mortalitet kan sykdommen utgjøre et betydelig helseproblem både ved akutfasen og i form av sekveler for pasientene som rammes. Overvåking fra European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) viser at sykdomsforekomsten

de senere årene har økt i flere europeiske land. Rapport fra meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) i Norge, viser at antall årlige meldte tilfeller frem til 2017 har vært ca. 10. Etter 2018 har forekomsten gradvis økt, og i 2021 var antall rapporterte tilfeller 72. Pasientene er smittet i Agder, Vestfold og Telemark. To tilfeller er i tillegg registrert i Viken i 2021.

En norsk kohort er ikke tidligere beskrevet. I NOTES er målet å beskrive sykdomsforløpet til pasientene i Norge. Vi har samlet data dels retrospektivt og prospektivt fra 2018 og avslutter inklusjon av pasienter ved utgangen av 2022. Hittil er om lag 150 pasienter inkludert i studien, og av disse følger vi ca. 80 pasienter prospektivt i ett år etter innleggelsen for TBE.

I oppfølgingen kartlegger vi forekomst og risiko for restplager. Pasientene undersøkes med systematisk anamneseopptak og nevrologisk undersøkelse. I tillegg svarer de på spørreskjemaer som måler pasientrapporterte utfallsmål (Patient Reported Outcome Measure/PROM).

Resultatene blir sammenlignet med en kontrollgruppe. Biologisk materiale samles i biobank fra blod og spinalvæske fra innleggelsen og ved kontroll etter 3 og 12 måneder. Vi ønsker å kartlegge mulig immunologiske biomarkører som prediktorer for alvorlighetsgrad i akutfase og restplager etter ett år.

Studien er finansiert og ledes fra sykehuset Telemark.



Utlysning reisestipend metode/samarbeid – ReSpiraNet (2 stipend a NOK 50.000, fortrinnsvis stipendiat/postdoc)

Forskningsnettverket ReSpiraNet «Respiratory tract infections in Norway- improving diagnosis, antimicrobial treatment and management” ønsker å fremme samarbeid mellom forskere med fagområde luftveisinfeksjoner. Ønsker du å lære en metode eller utvikle et konkret samarbeid, kan du søke om støtte til å besøke en annen forskningsgruppe. Dokumenterte kostnader til reise og opphold dekkes, inntil 50.000 kr. Ved mange relevante søkere kan flere enn det annonserte antall få tilslag. Det er ønskelig at oppholdet skal bidra til et prosjekt med mål om akademisk publikasjon.

Søknad skal inneholde: beskrivelse av metode som ønskes lært/brukt eller samarbeidet som ønskes utviklet, kort beskrivelse av de to forskergruppene, akademisk CV (totalt maksimalt 5 sider)

Søknadsfrist: 02.01.23 kl 16.00 (Midlene må være brukt innen 31.12.2023)

Søknad sendes til: Siri Tandberg Knoop siri.tandberg.knoop@helse-bergen.no eller Karl Erik Müller (kamull@vestreviken.no)

Utlysning stipend til kvalitetsarbeid– ReSpiraNet (2 stipend inntil 150.000 kr hver)

Forskningsnettverket ReSpiraNet «Respiratory tract infections in Norway- improving diagnosis, antimicrobial treatment and management” ønsker å fremme kvalitetsfremmende arbeid innenfor diagnostikk og behandling av luftveisinfeksjoner. Arbeidet skal munne ut i en rapport eller vitenskapelig publikasjon. Det er spesielt ønskelig at arbeidet det søkes om støtte til involverer flere avdelinger, klinikker eller foretak.

Søknadsfrist: 02.01.23 kl 16.00 (Midlene må være brukt innen 31.12.2023)

Søknad skal inneholde: beskrivelse av bakgrunn for det kvalitetsfremmende arbeidet, gjennomføringsplan, budsjett, akademisk CV av hovedsøker (totalt maksimalt 10 sider)

Søknad sendes til: Siri Tandberg Knoop siri.tandberg.knoop@helse-bergen.no eller Karl Erik Müller (kamull@vestreviken.no)

Dovato er indisert for behandling av hiv-infeksjon hos voksne og ungdom >12 år med vekt ≥ 40 kg, med ingen kjent eller mistenkt resistens mot integrasehemmerklassen eller lamivudin.



Hiv-behandling med kun 2 virkestoff¹



3-års data på behandlingsnaive og behandlingserfarne pasienter viser vedvarende virussuppresjon og høy barriere mot resistens^{*2-4}



Dovato er anbefalt som førstelinje-behandling i norske retningslinjer¹

Forutsetninger: HBsAg negativ, ingen primær resistens mot virkestoffene, antatt god etterlevelse, bruk av prevensjon hvis kvinne i fertil alder.¹

Kan brukes i "test-and-treat" situasjoner.¹

***GEMINI-1 og GEMINI-2** er identiske fase III, randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppe, multisenter, non-inferiority studier. Effekt og sikkerhet av DTG 50 mg + 3TC 300 mg én gang daglig ble sammenlignet med DTG 50 mg + TDF/FTC 300 mg/200 mg hos behandlingsnaive, HBV-negative voksne hiv-pasienter med virusmengde $\leq 500\,000$ kopier/ml. Non-inferiority vist i andel med hiv-1 RNA <50 kopier/ml ved uke 48 (primært endepunkt): 91 % (655/716) i DTG + 3TC gruppen og 93 % (669/717) i DTG + TDF/FTC gruppen (behandlingsforskjell -1,7 %, 95 % KI: -4,4; 1,1), ved uke 144: 82 % (n=716) DTG + 3TC vs. 84 % (n=717) DTG + TDF/FTC (behandlingsforskjell -1,8 %, 95 % KI: -5,8; 2,1).²

***TANGO** er en fase III, randomisert, åpen, multisenter, parallellgruppe, non-inferiority studie. Effekt og sikkerhet evaluert ved bytte fra et 3- eller 4-komponent TAF-basert regime til Dovato (DTG 50 mg + 3TC 300 mg) én gang daglig hos behandlingserfarne, HBV-negative voksne hiv-pasienter med hiv-1 RNA <50 kopier/ml i >6 måneder. Deltagerne hadde initialt et stabilt TAF-basert regime (TAF/FTC + PI eller INI eller NNRTI) uten bevis på resistens mot NRTI- eller INSTI-klassen. Non-inferiority vist i andel med hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml ved uke 48 (primært endepunkt): 0,3 % (1/369) på Dovato vs. 0,5 % (2/372) på et TAF-basert regime (behandlingsforskjell -0,3 %, 95 % KI: -1,2; 0,7), ved uke 144: 0,3% (1/369) v.s 1,3 % (5/372) (behandlingsforskjell -1,1, 95 % KI, -2,4; 0,2).³

Referanser: **1.** Norsk Forening for Infeksjonsmedisin, Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2022 (www.legeforeningen.no/contentassets/9c25406fe07149f193c5a62473c4ebf9/hivretningslinjer2022.pdf sett 08.02.2022). **2.** Cahn P, et al. AIDS. 2022;36(1):39-48. **3.** Osiyemi O, et al. Clin Infect Dis. 2022 Jan 25:ciac036. doi: 10.1093/cid/ciac036. Epub ahead of print. **4.** LIS-anbefalinger for ARV behandling av hiv for perioden 01.12.2019- 30.11.2022. (www.sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/HIV/HIV.pdf sett 08.02.2022).

Dovato kan forskrives i tråd med gjeldende anbudsanbefaling.

Se LIS avtaledokument for perioden
01.12.2019 – 30.11.2022⁴

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

- Kontraindisert ved samtidig bruk av legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrat for OCT2 inkl., men ikke begrenset til, fampridin (også kjent som dalfampridin).
- Overfølsomhetsreaksjoner som hudutslett, konstitusjonelle funn og noen ganger organ dysfunksjon, inkl. alvorlige leverreaksjoner, er rapportert. Seponeres umiddelbart ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon.
- Sikkerhet og effekt mht. Dovato og graviditet er ikke studert. Det er sett en liten økning av nevrالرørdefekter ved eksponering for dolutegravir ved unnfangelsestidspunkt, sammenlignet med behandling uten dolutegravir.

**Les preparatomtalen før forskrivning.
Ved uønskede medisinske hendelser,
kontakt GSK på telefon 22 70 20 00.**

Reseptgruppe: C

Pakning og maksimalpris: 30 tabletter (dolutegravir 50mg/lamivudin 300 mg): 10 885,90 kr.

Refusjon: H-resept. *Refusjonsberettiget bruk:* Der det er utarbeidet nasjonale handlingsprogrammer/nasjonale faglige retningslinjer og/eller anbefalinger fra RHF/LIS spesialistgruppe skal rekvirering gjøres i tråd med disse. Dovato inngår i LIS 1915 HIV-anbefalinger. *Vilkår:* (216) Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist.

gskpro.no/dovato



Trademarks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.
©2022 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.
PM-NO-DLL-ADVT-220001 August 2022



DIKTSPALTEN

Amelia J. Burr
(1878 – 1968)



Helge Rode
(1870-1937)



En hyllest til livet

Den amerikanske lyriker og romanforfatter Amelia J. Burr (født i New York City) utga flere diktsamlinger, den første 1913. Hun tjenestegjorde i Røde Kors under første verdenskrig. Derefter førte en utstrakt reisevirksomhet henne vidt omkring, spesielt til asiatiske land.

Norgesvennen Helge Rode var dansk dikter og kritiker. Morens andre ekteskap (med nordmannen Erik Vullum) førte til at Rode tilbragte sine ungdomsår i Norge.

Hans mest kjente dikt ble tonesatt, og mange befinner seg i den danske Højskolesangbogen. Den norske komponisten Sigurd Lie skrev melodien til hans dikt: «Der er ingenting i verden så stille som sne», en sang som er velkjent for oss.

I tillegg til sin poesi var han en betydelig bidragsgiver i Politiken, Berlingske Tidene og i illustreret Tidende.

– Bent von der Lippe

A Song of Living (Amelia Josephine Burr)

Because I have loved life, I shall have no sorrow to die.
I have sent up my gladness on wings, to be lost in the
blue of the sky.

I have run and leaped with the rain, I have taken the
wind to my breast.

My cheek like a drowsy child to the face of the earth I
have pressed.

Because I have loved life, I shall have no sorrow to die.

I have kissed young Love on the lips, I have heard his
song to the end.

I have struck my hand like a seal in the loyal hand of
a friend .

I have known the peace of heaven, the comfort of
work done well.

I have longed for death in the darkness and risen alive
out of hell.

Because I have loved life, I shall have no sorrow to
die.

I give a share of my soul to the world where my
course is run.

I know that another shall finish the task I must leave
undone.

I know that no flower, nor flint was in vain on the
path I trod.

As one looks on a face through a window, through life
I have looked on God.

Because I have loved life, I shall have no sorrow to die.

Morgen (Helge Rode)

Jeg åbner mit friske øje blidt,
min sjæl er ej længer blind,
og i et nu er alverdens lys
med jubelmagt vældet derind.

Jeg skuer du i den klare dag.

Jeg rejser mig op og ler,
som barnet, der slår sine øjne op
og frydes ved, hvad det ser.

Der sitrer lykke, der svulmer magt
igjennem det lystige blod.

Jeg glædes som Herren den syvende dag:
min verden er skøn og god!

Atter en dag i min skabermagt
jeg formed den frodige jord
med have og floder, med blomster og træer
og alt , hvad der bygger og bor.

Mit himmelhvælv har jeg farvet blå.

Den strålende sol har jeg tændt.

Af lys og luft har jeg vinger skabt
og til mine tanker spændt.

O jublende tanke! Mit liv, mit liv!

O lykke, som blev mig forundt!

Seks dage Gud Herren med verden stred,
Jeg skaber den i et sekund.



Indikasjon: Vocabria og Rekambys bare i kombinasjon til behandling av hiv-1-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med legemidler i NNRTI- og INI-gruppene. Behandling skal initieres av lege med erfaring innen hiv-behandling.



Fra 01.05.2021 har Beslutningsforum innført Vocabria-injeksjon i kombinasjon med Rekambys-injeksjon til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert på et stabilt antiretroviralt regime og som er motivert for behandling, men som har utfordringer med daglig tablettbehandling.¹

Hiv-behandling som administreres ved injeksjon hver 2. måned!

Vocabria + Rekambys er et alternativ ved utfordringer med daglig tablettbehandling¹

Behandling med Vocabria + Rekambys kan innledes med enten tabletter eller depotinjeksjon. De to alternativene for innledende behandling er ulike og ved oppstart er det viktig at du som behandler følger detaljert framgangsmåte som beskrevet i preparatomtalene. Etter den innledende fasen foregår behandlinger med Vocabria + Rekambys injeksjoner annenhver måned. Følg doseringsanvisning i preparatomtalene nøye.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

Overfølsomhetsreaksjoner med Vocabria i form av utslett, konstitusjonelle funn og noen ganger organsvekkelse, inkl. leverskade, er rapportert. Seponeres umiddelbart ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon. Levertoksisitet med Vocabria er sett hos et begrenset antall pasienter med eller uten kjent preeksisterende lever-sykdom. Overvåking av kjemiske leverprøver anbefales, og seponer Vocabria ved mistanke om levertoksisitet. Vocabria er kontraindisert ved samtidig bruk med rifampicin, rifapentin, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin eller fenobarbital.

Rekambys er kontraindisert ved samtidig bruk med karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, rifapentin, systemiske glukokortikoidet deksametason, unntatt som enkeltdosebehandling, johannesurt (*Hypericum perforatum*). Rekambys skal brukes med forsiktighet ved samtidig administrasjon av et legemiddel med kjent risiko for torsade de pointes.

Les preparatomtalene for Vocabria + Rekambys før forskrivning. Ved uønskede medisinske hendelser, kontakt GSK på telefon 22 70 20 00.

Reseptgruppe C

Pakninger og maksimalpriser: VOCABRIA Injeksjon: 3 ml (hettegl.) 17302,80 kr. Tabletter: 30 stk. (boks) 9390,90 kr. REKAMBYS 3 ml (hettegl.) 7118,70 kr.
Refusjon: Der det er utarbeidet nasjonale handlingsprogrammer/nasjonal faglig retningslinje og/eller anbefalinger fra RHF/LIS spesialistgruppe skal rekvirering gjøres i tråd med disse. Vilkår: 216 Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist. Legemidlene inngår i LIS 1915 HIV-anbefalinger.

Referanse: 1. Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (22.03.2021)
(<https://nyemetoder.no/metoder/kabotegravir-vocabria>, sett 22.04.22).

REKAMBYS (rilpivirine long acting), including the trademark, is owned by the Janssen Pharmaceutical Companies and used under license by the Viiv Healthcare group of companies. All other trademarks are owned by the Viiv Healthcare group.

©2022 Viiv Healthcare group of companies or its licensor. September 2022, PM-NO-CBR-JRNA-220001



A&A Quiz



Svarene på oppgavene sendes som vanlig til PestaQuiz@gmail.com

Oppgave 1. Tap av det biologiske mangfold truer kloden, og det hevdes at vi er inne den «sjettemasseutryddelsen». Men noen arter ønsker vi at skal forsvinne for godt. En nær slektning av meslingvirus ble etter en imponerende vaksinasjonskampanje erklært utryddet i 2011. I disse dager destrueres virusisolater på laboratorier flere steder i verden – og med det vil viruset være eradikert for alltid (?). Viruset ga en sykdom som først og fremst rammet klovdyr, og under utbrudd hos ikke-immuniserte var mortaliteten ekstremt høyt. Hva heter sykdommen?

Oppgave 2. Dagspressen kunne i høst melde at Coop trekker tilbake salatblandingen «Vasket og spiseklar Middelhavssalat» fordi det var funnet «for høye mikrobiologiske verdier» i salaten. Ingen vil ha «høye mikrobiologiske verdier» og salatblandingen ble tilbakekalt. Men hva var det egentlig som var funnet, og hvorfor er mattilsynet så opptatt av dette?



Oppgave 3. I juli 1965 ble flere av de innlagte pasientene på et stort psykiatrisk sykehus i Washington syke med lungebetennelse. De fleste bodde i samme fløy av sykehuset. Alt i alt ble 94 pasienter syke, hvorav 16 døde. Årsaken til utbruddet var lenge ukjent, men da pasientprøver senere ble sammenlignet med prøver

fra et mye mer kjent utbrudd i Philadelphia i 1976, ble årsaken klarlagt. Hvilken mikrobe?

Oppgave 4. Protozoen overføres gjennom bitt av fluen avbildet på frimerket. Selve sykdommen har to faser (hemolymfatisk og encefalitisk fase) med to ulike kliniske forløp, alt ettersom hvilken subspecies pasienten er infisert med. Hvilken protozoer er det snakk om, hva heter sykdommen og hvordan kommer man frem til diagnosen?



Resultat fra Quiz nummer 2-2022

Oppgave 1. Quizmaster hadde kjøpt brønnkarse, denne meget sunne veksten som også kan overføre *Fasciola*.

Oppgave 2. Den nye «skrækkbakterien» som kan spres gjennom «fåsting» heter *Neoehrlichia mikurensis*.

Oppgave 3. Den unge frøken Hansen hadde pådratt seg Zika, med svak positiv, kryssreaksjon med Dengue-testen.

Oppgave 4. Den for lengst avgåtte korsfarerkongen Balduin IV av Jerusalem led av Lepra (Spedalskhet, Hansens sykdom).

Vinneren av Quiz nummer 2 er **Håkon Kinck Borén**, som riktignok ikke var raskest – men på alle andre måter best. Korrekte og grundige svar.



FLÅTT- KART



Som en del av EU-prosjektet NorthTick lanserte Flåttcenteret i sommer en nettside hvor en kan rapportere inn flåttobservasjoner på mennesker og kjæledyr/andre dyr. Registeringen er åpen for alle, og tanken er at dette skal meldes inn av mannen i gata (eller skogen, avhengig av dekningsforhold).

Forhåpentligvis vil data som blir samlet inn vil på sikt gi verdifull informasjon om den geografiske fordeling av skogflått (*Ixodes ricinus*) i Norge, sesongvariasjoner, samt gi en indikasjon på hvor i Norge det er høy eller lav risiko for flåttbitt.

Kartet finner du på nettsiden:

<https://flattkart.no/>

*pest-POSTEN
- for kolleger,
- fra kolleger!*

Nye antibiotikaretningslinjer for borreliainfeksjoner - Highlights

Av Torgun Wæhre



Hele kapittelet ble revidert.

Erytema migrans og borreliallymfocytom behandles hovedsakelig i primærhelsetjenesten, og vi har derfor fjernet omtale av disse fra sykehusretningslinjen. Det er i stedet lagt inn lenke direkte til retningslinjen for antibiotika i primærhelsetjenesten.



Generelt om borreliakapittelet

I den forrige versjonen av retningslinjen het kapittelet Lyme borreliose og hadde en generell del i tillegg til anbefalinger for hudmanifestasjoner, neuroborreliose, manifestasjoner fra muskel og skjelettsystemet og Lyme karditt. Vi ønsket å komme vekk fra egnavnet Lyme, og kapittelet ble omdøpt til Borreliainfeksjoner.

Slik som i resten av retningslinjen ble det generelle underkapittelet med «lærebokstoff» om sykdomstegn og diagnostikk fjernet. Informasjon om klinikk og diagnostikk er i stedet omtalt summarisk under «viktig informasjon» og «praktisk» i anbefalingene, med lenker til relevante nettsteder.

I den nye retningslinjen har vi laget/ revidert anbefalinger for behandling av neuroborreliose, borreliaartritt, borreliakarditt og Acrodermatitis chronica atroficans (ACA).

Kunnskapsgrunnlaget for utarbeidelse av anbefalingene skal hovedsakelig være relevante internasjonale retningslinjer. Vi identifiserte retningslinjer fra den europeiske neurologiforeningen EFNS, USA, Storbritannia (National institute of Health and Care Excellence), Tyskland, Sverige og Danmark som relevante(1-6).

Oppsummering av anbefalingene

Neuroborreliose: Det skilles ofte mellom perifer og sentral neuroborreliose, samt mellom tidlig (symptomer < 6 måneder) og sen (symptomer > 6 måneder) sykdom. Perifer nerveaffeksjon med smertefull meningoradikulitt og/eller hjernenerveaffeksjon er den vanligste manifestasjonen av tidlig neuroborreliose.

Her anbefaler vi som tidligere oral behandling med doksisyklin 100 mg x 2. CNS-affeksjon med encefalitt, myelitt, encefalomyelitt eller cerebral vaskulitt forekommer sjelden (<4%), og har tradisjonelt vært behandlet med intravenøs antibiotika, hovedsakelig ceftriaksone. Intravenøs benzylpenicillin i «CNS-doser» er med som et alternativ i blant annet amerikanske og danske retningslinjer. Dette er i tråd med prinsipper om rasjonell antibiotikabruk, og benzylpenicillin er derfor har lagt til som alternativ. Det finnes heller ikke dokumentasjon for at oral doksisyklin skulle være dårligere enn intravenøs behandling ved CNS affeksjon, og vi har derfor anbefalt at man kan gå over til oral doksisyklin ved klinisk bedring. I litteraturen finnes det rasjonale for å gi doksisyklin i høydose (400 mg/døgn) ved CNS affeksjon, noe vi har lagt til som et alternativ. Behandlingsvarighet ved neuroborreliose har vært 2-3 uker i de fleste behandlingsstudiene.

Vi har valgt å anbefale 2 ukers behandling, men at man kan vurdere opp mot 3 uker ved CNS affeksjon.

Borreliaartritt: Vi har valgt å begrense omtalen av «muskelskjelettmanifestasjoner ved borreliainfeksjon» til artritt som er det som sees desidert hyppigst. Monoartritt, oftest i kneledd, sees hyppigst og pasienten bør som hovedregel vurderes av revmatolog. Oral doksisyklin 100 mg x 2 i 3 uker er anbefalt som standardbehandling. Ved betydelig leddinflammasjon etter initialbehandlingen kan rebehandling vurderes, da anbefales intravenøs ceftriaxon i 3-4 uker.

Borreliakarditt: Ledningsforstyrrelser, ofte AV blokk, er vanligste manifestasjon av borreliakarditt, som kan forekomme sammen med andre borreliamanifestasjoner. Milde tilfeller kan behandles med oral doksisyklin fra start. Ved alvorlig sykdom (AV blokk grad 3, synkope, brystmerter, hjertesviktsymptomer) anbefales intravenøs behandling med benzylpenicillin eller ceftriaxon, med overgang til oral doksisyklin ved klinisk bedring. Behandlingsvarighet er også her dårlig dokumentert, vi har anbefalt 2 uker som standard, med opp mot 3 uker ved alvorlig hjerteaffeksjon.

Acrodermatitis chronica atroficans er en sen manifestasjon av borreliose karakterisert av langvarig utslett med misfarget og atrofisk hud på ekstensorsene av hender eller føtter. Også her anbefales oral doksisyklin 100 mg x 2 med varighet 3 uker.

Fristen for innspill til kapittelet gikk egentlig ut 1. september, men det er fortsatt mulig å komme med kommentarer til anbefalingene på antibiotikaisykehus@helsedir.no

Kapittelansvarlig i redaksjonen: Torgun Wæhre, spesialist i Infeksjonssykdommer, overlege OUS.

Fagnettverket har bestått av:

Randi Eikeland, spesialist i Nevrologi, tilknyttet Flåttsenteret, Sørlandet Sykehus og Universitetet i Agder.

Nils Grude, spesialist i Medisinsk mikrobiologi, tidligere overlege ved Sykehuset i Vestfold.

Runar Hamre, spesialist i Infeksjonssykdommer, overlege ved Sørlandet Sykehus.

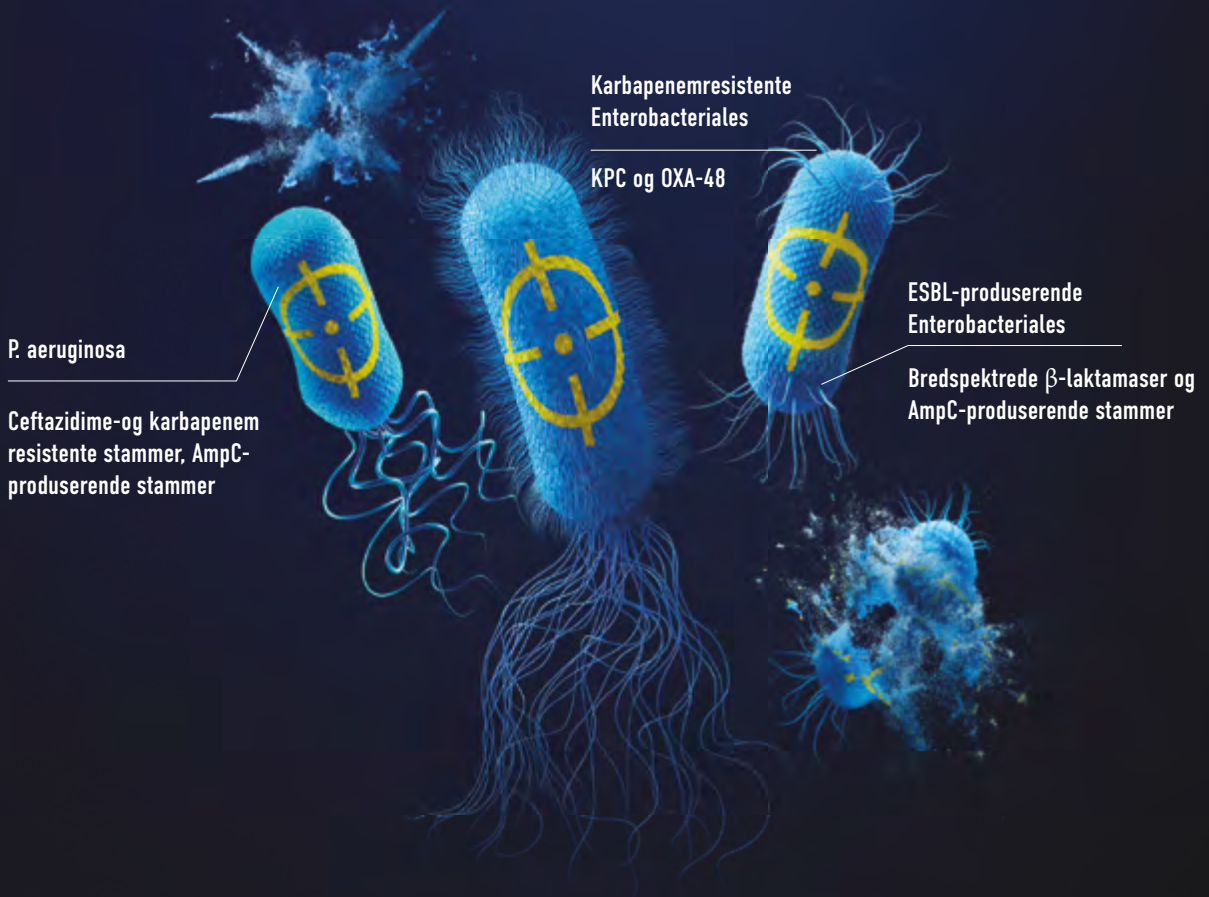
Ingerid Skarstein, Spesialist i Medisinsk mikrobiologi, overlege ved Haukeland Universitetssykehus.

Tore Stenstad, spesialist i Infeksjonssykdommer, overlege ved Sykehuset i Vestfold.

Referanser

1. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 2010;17(1): 8-16, e1-4.
2. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2021;73(1):12-20.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Lyme disease. National Guideline 95. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2018.
4. Läkemedelsbehandling av borreliainfektion - ny rekommendation Stockholm: Läkemedels-verket; 2009 [Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/48e6e7/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation-behandlingsrekommendation-borreliia.pdf>].
5. Knudsen J, Boel J, Olsen B et al. Antibiotika - dosering, forholdsregler og behandlingsrekommendationer håndbog. Hovedstadsregionen. København: Region Hovedstaden; 2018.
6. Rauer S, Kastenbauer S et al. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology - Lyme neuroborreliosis. *Ger Med Sci.* 2020;18:Doc03.

Målrettet effekt mot et bredt spekter av MDR gramnegative bakterier¹⁻³



- ZAVICEFTA har vist in vitro aktivitet overfor patogener som produserer AmpC, KPC og OXA-48 enzymer¹
- ZAVICEFTA's spekter av in vitro aktivitet overfor β -laktamaser forutser ikke nødvendigvis klinisk respons¹
- ZAVICEFTA har ikke in vitro aktivitet mot patogener som produserer klasse B metallo- β -laktamaser og er ikke i stand til å hemme en rekke klasse D enzymer¹

For utfyllende informasjon om ZAVICEFTA besøk vår nettside www.zavicefta.no

Zavicefta «Pfizer»

- C Antibiotikum, cefalosporin + betalaktamasehemmer. ATC-nr.: J01D D52
PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 2 g/0,5 g: Hvert hetteglass inneh.: Ceftazidimpentahydrat tilsv. ceftazidim 2 g, avibaktamatrium tilsv. avibaktam 0,5 g, natriumkarbonat.

DOSERING

Voksne ≥ 18 år med ClCR1 >50 ml/minutt: Anbefalt dose er 2 g/0,5 g (1 hetteglass) som skal gis hver 8. time med infusjonstid på 2 timer. Behandlingsvarighet avhenger av infeksjonstype. Ungdom og barn ≥ 6 måneder til <18 år med ClCR1 >50 ml/minutt/1,73m²: Anbefalt dose skal gis hver 8. time med infusjonstid på 2 timer. Barn ≥ 3 - <6 måneder med ClCR1 >50 ml/minutt/1,73m²: Begrenset erfaring med bruk hos denne pasientgruppen. Anbefalt dose skal gis hver 8. time med infusjonstid på 2 timer. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering nødvendig. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon (estimert ClCR >50 - ≤ 80 ml/minutt). Nedsatt nyrefunksjon hos voksne: Anbefalt dose ved estimert ClCR ≤ 50 ml/minutt, med en infusjonstid på 2 timer. Nedsatt nyrefunksjon hos barn og ungdom ≥ 2 - <18 år: Anbefalt dose ved estimert ClCR ≤ 50 ml/minutt/1,73 m², med en infusjonstid på 2 timer. Nedsatt nyrefunksjon hos barn og ungdom ≥ 2 - <18 år: Anbefalt dose ved estimert ClCR ≤ 50 ml/minutt/1,73 m², med en infusjonstid på 2 timer.

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene eller cefalosporiner. Alvorlig overfølsomhet for ethvert annet betalaktamantibiotikum (f.eks. penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer). Interaksjoner: 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. Forsiktighetsregler: 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.

UTVALGTE BIVIRKNINGER

Blod/lymf: Svært vanlige: Positiv direkte Coombs test. Vanlige: Eosinofili, trombocytopeni, trombocytose. Gastrointestinale: Vanlige: Abdominalsmerte, diaré, kvalme, oppkast. Generelle: Vanlige: Feber, trombose/flebitt på infusjonsstedet. Hud: Vanlige: Kløe, makulopapuløst utslett, urticaria. Immunsystemet: Ukjent frekvens: Anafylaktisk reaksjon. Infeksiøse: Vanlige: Candidiasis (inkl. vulvovaginal candidiasis og oral candidiasis). Lever/galle: Vanlige: Økt ALAT, økt ALP i blod, økt ASAT, økt LDH i blod, økt -GT. Nevrologiske: Vanlige: Hodepine, svimmelhet. Nyre/urinveier: Mindre vanlige: Akutt nyreskade, økt karbamid i blod, økt kreatinin i blod.

Utleveringsbestemmelse: Skal kun utleveres til bruk på menneske.

Pris: Zavicefta, PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning:10 stk. (hettegl.) kr. 13422,00

Se SPC ZAVICEFTA 22.04.2022 for utfyllende informasjon.

Referanser: 1. Zavicefta SPC. 2. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. Clin Infect Dis. 2016;62(11):1380-9. 3. Liscioia JL, Mahoney MW, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel betalactam/Betalactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. Int J Antimicrob Agents 2015;46:266-71.



Kasuistikken

pest-POSTEN presenterer en ny serie som vi håper skal gå landet rundt. Vi ønsker at en infeksjonsavdeling bidrar med en kasuistikk i hvert nummer. Vi har jo så mange spennende pasienter og opplever så mye interessant og variert i løpet av våre arbeidsdager. Dette er interessant å dele med kolleger. Tanken er ikke en omfattende faglig drøfting, men en kort oppsummering av hendelser og poenger som kan være både informativ, spennende og morsomt å lese for andre. Her kan det trekkes fram sykdommer vi sjelden ser, eller en mer vanlig problemstilling hvor ting ikke gitt helt som forventet. Det vil også kunne være spennende dersom man klarer å trekke fram momenter som særpreger ens egen infeksjonsavdeling, enten pga beliggenhet, størrelse eller pasientpopulasjon. For dem som holder til i sentrale strøk kan for eksempel en beskrivelse av logistikkproblemer i utkantstrøk være ”allenneddannende”.

Man kan tenke at denne fyldig kasuistikken forlater utgavens tema, gitt feber og blodpropp som overskrift. Men det skal allerede her røpes at denne interessante historien kom til oss fra gode kolleger ved Sykehuset Sørlandet. Og har man har lest et flertall de foregående sidene i bladet, er det kanskje rimelig å anta at denne kvinnen kan har vært i kontakt med et plagsom liten skapning. Men les og lær!

En kvinne i 70-årene med feber og blodpropp

En kvinne i 70-årene utviklet frostrier og feber > 39°C med nokså akutt debut. Det var tydelig døgnvariasjon med feber på kveldene og afebrilitet på morgenen. Hun utviklet samtidig med feber også spontane smerter og hevelse over venstre albue. To dager senere fikk hun smerter i høyre kne uten rubor eller varmeøkning over kneet, men med hevelse i underekstremiteten. CRP målt prehospitalt var forhøyet. Pasienten ble innlagt i sykehus med spørsmål om septisk artritt.

Pasienten hadde før hun ble syk et høyt funksjonsnivå, var aktiv og gikk turer på opp mot 10 km flere ganger i uken. Hun hadde aldri hatt venøse tromboemboliske hendelser, og brukte ingen form for antikoagulasjon. Hun hadde i 2008 fått diagnosen revmatoid artritt. Hun hadde vært behandlet med rituximab fra 2013 til 2016, og på nytt fra oktober 2017 til november 2021. Behandlingen ble på det tidspunktet seponert fordi hun hadde hatt behandling med rituximab i

totalt åtte år og fordi sykdommen var i remisjon. Etter dette hadde hun kun 5 mg prednisolon daglig som behandling for sin artrittsykdom. Da rituksimab-behandlingen ble avbrutt ble det bemerket at hun hadde hyppige cystitter, men hun hadde ingen annen infeksjonstendens og IgG-nivået lå > 6 g/L.

På grunn av rituksimab-behandling hadde hun fått tilbud om ekstra doser med COVID-19-vaksine og var vaksinert med totalt fire doser. Til tross for dette utviklet hun aldri påvisbare antistoffer mot SARS-CoV-2. Hun ble syk med Covid-19 i starten av sommeren før den aktuelle innleggelsen. Symptomene på COVID-19 infeksjon persisterte i over en måned. Diagnosen av en persisterende COVID-19-infeksjon var basert på det klinisk forløpet, manglende effekt av antibiotika, svar på PCR-undersøkelser fra luftveier og plasma, samt mattglassfortetninger på lungene. Klinisk bedring kom først etter infusjon

Illustrasjon: Colourbox



av monoklonale antistoffer i form av tixagevimab og cilgavimab (Evusheld). På dette tidspunktet var det totale IgG-nivået på like under 4 g/L.

Da hun ble innlagt i sykehus med den aktuelle sykehistorien viste blodprøver CRP-stigning til 156. Det forelå ingen leukocytose. På grunn av mistanken om septisk artritt ble det utført ultralyd i akuttmottaket av revmatolog og indremedisiner. Det ble ikke påvist noen sikre artritt, men en oppdaget at det forelå en overfladisk tromboflebitt i en vene på venstre underarm og en dyp venetrombose (DVT) i høyre legg. U-stix var negativ. Det var ingen luftveissymptomer og et røntgen thorax viste ingen nytillkomne fortetninger. Det ble tatt blodkulturer for utredning av feber med ukjent fokus. Det var for øvrig upåfallende blodprøver og klinisk undersøkelse. Høy feber og høy CRP gav mistanke om infeksjon, men infeksjonsfokus var uklart. En valgte derfor å gi bredspektret antibiotikadekning med cefotaksim på innleggelsestidspunktet. Etter to døgn ble dette endret til penicillin og gentamicin. Det ble startet antikoagulasjon på grunn av påvist DVT. Prednisolondosen ble også økt fra 5 til 10 mg på grunn av feber og akutt sykdom hos en pasient som bruker prednisolon fast.

Det tilkom ingen ingen vekst i blodkultur. På grunn av immunsuppresjon og kombinasjonen av feber og venøse tromber i to forskjellige

kroppsregioner ble det tenkt bredt differensialdiagnostisk. Pasienten bodde også i et endemisk område for flått. Det ble derfor rekvirert PCR av flåttbårne bakterier i plasma seks dager etter sykdomsdebut. *Neoehrlichia mikurensis* ble påvist i blod. Det ble startet opp doksycylin 100 mg x 2 i tre uker. Pasienten ble utskrevet i velbefinnende.

Ved kontroll i etterkant av utskrivelse var hun klinisk tydelig bedre og var ute og gikk tur igjen.

Inflammasjonsprøvene var helt normalisert. IgG var også steget noe fra 3,9 g/L på innleggelsestidspunktet til 5,1 g/L. Hun kunne fortelle at hun ikke hadde sett flått på kroppen de siste tre årene. Den eneste situasjonen hun kunne tenke seg at hun kunne være utsatt for flåttbitt nylig var midt på sommeren før innleggelsen da hun ved et tilfelle hadde satt seg ned i en grøftkant for å plukke blomster.

Diskusjon

Neoehrlichiose er en nyoppdaget flåttbåren infeksjon. Hos immunfriske kan tilstanden være asymptomatisk eller gi mild febersykdom. Pasienter med immunsuppresjon kan få en mer alvorlig sykdomstilstand som karakteriseres av feber, artralgi, utslett og tromboembolisk sykdom eller andre vaskulære komplikasjoner. Utslettet kan ha utseende som erysipelas eller erythema nodosum. Når det gjelder vaskulære komplikasjoner ses det ofte venøse tromboemboliske hendelser som dyp venetrombose både i over- og underekstremiteter og lungeemboli. Det er imidlertid også sett komplikasjoner på arteriesiden som transitorisk iskemisk anfall (TIA), og det har også vært beskrevet arteriell aneurysmedannelse. Blodprøver kan vise leukocytose med nøytrofil og høy CRP. Risikofaktorer for alvorlig sykdom er: Høy alder, hematologisk malign

sykdom og/eller revmatisk/autoimmun sykdom, tyngre immunsupprimerende behandling med kjemoterapi eller høydose steroider, behandling med rituksimab og tidligere gjennomgått splenektomi (1). Det at behandling med rituksimab og splenektomi er viktige risikofaktorer har blitt oppfattet som at B-celleimmunitet og antistoffsvaret er viktig for å bekjempe mikroben.

Mikroben som er årsak til neoehrlichiose ble beskrevet hos flått og gnagere på den japanske øya Mikura i 2004. Den er beslektet med Ehrlichia chaffensis og Anaplasma phagocytophilum (tidligere Ehrlichia phagocytophilum), som er to andre intracellulære mikrober i Ehrlichieaceafamilien som kan gi sykdom hos mennesker. Den fikk derfor navnet Candidatus neoehrlichia mikurensis. Candidatus-prefikset skyldes at arten var basert på arvestoffpåvisning og ikke på dyrkning i laboratorium. Mikroben er senere påvist i flått i flere land i Europa, og er den nest vanligste mikroben som påvises i Ixodes ricinus-flått etter Borrelia burgdorferi. I Norge finnes Neoehrlichia mikurensis i omtrent 10% (0-25% avhengig av prøvetakingssted) av Ixodes ricinus-flått (2-4). I 2019 lyktes det å dyrke bakterien i cellelinjer derivert fra flått (5), og navnet er derfor nå endret til Neoehrlichia mikurensis. Mikroben er obligat intracellulær og infiserer endotelceller. Det har vært spekulert i om dette er en av årsakene til den høye frekvensen av vaskulære hendelser.

Den første infeksjonen hos et menneske ble beskrevet i 2010 (6). Det var en svensk mann med kronisk lymfatisk leukemi som utviklet langvarig feber, et erysipelaslignende hudutslett og tromboemboliske komplikasjoner. Etter dette er det kommet flere beskrivelser av lignende sykdomsforløp fra flere steder i Europa. Det første påviste tilfellet av neoehrlichiose i Norge var en splenektomert mann med uklar febertilstand innlagt ved Sørlandet sykehus i Arendal i 2018 (7). I etterkant har det vært påvist flere tilfeller ved Sørlandet sykehus (personlig kommunikasjon/erfaring). Det er sannsynlig at tilstanden er betydelig underdiagnostisert da den er lite kjent, og tilbudet for diagnostisk testing har vært begrenset. Det foreligger ingen serologiske tester så det er ikke avklart hvor stor

andel av befolkningen som har vært eksponert for mikroben.

Det har vært vist i en studie ved Sørlandet sykehus at omtrent 8% av pasienter som møter til infusjonsbehandling med TNF-alfa-hemmer for inflammatorisk tarmsykdom eller revmatisk sykdom har påvisbart Neoehrlichia mikurensis DNA i blodprøve (8). Disse pasientene hadde lite symptomer. Da de mottok behandling med doksyklin ble alle kvitt påvisbart DNA i blod. Det har vært spekulert i om det kan oppstå en asymptomatisk bærertilstand etter infeksjon som kan blusse opp til mer alvorlig symptomgivende sykdom ved tilstrekkelig tung immunsuppresjon. Andre observasjoner som støtter denne hypotesen er at flere kasuistikker fra Sverige viser at pasienter er blitt syke midt på vinteren når flåttbitt er svært uvanlig (5), og at det har vært vist at enkelte immunfriske kan ha persisterende påvisbart DNA i blod over flere måneder (9,10). Det er ikke kjent om en slik asymptomatisk bærertilstand medfører en økt risiko for venøs tromboembolisk sykdom.

Doksyklin har god effekt i behandling av infeksjoner med intracellulære bakterier og brukes mot neoehrlichiose. anbefalt dose er 100 mg x 2 peroralt i tre uker. Det er også beskrevet bruk av rifampicin 300 mg x 2 peroralt i to uker hos en pasient med intoleranse for doksyklin (11). Doksyklin kan også brukes ved behandling av infeksjon med Borrelia burgdorferi, og er førstevalg for behandling av andre flåttbårne mikrober som Anaplasma phagocytophilum, Borrelia miyamotoi og Rickettsia helvetica.

Ved Mikrobiologisk avdeling ved Sørlandet sykehus har man siden 2016 hatt et tilbud for utvidet testing for flåttbårne infeksjoner. Dette er en PCR-test som påviser arvestoffet fra bakteriene Neoehrlichia mikurensis, Anaplasma phagocytophilum, Borrelia miyamotoi og Rickettsia helvetica.

Indikasjonen for å teste for utvidet panel med flåttbårne sykdommer er først og fremst ved febersykdom av ukjent årsak hos immunsupprimerte. Det bør også foreligge en sannsynlig eksponering for flått.



Illustrasjon: Colourbox

Forfattere:

Tore Salte, Konstituert overlege, Revmatologisk avdeling, Stavanger universitetssykehus

Liv Høyvoll, Overlege, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Sørlandet sykehus

Runar Hamre, Overlege, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Sørlandet sykehus

Referanser

1. Grankvist A, Andersson PO, Mattsson M et al. Infections with the tick-borne bacterium “Candidatus Neoehrlichia mikurensis” mimic noninfectious conditions in patients with B cell malignancies or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis*. 2014 Jun;58(12):1716–22.
2. Jenkins A, Kristiansen BE. Neoehrlichia-a new tick-borne bacterium. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013 May 28;133(10):1058–9.
3. Pedersen BN, Jenkins A et al. Distribution of Neoehrlichia mikurensis in Ixodes ricinus ticks along the coast of Norway: The western seaboard is a low-prevalence region. *Zoonoses Public Health* [Internet]. 2019 Nov 9; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/zph.12662>
4. Kjelland V, Paulsen KM, Rollum R et al. Tick-borne encephalitis virus, Borrelia burgdorferi sensu lato, Borrelia miyamotoi, Anaplasma phagocytophilum and Candidatus Neoehrlichia mikurensis in Ixodes ricinus ticks collected from recreational islands in southern Norway. *Ticks Tick Borne Dis*. 2018 Jul;9(5):1098–102.
5. Wass L, Grankvist A, Bell-Sakyi L et al. Cultivation of the causative agent of human neoehrlichiosis from clinical isolates identifies vascular endothelium as a target of infection. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8(1):413–25.
6. Welinder-Olsson C, Kjellin E, Vaht K et al. First case of human “Candidatus Neoehrlichia mikurensis” infection in a febrile patient with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Microbiol*. 2010 May;48(5):1956–9.
7. Frivik JO, Noraas S, Grankvist A et al. A man in his sixties from Southern Norway with intermittent fever. *Tidsskr Nor Laegeforen* [Internet]. 2017 Dec 12;137(23-24). Available from: <http://dx.doi.org/10.4045/tidsskr.17.0353>
8. Quarsten H, Salte T, Lorentzen ÅR et al. Tick-borne Pathogens Detected in the Blood of Immunosuppressed Norwegian Patients Living in a Tick-endemic Area. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e2364–71.
9. Grankvist A, Sandelin LL, Andersson J et al. Infections with Candidatus Neoehrlichia mikurensis and Cytokine Responses in 2 Persons Bitten by Ticks, Sweden. *Emerg Infect Dis*. 2015 Aug;21(8):1462–5.
10. Welc-Fałęciak R, Siński E, Kowalec M et al. Asymptomatic “Candidatus Neoehrlichia mikurensis” infections in immunocompetent humans. *J Clin Microbiol*. 2014 Aug;52(8):3072–4.
11. Wennerås C. Infections with the tick-borne bacterium Candidatus Neoehrlichia mikurensis. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jul;21(7):621–30.

VEILEDNING FOR FORFATTERE

Innholdet i *pest-POSTEN* i form av referater, artikler, kunngjøringer og meningsyttringer 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 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 oppponenter.

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

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

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

VEILEDNING FOR ANNONSØRER

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

bilder
reportasjer
foreningsstoff
SKRIV!
Impactfactorzero
Ferdaminne
NÅerdeTnoK!!
Kultur
ytringer...
Medlemssider
KollegialAtgaum++
Forfatterspiser
pesta