

pest-POSTEN

Nr. 1 & 2, 2020 - 26. årgang



MEDLEMSBLAD FOR
NORSK FORENING FOR INFEKSJONSMEDISIN

REDAKSJONEN

- **Ansvarlig redaktør :**
Torgun Wæhre
 Infeksjonsmedisinsk avdeling
 Oslo universitetssykehus Ullevål
 torgun.waehre@ous-hf.no
- **Medredaktør :**
Olav Lutro
 Diagnostisk senter
 Stavanger universitetssjukehus
 Olav.Lutro@sus.no
- **Kulturredaktør :**
Bjørn Myrvang
 Infeksjonsmedisinsk avdeling
 Oslo universitetssykehus Ullevål
 bjorn.myrvang@outlook.com
- **Redaksjonssekretær :**
Jon Birger Haug
 Avdeling for smittevern
 Sykehuset Østfold
 jobhau57@gmail.com
- **Redaksjonell medarbeider :**
Øyunn Holen
 Avdeling for resistens- og
 infeksjonsforebygging
 Nasjonalt folkehelseinstitutt
 oyunn.holen@fhi.no
- **Annonsesjef :**
Trond Bruun
 Infeksjonsmedisinsk avdeling
 Haukeland universitetssykehus
 trond.bruun@helse-bergen.no

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

INNHOOLD

Redaksjonen	s. 3
Redaksjonelt	s. 4
Lederens hjørne -1	s. 6
Lederens hjørne -2	s. 7
Faglighet i koronaens tid	s. 8
Minneord Ernst Arne Høiby	s. 8
Fotogåten (svar på side 42)	s. 10
Minneord Ernst Arne Høiby	s. 11
Doktorgrad Liv Hesstvedt	s. 14
Doktorgrad Birgitte Stiksrud	s. 15
Doktorgrad Lars Chr. Bråthen	s. 18
Doktorgrad Else Quist-Paulsen	s. 21
En hyllest	s. 22
Doktorgrad Petter Elstrøm	s. 23
Diktspalten	s. 24
Bokanmeldelse	s. 26
Pandemihistorikk I	s. 27
Pandemihistorikk II	s. 31
Inf.sykdommer i musikkens verden	s. 33
A & A Quiz	s. 38
Kasuistikken	s. 40
Veiledning for forfattere og annonsører	s. 43

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

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

Telefon: 02 900 / 412 95 459

E-post: pest-POSTEN@gmail.com

Nettsted: www.pest-POSTEN.no

ISSN: 0808 - 2510

**Forsiden: Koronaviruset SARS-CoV-2
 og ”Pestkvinnens skjebnebok” fra
 Th. Kittelsen Svartedaunden serie
 (forside pest-POSTEN nr. 2 - 1995)**

pest-KORONA ***Covid-POSTEN***



Illustrasjon: Colourbox



Hva skal man skrive i en leder i et infeksjonsblad i juni 2020. I disse koronatider, post-koronatider, eller mellom-koronatider. Ingen vet.

Alt er jo skrevet før. Korona har vært i alle kanaler, minutt for minutt, time for time. Bølgen kom veltende. Fra Wuhan til Sør-Korea, til Iran og til Italia. «Det kommer ikke hit», tenkte noen av oss, i januar, vi som har nok med dagliglivets små og stor hendelser. «Det kommer aldri til å skje her, slik som i Kina, at Erna Solberg skal stå på tv å si at ingen får reise inn eller ut av landet.»

Ikke visste vi at viruset skulle ta følge med nordmenn på vei hjem fra skiferie i vakre Nord-Italia. At smitten snart skulle dukke opp hos folk og på steder der den ikke kunne spores tilbake til reiser eller nærkontakter med kjent smitte. Alt skjedde så fort. I løpet av noen dager i slutten av februar og begynnelsen av mars gikk alvoret opp for de fleste. Kommunenes apparat for testing av folk med symptomer ble fullstendig overbelastet. Folk ringte alle mulige tilgjengelige telefonnumre for å få informasjon, for å få time til test, fordi de var redde. Det ble dagligdags å se Helsedirektøren og topper på Folkehelseinstituttet på tv. De manet til håndvask og testing. De snakket om

at helsevesenet kunne bli overbelastet, at vi ville kunne komme til å mangle respiratorer og intensivplasser. «Se hva som skjer i Italia», sa folk, og det gikk kaldt nedover ryggen på oss da vi fikk rapporter fra sykehus i Bergamo og Milano. Overfylte sykehus, overbelastede helsearbeidere, militære kjøretøy som fraktet døde fra sykehusene til krematoriene.

På sykehus i hele Norge ble det erklært gul beredskap. Elektiv behandling ble stoppet, poliklinikk satt på vent. Nye sengeposter for covid-19 pasienter ble etablert. Ortopeder og onkologer ble rekruttert som covid-leger. Nye begreper ble snart dagligtale: Pre-triage: At alle pasienter som skulle inn på sykehuset skal vurdere med tanke på risiko for koronasmitte. Nesten enhver akutt sykdom var å regne som covid-19 til det motsatte ble bevist; de skulle (og skal) testes og isoleres. For ikke å snakke om årets mest brukte ord: karantene. Hvor mye skulle til for å komme i karantene etter å ha hatt kontakt med en koronasyk, en som viste seg å bli koronasyk. Hva var en nærkontakt? Hvor smittsomt er viruset? Mer smittsomt og mer farlig enn influensa, men hvor smittsomt og hvor farlig? Smittevernnavdelingene var fullstendig



overbelastet. Lagrene av smittevernutstyr var foruroligende små, viste det seg.

Så skjedde det utrolige. 12. mars ble dagen alle kommer til å huske. Da var det ikke lengre Helsedirektoratet og Folkehelseinstituttet, men statsminister, justisminister og helseminister som sto på TV og sa at nå stenger Norge. Skoler, barnehager, treningssentre, frisører, grensen mot Sverige, hyttene på fjellet. Vi skulle delta i en stor nasjonal dugnad. Vi skulle holde to meter og være maks 20 personer i et rom. Folk hamstret dopapir og hermetikk. Det ble skype-møter og hjemmekontor, for dem som kunne ha det. For hver dag økte antall pasienter med covid-19. En behandlingsstudie ble etablert i rekordfart og inkluderte pasienter til klorokinofosfat, remdesivir eller standard of care. Senere har klorokin-armen blitt stoppet.

Hver dag fulgte vi med på regjeringens pressekonferanse. Hvilke nye tiltak, hva var dagens smittetall. Hvor mange var innlagt, på respirator, hvor mange døde. Hva er dagens R-tall? Hva slags strategi la myndighetene seg på? Skulle man «slå» ned» eller «bremse». Hva ville det resultere i av R-tall og hva betydde det for antallet syke, døde og intensivkrevende. Det som skjedde i Norge var at R-tallet sank veldig raskt, raskere enn noen hadde trodd. Vi fikk

kontroll, enn så lenge. Den nasjonale dugnaden hadde virket, men den hadde kostet.

Mange land har hatt det verre enn oss. Noen steder har det gått bedre enn man kunne frykte. De fleste har stengt mer eller mindre ned, for så å åpne igjen.

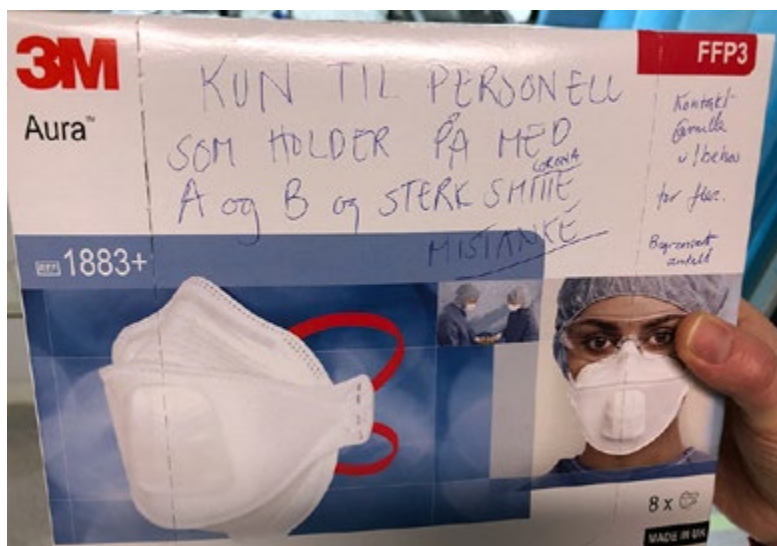
Vi har lært så mye. At det utenkelige kan skje. At bølgen også traff oss, men fikk ble brutt før den lammet oss. Vi vet ikke hvordan fortsettelsen skal bli. De fleste av oss skal ha Norgesferie, det vil komme svært få utlendinger til landet. Vi krysser fingrene for at viruset tar seg en pause i sommer, så får vi ta det som kommer til høsten.

God sommer!

- Torgun Wæhre



Illustrasjon: Colourbox





Lederens hjørne - 1

Kjære venner!

Dette er u(t)rolige tider. Jeg har skrevet lederen om og om igjen de siste ukene, men hver time skjer det endringer som gjør tidligere informasjon lite relevant. Jeg beklager derfor om dette blir utdatert og tåpelig når dere leser det, men jeg prøver.

Jeg skulle snakke om ECCMID i Paris, vårmøtet i Bergen, og andre av livets herlige banaliteter.

I stedet har all reisevirksomhet per nå blitt umuliggjort, og begge arrangementer er avlyst. Dette er bagateller opp mot det som venter. Covid-19 skyller inn over oss. Fra og med i morgen omstilles sykehusdrift fundamentalt, og de siste ukene har vi arbeidet så godt vi kan for å forberede oss.

Mange var bekymret da de første rapportene kom fra Kina, men like fullt var det «artig» å se time-loop videoer av nye sykehus som ble bygd på en uke.

Etter hvert kom sporadiske tilfeller i andre land, og nå er altså Europa episenter. Mye vil bli sagt om tiltakene, og ikke minst timingen, gjort her. I starten var det svært begrenset hvem som ble testet, med noen uheldige følger. Kollegaer fra OUS gikk ut i media og advarte mot innenlands smitte mens det ennå var restriktive krav til testing, og begrensede tiltak mot smittespredning. Helt nylig ble det innført alt omgripende restriksjoner på all vanlig aktivitet i samfunnet, de største siden andre verdenskrig.

Per i dag testes alle innlagte pasienter med luftveissymptomer, samt helsearbeidere med symptomer. Det har vært forskjellige strategier fra land til land, og Norge har tross alt testet en del og er per nå høyt oppe på oversikten over påviste tilfeller.

Vi har per nå ingen etablert behandling å tilby. Like fullt blir vår oppgave helt sentral i smittevernveiledning, koordinering, tilsyn, forskning og kollegastøtte. Om du jobber som LIS på et stort universitetssykehus, enslig spesialist på et lokalsykehus eller tilsynslege på et sykehjem, vil din faglige tilstedeværelse være avgjørende for at pleiepersonale, ledelse og kolleger føler seg trygge i den felles oppgaven vi står ovenfor.

Vi vil i styret sondere hva vår rolle blir, og komme tilbake til dere per mail.

Lykke til!

Mvh Olav Lutro



Lederens hjørne - 2

Forrige lederens hjørne ble skrevet 15.03.20. Det ble ikke anledning til *pest-POSTEN* i mars som planlagt, og jeg benytter anledningen til å skrive del to.

Over to måneder har gått, og alle har merket COVID-19 på jobb og i privatlivet. Det ble naturlig nok et kolossalt trykk i media med angst og uro både blant helsearbeidere og i befolkningen generelt.

Selv har posten jeg jobber på blitt omgjort til Pandemipost 1, hvor vi en liten periode var fylt opp med pasienter i kohortsmitte. Forbausende dårlige unge pasienter, oftest uten bakgrunnsykdommer.

På det meste hadde vi ved mitt sykehus Pandemipost 1 og 2, samt et antall intuberte pasienter på intensivavdelingen. Andre regioner var enda hardere rammet enn Sør-Vestlandet.

Store strukturelle endringer ble gjennomført raskt. I starten opplevde vi et kollektivt dugnadsønske, hvor folk tok omstillingene med pågangsmot og entusiasme.

Det oppstod et voldsomt trykk, både fra kolleger og media. Det verserte mange rykter om behandling, upubliserte data og mer eller mindre offisielle retningslinjer fra Kina og Italia. Styret tok initiativ til å danne en gruppe ledet av Marius Trøseid, som skulle se på tilgjengelige behandlingsalternativer. Denne arbeidet raskt, og vi publiserte første utgave 25. mars.

Vi tok også initiativ til en ekstra torsdagsundervisning, hvor Jan Erik Berdal fra Ahus skulle fortelle om deres erfaringer og gå gjennom nylagde retningslinjer. Dette ble den suverent mest besøkte nettundervisningen i foreningens historie, og uheldigvis brøt telefonsystemet sammen. «Gode råd» fra endokrinologer og geriater om andre tekniske løsninger ble en mager trøst. Heldigvis fikk vi gjennomført ny dagen etter, riktignok med relativt uttalte forstyrrelser grunnet manglende muting fra tilhørere som nok vanligvis ikke deltar på infeksjonsundervisning. Det jobbes nå med en mer robust ordning for all fremtidig undervisning.

Nå er smittetrykket i samfunnet lavt, med få innleggelser. Like fullt preges hverdagen av aktiv sortering og annen aktivitet enn den vi vanligvis driver med. Den omstillingsviljen en så i starten, er i større grad erstattet av fatigue og lengsel etter en normal arbeidshverdag. Om og når en andre bølge kommer gjenstår å se. Det har vært en krevende tid.

Som det meste ble årets Vår møte avlyst. Vi planlegger et digitalt årsmøte til høsten, og håper på et bra fullstendig Vår møte i 2021. Da vil vi også presentere forslag til kommende program for etterutdanning av godkjente spesialister.

God sommer, stay clean, vi snakkes til høsten!

- Mvh Olav Lutro



Faglighet i koronaens tid

Av Marius Trøseid

COVID-19 har endret hverdagen vår og fokuset på faget vårt på rekordtid. Det har vært et voldsomt press på å finne frem til virksom behandling mot en ny og skremmende sykdom.



Den karismatiske franske virologen Didier Raoult har innført en ny måte å presentere vitenskapelige data på, i form av pressemeldinger foran åpent kamera, data som senere har vist seg å være for gode til å være sanne. Donald Trump gikk tidlig ut mot sin egen smittevern-ekspert Anthony Fauci, en nestor i hiv-forskning og immunologi, og anbefalte bruk av hydroksyklorokin til seg selv og andre. Tunge tidsskrifter publiserte meta-analyser og oversiktsartikler basert på publikasjoner i preprint-serveren MedRxiv, publikasjoner som til dels ikke var fagfellevurdert.

I flere land har hydroksyklorokin og hiv-medisinen Kaletra blitt brukt i nasjonale behandlingsprotokoller basert på in vitro data, kasuistikker og til dels rykter om at disse medikamentene er effektive. I Norge skrev kolleger ut Plaquenil til seg selv og egen familie i et slikt omfang at Statens Legemiddelverk måtte innføre rasjonering.

I denne situasjonen opprettet NFIM i slutten av mars en arbeidsgruppe bestående av representanter fra alle universitetssykehus, med mandat om å skaffe oppdatert dokumentasjon over aktuelle antivirale og immunmodulerende medikamenter mot COVID-19. I løpet av fem intensive dager fikk vi det første dokumentet på plass med en ikke overraskende konklusjon: Det fantes på dette tidspunktet ingen dokumentert behandling mot COVID-19 infeksjon, og utprøvende behandling bør foregå i rammen av randomiserte studier.

Vi åpnet riktignok opp for at den enkelte lege i situasjoner «med ryggen mot veggen» kunne vurdere utprøvende behandling utenfor indikasjon, men dette ble forsøkt formulert i Dagbladet som at «utprøvende behandling er tillatt i Norge». Det krevde en god del sitatsjekk og diskusjon for å få nyansert dette budskapet, og i senere versjoner av dokumentet har vi tatt ut denne formuleringen.



Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19

Oversikt over aktuelle behandlingsmuligheter for pasienter innlagt ved norske sykehus



Samme uke som NFIM publiserte sin rapport, startet WHO sin store Solidarity Trial, med Norge og Spania som de to første landene ut. I Norge ledes NOR Solidarity av overlege Pål Aukrust ved Oslo Universitetssykehus. Hydroksyklorokin-armen startet 28. mars, mens remdesivir-armen startet en drøy uke senere. Regulatoriske problemer ble løst i sene nattetimer med rekordrask respons fra REK og SLV, og farmasøyten vår; Katarina Nezvalova Henriksen, var instrumentell i å få remdesivir raskt inn i landet. Men først og fremst har Nor Solidarity samlet store deler av infeksjons-Norge. NOR-Solidarity kom raskt på plass takket være stor entusiasme og dugnadsinnsats ved 29 norske sykehus, og inklusjonen i studien økte raskt fram til starten av mai, da inklusjonstakten avtok betydelig grunnet effektive smitteverntiltak. Studien har hatt stor oppslutning og dette har nok bidratt sterkt til å såkalt «compassionate use» har vært svært lite utbredt i Norge sammenliknet med flere av våre naboland. Vi håper at dette nettverket kan aktiveres også ved senere pandemier og for studier av eksempelvis sesonginfluensa.

I starten av juni ble det økt fokus på hydroksyklorokin-armen da Lancet publiserte en stor registerstudie som rapporterte overdødelighet og økt risiko for ventrikulære arytmier, særlig ved samtidig bruk av makrolidiet Azitromycin. De neste dagene endret virkelighetsoppfatningen av den såkalte «malariamedisinen» seg nærmest time for time. Nasjonale retningslinjer ble revidert på rekordtid, inkludert vårt eget NFIM-dokument.

De store studiene stoppet inklusjon til hydroksyklorokin-armen i påvente av data-gjennomgang. I Norge hadde vi allerede gjort en slik monitorering uten å finne økt hyppighet av alvorlige bivirkninger blant våre studiepasienter. Samme konklusjon ble raskt trukket både i WHO Solidarity og i den store britiske Recovery-studien, og hydroksyklorokin-armen ble igjen startet i Solidarity-studien. Samme kveld ble den mye omtalte Lancet-studien trukket tilbake grunnet tvil om datagrunnlaget. Vi så oss nødt til å revidere NFIM-dokumentet igjen, få dager etter forrige revisjon. Noen timer etter at det nye NFIM-dokumentet var publisert, gikk den britiske Recovery-studien ut med resultater på sin hjemmeside: Hydroksyklorokin har ingen klinisk meningsfull effekt ved COVID-19.



Hydroksylorokin-armen er nå stanset på nytt i WHO Solidarity studien, og data analyseres med tanke på sluttrapport. I skrivende stund rapporterer Recovery-studien om betydelig klinisk effekt av dexametason hos respirator-behandlede COVID-19 pasienter. Bidragene fra WHO Solidarity og Recovery viser hvor viktig det er å gjennomføre store randomiserte studier. Det er behov for begge disse studiene da ulike medikamenter testes, da det er svært ulik dødelighet i de to studiene, og da WHO studien inkluderer en rekke forskjellige land fra ulike kontinenter. WHO Solidarity fortsetter nå til man har harde endepunkter på remdesivirarmen. Dersom denne kommer ut med et resultat tilsvarende den foreløpige rapporten fra NIH-studien som ble publisert i NEJM i mai, vil vi sannsynligvis stå igjen med at remdesivir gir en moderat, men sikker effekt på overlevelse. Dette vil også være et svært viktig bidrag til COVID-forskningen.

Hva med veien videre? Det vil være vi være viktig å koordinere store studier for å unngå konkurranse om de samme pasientene og å slå sammen datasett for å kunne konkludere raskt om en behandling virker eller ikke. Data må være solide nok til å kunne gi markedsføringstillatelse av nye medikamenter eller av eksisterende medikamenter for nye indikasjoner. Lovende data fra fase 2 studier må raskt kunne etterprøves i store fase 3 studier. Når vi nå får dokumentasjon på at antivirale og immunmodulerende medikamenter som remdesivir og dexametason ser ut til å ha effekt, vil neste steg være å teste ut om kombinasjonsbehandling kan være enda mer effektivt.

Disse momentene er lagt inn i forslag til en ny europeisk plattform for utprøving av medikamenter for COVID-19 og andre pandemier. Sammen med franske INSERM og det europeiske studienettverket ECRIN, er Norge ved OUS og FHI med på en Horizon 2020-søknad hvor OUS vil få ansvar for å utarbeide denne nye plattformen dersom vi får finansiering. Evnen til å respondere raskt og riktig, og raskt generere solide data, vil være avgjørende. Vi må lære av COVID-19. Dette blir ikke den siste pandemien.

FOTOGÅTEN



Nå for tida, når mange politikere og noen få andre mener at sykehus bør bygges som skyskrapere i trange omgivelser i et land med landarealer i overflod, minner jeg om at livreddende medisinsk virksomhet ble drevet i et av våre nærmeste naboland for 200 år siden under enkle forhold i denne tukulen. Av hvem, og hvor?

BM



(Se svar på side 42)

Minneord Ernst Arne Høiby



Ernst Arne Høiby, en velkjent mann for mange av *pest-POSTEN*s lesere, døde den 19. mars i år, noen dager før han ville ha fylt 75 år. En leder i norsk mikrobiologi har forlatt oss, men hans innsats og betydning for norsk mikrobiologi vet andre mer om enn jeg, og fortjente minneord, skrevet av mikrobiologikolleger, er publisert i aviser.

Jeg kjente mest Arne som den allviteren han var med omfattende kunnskaper på en rekke felt utenom mikrobiologi og medisin. Hans interessefelt omfattet blant annet historie, kultur i mange varianter, biologi, sport og viner. Det gjorde at det alltid var interessant å møte og samtale med Arne. Vi gikk aldri tom for samtaleemner da få emner var fremmede for ham. Jeg var alltid imponert over hans grundige kunnskaper om kompliserte fenomener. Etter våre samtaler sendte han meg av og til artikler som kastet lys over ting vi hadde diskutert. Takk Arne. Du var en god venn – og vil bli savnet.

Bjørn Myrvang



CRESEMBA[®]

(ISAVUCONAZOLE)

Eneste azol indisert for både invasiv aspergillrose og mukormykose

Administrasjon av Cresemba med pasienten i fokus;

- bioekvivalent IV og PO formulering
- en gang daglig ved vedlikeholdsdose og kan tas med eller uten mat
- ingen dosejustering for nedsatt nyrefunksjon
- ingen dosejustering for mild/moderat nedsatt leverfunksjon
- ingen dosejustering i kombinasjon med immun-suppressiva som ciklosporin, sirolimus og takrolimus.

Ref. Cresemba SPC sist oppdatert 01/2020

Cresemba is exclusively licensed by Basilea Pharmaceutica International Ltd to Unimedic Pharma AB in Denmark, Finland, Norway and Sweden.

 **UNIMEDIC[®]**
PHARMA
unimedicpharma.se

Utvalgt sikkerhetsinformasjon: Cresemba[®] (isavukonazolsulfat).

Pulver til konsentrat 200 mg og harde kapsler 100 mg. Til behandling hos voksne av invasive aspergillrose og mukormykose hos pasienter der amfotericin B ikke er egnet. **Dosering:** Anbefalt startdose er to kapsler eller ett hetteglass etter rekonstituering og fortyning (tilsvarende 200 mg isavukonazol) hver 8. time i de første 48 timene (6 administrasjoner totalt). Anbefalt vedlikeholdsdose er to kapsler eller ett hetteglass etter rekonstituering og fortyning én gang i døgnet, fra og med 12 til 24 timer etter siste startdose. Behandlings varighet skal bestemmes av den kliniske responsen. **Forsiktighetsregler:** Bruk ikke Cresemba samtidig med ketokonazol, høy dose ritonavir, potente CYP3A4/5-induktorer eller til pasienter med familiært kort QT-syndrom. Forsiktighet bør utvises til pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon da Cresemba er ikke undersøkt hos slike pasienter. Interaksjon med andre legemidler må leses nøye i preparatomtalen før bruk. Cresemba er ikke anbefalt til kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon. Les preparatomtalen nøye før bruk.

Cresemba «Basilea»

Antimykotikum. KAPSLER, harde 100 mg: Hver kapsel inneholder: **Isavukonazolsulfat** 186,3 mg tilsv. **isavukonazol** 100 mg. Fargestoff: Rødt og sort jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 200 mg:** Hvert hetteglass inneholder: **Isavukonazolsulfat** 372,6 mg tilsv. **isavukonazol** 200 mg, mannitol, svovelsyre (til pH-justering). **Indikasjoner:** *Voksne:* Behandling av invasiv aspergillose. Behandling av mukormykose der amfotericin B ikke er egnet. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antimykotika. **Dosering:** Behandlingsvarighet bestemmes av klinisk respons. Ved behandling >6 måneder må nytte-/risikobalansen overveies nøye. Pga. høy oral biotilgjengelighet er bytte mellom i.v. og oral administrering egnet når klinisk indisert. **Startdose:** 200 mg (1 hetteglass eller 2 kapsler) hver 8. time i de første 48 timene (6 administreringer totalt). **Vedlikeholdsdose:** 200 mg (1 hetteglass eller 2 kapsler) 1 gang/døgn, fra og med 12-24 timer etter siste startdose. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering ved lett/moderat nedsatt leverfunksjon. Bruk anbefales ikke ved kraftig nedsatt leverfunksjon med mindre mulig nytte anses større enn risiko, og pasienten skal overvåkes nøye for legemiddeltoksitet. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ingen dosejustering nødvendig, inkl. ved nyresykdom i sluttstadiet. **Barn og ungdom <18 år:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. **Eldre:** Ingen dosejustering nødvendig. Begrenset klinisk erfaring. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av ketokonazol, høydose ritonavir (>200 mg hver 12. time), sterke CYP3A4-/CYP3A5-induktorer som f.eks. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, langtidsvirkende barbiturater (f.eks. fenobarbital), fenytoin og johannesurt (prykkperikum), eller moderate CYP3A4-/CYP3A5-induktorer som efavirenz, nafcillin og etravirin. Familiært kort QT-syndrom. **Forsiktighetsregler:** **Overfølsomhet:** Kan gi hypotensjon, respirasjonssvikt, dyspné, legemiddelerupsjon, pruritt og utslett. Forsiktighet bør utvises ved overfølsomhet for andre azoler. **Alvorlige kutane bivirkninger:** Er sett ved bruk av azoler, f.eks. Stevens-Johnsons syndrom. I slike tilfeller skal legemidlet seponeres. **QT-forkortelse:** Forkorter QTc-intervallet på en konsentrasjonsrelatert måte. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk med andre legemidler som reduserer QT-intervallet. Se også Kontraindikasjoner. **Forhøyede levertransaminaser:** Er sett, men krever sjelden seponering. Overvåkning av leverenzymmer skal overveies, som klinisk indisert. **Hepatitt:** Er sett ved bruk av azolantimykotika, inkl. isavukonazol. **Infusjonsrelaterte reaksjoner:** Bl.a. hypotensjon, dyspné, svimmelhet, parestesi, kvalme og hodepine er sett. Infusjonen skal stanses ved slike reaksjoner. **Biljøring og bruk av maskiner:** Moderat påvirkning. Bør unngås ved symptomer på forvirret tilstand, somnolens, synkope og/eller svimmelhet. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Se Kontraindikasjoner. Se SPC for mer detaljerte anbefalinger for samtidig administrering. Dosejustering er ikke nødvendig ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-/CYP3A5-hemmere, men forsiktighet anbefales pga. økte bivirkninger. Samtidig bruk av milde CYP3A4-/CYP3A5-induktorer skal unngås, med mindre mulig nytte anses større enn risiko. Samtidig bruk av sterke/moderate CYP3A4-/CYP3A5-induktorer eller høydose ritonavir er kontraindisert. Kan øke systemisk eksponering for CYP3A4-/CYP3A5-substrater, og egnet terapeutisk overvåkning og dosejustering av disse legemidlene kan være nødvendig. Kan redusere systemisk eksponering for CYP2B6-substrater og forsiktighet anbefales, spesielt for legemidler med lav terapeutisk indeks. Kan øke eksponeringen av P-gp-substrater, og overvåkning og dosejustering av disse kan være nødvendig ved samtidig bruk, spesielt for legemidler med lav terapeutisk indeks. Kan øke plasmakonsentrasjonen av BCRP-substrater, og forsiktighet anbefales. Samtidig bruk av OCT2-substrater kan gi økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene. Kan gi lett økt plasmakonsentrasjon av UGT-substrater og overvåkning av toksisitet anbefales. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Ingen data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet. Human risiko er ukjent. Skal ikke brukes under graviditet, bortsett fra ved alvorlige/potensielt livstruende soppinfeksjoner der forventet nytte for moren oppveier mulig risiko for fosteret. Anbefales ikke til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. **Amming:** Dyrestudier viser utskillelse i melk. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling. **Fertilitet:** Ingen data. Dyrestudier viste ingen nedsatt fertilitet hos hann- eller hunnrotte. **Bivirkninger:** **Vanlige** ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Gastrointestinale: Oppkast, diaré, kvalme, abdominalsmerter. Hjerne/kar: Tromboflebitt. Hud: Utslett, pruritus. Lever/galle: Forhøyede leverkjemitester (inkl. økt ALAT, ASAT, økt alkalisk fosfatase, bilirubin og LDH i blod, økt γ -GT, leverenzymmer, unormal leverfunksjon og leverfunksjonstest, hyperbilirubinemi og økte transaminaser). Luftveier: Dyspné, akutt respirasjonssvikt. Neurologiske: Hodepine, somnolens. Nyre/urinveier: Nyresvikt. Psykiske: Delirium (inkl. forvirringstilstand). Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, nedsatt appetitt. Øvrige: Brystmerter, tretthet¹, utmattelse², reaksjon på injeksjonsstedet. **Mindre vanlige** ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Blod/lymf: Nøytropeni, trombocytopeni, pancytopeni, leukopeni, anemi. Gastrointestinale: Dyspepsi, forstoppelse, abdominal distensjon. Hjerne/kar: Atriell fibrillering, takykardi, bradykardi, palpitasjoner, atrieflimmer, QT-forkortelse, supraventrikulær takykardi, ventrikulære ekstrasystoler, supraventrikulære ekstrasystoler, sirkulasjonskollaps, hypotensjon. Hud: Petekier, alopeci, legemiddelerupsjon, dermatitt. Immunsystemet: Overfølsomhet. Lever/galle: Hepatomegali, hepatitt. Luftveier: Bronkospasme, takypné, hemoptyse, epistakse. Muskel-skjelettsystemet: Ryggmerter. Neurologiske: Krampeanfallet, synkope, svimmelhet, parestesi, encefalopati, presynkope, perifer neuropati, dysgeusi. Psykiske: Depresjon, insomni. Stoffskifte/ernæring: Hypomagnesemi, hypoglykemi, hypokalbinemi, feilernæring. Øre: Vertigo. Øvrige: Perifert ødem¹, malaise, asteni.¹ Gjelder infusjonsvæske.² Gjelder kapsler. **For farmakologiske egenskaper**, se pkt. 5 i SPC.

Pakninger og priser: **Kapsler:** 14 stk.¹ (blister) kr 9276,00. **Pulver til konsentrat til infusjonsvæske:** 10 ml¹ (hettegl.) kr 5180,40. **Refusjon:** ¹H-resept: J02A C05_2 Isavukonazol Refusjonsberettiget bruk: 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 hvis kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist. (222) En blå resept kan ekspederes med H-resept som hjemmel hvis resepten er forskrevet for legemiddelet ble overført til H-reseptordningen. **Sist endret:** 23.10.2019 **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 01/2020

Doktorgrad

Candidemi i Norge og Norden
- epidemiologi, klinikk og
overlevelse

Liv Hesstvedt

disputerte for ph.d-graden
den 8. februar 2019 ved

Universitetet i Oslo



Avhandlingens tittel: Aspects of candidemia in Norway and in the Nordic countries: A contribution to the understanding of epidemiology, clinical aspects and outcome in patients with candidemia

Hovedveileder: Ingvild Nordøy

Biveiledere: Peter Gaustad og Fredrik Müller

Infeksjon med gjærsopp i blodet, candidemi, er sjelden tilstand hos friske individer, men forekommer i økende grad med høyere alder og annen underliggende sykdom. Tilstanden kan være vanskelig å avdekke og forsinke oppstart av behandling.

På tross av nye intravenøse medisiner for



Illustrasjon: Colourbox

behandling av soppinfeksjon de senere år er dødeligheten høy. Forekomsten av sykdommen i Norge har i perioden 1991-2004 vært lav, og i de andre nordiske land relativt stabil frem til 1990.

Vi fant lav forekomst av denne typen infeksjon og ikke tegn til økt motstandsdyktighet hos soppen mot tilgjengelige medisiner i Norge over en lang tidsperiode på 22 år (1991-2012). Som i Norge var forekomsten av sykdommen lav i Sverige og Finland for året 2011, mens den i Danmark var 3 ganger så høy, av uklare årsaker.

Faktorene som økte risikoen for infeksjon varierte med alder. Flere pasienter under 65 år fikk cellegift, immundempende behandling eller hadde en sentral venøs tilgang enn de over 65 år. De eldste (>65 år) hadde i større grad underliggende kreftsykdom og hadde gjennomgått kompliserte mageoperasjoner.

Blant de yngre pasientene (<65 år) døde 1 av 5 pasienter, mens nesten halvparten av de eldre (>65 år) døde. De yngre pasientene fikk oftere soppbehandling, sammenlignet med de eldre. Dette kan skyldes at de eldre pasientene ikke ønsket behandling grunnet langtkommet kreftsykdom, at tilstanden var vanskelig å avdekke eller døde før diagnosen ble stilt.

Budskapet fra studien er at candidemi i Norge er en infeksjon med lav forekomst, men med høy dødelighet spesielt blant eldre (>65 år). Soppbehandling bør vurderes gitt til flere eldre for å bedre overlevelsen.

Doktorgrad

Immunitet og effekt av probiotika
hos hivpositive immunologiske
non-respondere

Birgitte Stiksrud

disputerte for ph.d-graden
den 23. oktober 2019 ved

Universitetet i Oslo



Thesis title: Chronic immune activation and inflammation in HIV-infected immunological non-responders: A study of innate and adaptive immunity and effect of probiotic intervention

Principal supervisor: Professor II Anne Margarita Dyrhol Riise, Faculty of Medicine, University of Oslo

First opponent: Assistant Professor Gitte Kronborg, University of Copenhagen, Denmark

Second opponent: Assistant Professor Marcus Buggert, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Sweden

Trial Lecture: Behandling med anti-retrovirale midler og forebygging av HIV i 2019.

Despite modern antiretroviral therapy (ART) and persistent viral suppression, approximately 12-30%



Illustrasjon: Colourbox

of people living with HIV (PLWH) do not normalize their CD4+ T cell count, denoted immunological non-responders (INR). INR have increased risk of developing AIDS defining illnesses, non-AIDS related morbidities and higher mortality, probably in part caused by increased chronic immune activation and inflammation.

Alterations in the gut microbiota and destruction of the gut mucosal barrier with subsequent leakage of microbial products into the systemic circulation could be one of the sources of chronic inflammation.

This thesis aimed to characterize differences in chronic immune activation and inflammation between a cohort of INR and a cohort of ART-treated PLWH with adequate CD4 recovery, to search for biomarkers for incomplete CD4 gain on ART and to evaluate the effects of probiotic intervention in virally suppressed PLWH with a subnormal CD4 count. The patients were recruited from Oslo University Hospital with contribution from Karolinska University Hospital. Blood and fecal samples were collected.

The INR cohort displayed a more activated innate and adaptive immune system compared with PLWH on ART with normalized CD4 counts. In particular, plasma interferon-inducible protein 10 (IP-10) was increased in the INR cohort and associated with reduced future CD4 recovery. In a randomized controlled pilot study, eight weeks of intervention with a multistrain probiotic was well tolerated, induced shifts in the gut microbiota consistent with the probiotic strains administered, and seemed to reduce markers of coagulation and inflammation.

These findings contribute to the understanding of the immunological mechanisms causing an inadequate CD4 recovery in INR. The usefulness IP-10 as a potential biomarker for incomplete CD4 gain in clinical practice, as well as the potential beneficial effect of probiotic intervention have to be further elaborated in larger prospective studies.

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

ZAVICEFTA brukes til følgende indikasjoner hos voksne:¹



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



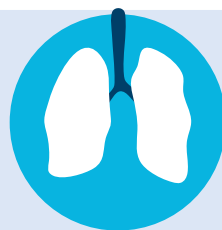
Komplisert urinveisinfeksjon (komplisert UVI), inkludert pyelonefritt

cUVI



Komplisert intraabdominal infeksjon (komplisert IAI)

ciAI



Sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP)

HAP/VAP

Avibaktam hemmer både Ambler klasse A og klasse C betalaktamaser og enkelte klasse D-enzymmer, inkludert betalaktamaser med utvidet spektrum (ESBL), KPC og OXA-48 karbapenemaser, og AmpC-enzymmer. Avibaktam hemmer ikke klasse B-enzymmer (metallobetalaktamaser) og klarer ikke å hemme mange av klasse D-enzymene¹.

ZAVICEFTA SIKKERHETSINFORMASJON

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene eller cefalosporiner. Alvorlig overfølsomhet for ethvert annet betalaktamantibiotikum. Interaksjoner: Samtidig bruk av probenecid anbefales ikke. Samtidig høydosebehandling med cefalosporiner og nefrotoksiske legemidler som aminoglykosider eller potente diuretika kan påvirke nyrefunksjonen negativt. Samtidig bruk av kloramfenikol bør unngås. Forsiktighetsregler: Cefazidim og avibaktam elimineres via nyrene og dosen reduseres iht graden av nedsatt nyrefunksjon. Nøyte monitorering av estimert CrCL anbefales. Se SPC for utfyllende informasjon.

▼ Zavancefta «Pfizer»

C Antibiotikum, cefalosporin + betalaktamasehemmer.

ATC-nr.: J01D D52

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

Infeksjonstype	Behandlingsvarighet
cIAI ^{1,2}	5-14 dager
cUVI, inkl. pyelonefritt ²	5-10 dager/3
Sykehuservvert pneumoni, inkl. VAP ²	7-14 dager
Infeksjoner forårsaket av aerobe, gramnegative organismer ^{1,2,5}	Avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad og pasientens kliniske og bakteriologiske utvikling ⁴

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

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

³ Total varighet som er vist kan inkludere i.v. ceftazidim/avibaktam etterfulgt av hensiktsmessig peroral behandling.

⁴ Svært begrenset erfaring med bruk >14 dager.

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

Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering nødvendig. Nedsatt nyrefunksjon:

Ingen dosejustering nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon (estimert CICR ≥ 51 - ≤ 80 ml/minutt). Anbefalte i.v. doser ved estimert CICR ≤ 50 ml/minutt:

Estimert Cl _{CR} (ml/minutt)	Dose	Frekvens
31-50	1 g/0,25 g	Hver 8. time
16-30	0,75 g/0,1875 g	Hver 12. time
6-15	0,75 g/0,1875 g	Hver 24. time
ESRD inkl. i hemodialyse ¹	0,75 g/0,1875 g	Hver 48. time

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

Barn og ungdom <18 år: Ingen doseanbefaling kan gis. Sikkerhet og effekt ikke fastslått. **Tilberedning/Håndtering:** Se pakningsvedlegg. Standard aseptisk teknikk skal brukes. Pulveret rekonstitueres med 10 ml steril vann til injeksjonsvæsker. Rekonstitueringsstid er <2 minutter. Rekonstituert konsentrat skal være svakt gult og fritt for partikler. Fortynnes umiddelbart ved overføring til infusjonspose med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9%), dekstrose (glukose)-oppløsning 50 mg/ml (5%), natriumklorid- 4,5 mg/ml og dekstrose (glukose)-oppløsning 25 mg/ml eller Ringerlaktat. En infusjonspose på 100 ml kan brukes for tilaging av infusjonsvæske, basert på pasientens volumbehov. Total tidsbruk for rekonstituering og fortynning bør ikke overstige 30 minutter. Administrering: Gis som i.v. infusjon over 120 minutter. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene eller cefalosporiner. Alvorlig overfølsomhet for ethvert annet betalaktamantibiotikum (f.eks. penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer). **Forsiktighetsregler:** Overfølsomhetsreaksjoner: Alvorlige, og noen ganger fatale, overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme. Ved overfølsomhetsreaksjoner må behandling seponeres umiddelbart og tilstrekkelige akutttiltak iverksettes. Forsiktighet bør utvises dersom ceftazidim/avibaktam gis til pasienter med ikke-alvorlig overfølsomhetsreaksjon for penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer. Clostridium difficile-assosiert diaré: Er sett ved bruk, og kan nødvendigvis seponering og spesifikk behandling. Nedsatt nyrefunksjon: Nøye monitorering av estimert CICR anbefales, da CICR kan endres raskt, særlig tidlig i behandlingsforløpet. Direkte antiglobulintest (DAGT eller Coombs test) serokonversjon og potensiell risiko for hemolytisk anemi: Bruk av ceftazidim/avibaktam kan føre til positiv direkte antiglobulintest (DAGT eller Coombs test), som kan interferere med krysstesting av blod og/eller føre til legemiddelindusert immunhemolytisk anemi. Ved anemi under/etter behandling skal denne muligheten undersøkes. Aktivitetsspektrum: Ceftazidim har liten eller ingen effekt på de fleste grampositive organismer og de anaerobe, og ytterligere antibakterielle midler skal brukes ved kjønnskap til eller mistanke om disse. Avibaktam hemmer ikke klasse B-enzymene (metallo-betalaktamaser) og mange av klasse D-enzymene. Ikke-følsomme organismer: Langvarig bruk kan føre til overvekst av ikke-følsomme organismer (f.eks. enterokokker, sopp) som kan kreve behandlingsavbrudd eller andre egnede tiltak. Interaksjoner med laboratorietester: Ceftazidim kan interferere med tester som baserer seg på kopppereduksjon (Benedicts, Fehlings, Clinitest) for deteksjon av glukosuri, som fører til falske positive resultater. Hjelpetoffer: Hvert hetteglass inneholder 6,44 mmol natrium (ca. 148 mg), og dette skal vurderes ved kontrollert natriumdiett. Bilkjøring og bruk av maskiner: Bivirkninger som kan påvirke bilkjøring/maskinbruk (f.eks. svimmelhet) kan oppstå. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Samtidig bruk av probenecid anbefales ikke. Samtidig høydosebehandling med cefalosporiner og nefrotoksiske legemidler som aminoglykosider eller potente diuretika (f.eks. furosemid) kan påvirke nyrefunksjonen negativt. Samtidig bruk av klarformfenol bør unngås pga. mulig antagonisme. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Skal kun brukes dersom fordel oppveier risiko. Dyrestudier med ceftazidim indikerer ingen direkte/indirekte skadelige effekter mhp. graviditet, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Dyrestudier med avibaktam har vist reproduksjonstoksitet uten bevis for teratogene effekter. Amming: Ceftazidim går over i morsmelk i små mengder. Ukjent om avibaktam går over i morsmelk. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. Fertilitet: Ikke undersøkt hos mennesker. **Bivirkninger:** Svært vanlige ($\geq 1/10$): Blod/lymf: Positiv direkte Coombs test. Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/100$): Blod/lymf: Eosinofili, trombocytose, trombocytopeni. Gastrointestinale: Diaré, abdominal smerte, kvalme, oppkast. Hud: Makulopapulært utslett, urticaria, pruritus. Infeksiøse: Candidiasis (inkl. vulvovaginal candidiasis og oral candidiasis). Lever/galle: Økt ALAT, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt γ -GT, økt LDH i blod. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Øvrige: Trombose/flebbitt på infusjonsstedet, pyreksi. Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/1000$): Blod/lymf: Nøytropeni, leukopeni, lymfocytose. Gastrointestinale: Dysgeusi. Infeksiøse: Clostridium difficile-kolitt, pseudomembranøs kolitt. Nevrologiske: Parestesi. Nyre/urinveier: Økt kreatinin i blod, økt urea i blod, akutt nyreskade. Svært sjeldne ($<1/10000$), ukjent: Blod/lymf: Agranulocytose, hemolytisk anemi. Hud: Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, angioødem, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Lever/galle: Gulsott. Nyre/urinveier: Tubulointerstisiell nefritt. **Overdosering/Forgiftning: Symptomer:** Kan føre til nevrologiske følgesykdommer inkl. encefalopati, kramper og koma pga. ceftazidim. Behandling: Serumnivå av ceftazidim kan reduseres ved hemodialyse eller peritoneal dialyse. Se Giftninformasjonens anbefalinger for andre beta-laktamantibakterielle midler J01D på www.felleskatalogen.no. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Etter rekonstituering: Fortynnes umiddelbart. Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i opptil 24 timer ved 2-8°C, etterfulgt av opptil 12 timer <25°C. Bør fra et mikrobiologisk synspunkt brukes umiddelbart. Brukeren er ansvarlig for oppbevaringsstid og -forhold, som normalt bør være <24 timer ved 2-8°C/romtemperatur, med mindre fortynning/rekonstituering er utført under aseptiske forhold.

Utleveringsbestemmelser: Skal kun utleveres til bruk på menneske.

Pakninger og priser: 10 stk. (hettegl.) kr 13422,00.

Sist endret: 22.08.2018

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

Doktorgrad

Antibiotikabehandling
mot ryggsmertes

Lars Christian Bråthen

disputerte for ph.d-graden
den 21. januar 2020 ved

Universitetet i Oslo



Thesis title: Chronic low back pain with Modic changes - Antibiotic treatment and clinical characteristics.

Main supervisor: Seksjonsleder Kjersti Storheim, Forsknings- og formidlingsenheten for muskelskjeletthelse (FORMI), Oslo University Hospital.

First opponent: Professor emeritus Peter Croft, Keele University, Staffordshire, United Kingdom

Second opponent: Professor Raymond WJG Ostelo, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

Modic changes are vertebral changes extending from the endplate visible on an MRI, and are associated with back pain. A randomized trial from 2013 concluded that 3 months oral



Illustrasjon: Colourbox

amoxicillin/clavulanate treatment provide a large effect for patients with chronic low back pain and Modic changes. This led to increased antibiotic treatment for low back pain. The scientific environment required that the results should be replicated in further trials before treatment guidelines could be changed for this patient group.

This thesis is based on the AIM-study (Antibiotics in Modic changes) that was initiated to reassess the results of the 2013-trial. At six Norwegian hospitals, a total of 180 patients with chronic low back pain and Modic changes were randomized to 100 days of encapsulated amoxicillin or placebo. All patients, trial staff, researchers and statisticians were blinded to the treatment group.

The results showed that there were no clinically significant differences between the antibiotic group and the placebo group in patient reported outcome measures of disability, pain intensity or quality of life at one year follow-up. Neither were there any clinically relevant differences in subgroups of patients, defined by the type of Modic changes or clinical information.

In addition, it was investigated whether patients with type 1 Modic changes (oedema type) have different clinical outcomes and measurements compared to patients with type 2 Modic changes (fatty type). No relevant differences were found between patients with these types of Modic changes.

The key message from this thesis is that the results of the AIM-study did not support the use of antibiotic treatment for chronic low back pain and Modic Changes.

Fosfomycin Infectopharm

Baktericid effekt & unik virkningsmekanisme

Indisert for behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn inkludert nyfødte:

- Osteomyelitt
- Kompliserte urinveisinfeksjoner
- Nosokomiale infeksjoner i nedre luftveier
- Bakteriell meningitt
- Bakteriemi i forbindelse med eller mistenkes å ha sammenheng med infeksjonene ovenfor.

Ref. Fosfomycin Infectopharm® SPC sist oppdatert 01/2020



Utvalgt sikkerhetsinformasjon:

Fosfomycin Infectopharm 40 mg/ml pulver til intravenøst antibiotika. Til behandling av infeksjoner hos voksne, barn og nyfødte: osteomyelitt, kompliserte urinveisinfeksjoner, nosokomiale infeksjoner i nedre luftveier, bakteriell meningitt, bakteriemi som oppstår i forbindelse med eller som mistenkes å ha sammenheng med noen av infeksjonene ovenfor. Fosfomycin bør kun brukes dersom antibakterielle midler som vanligvis anbefales som innledende behandling av infeksjonene listet ovenfor vurderes som uegnede, eller når anbefalt innledende behandling ikke viser effekt. **Dosering:** fastsettes ut fra indikasjon, alvorlighetsgrad og infeksjonssted, mottakelighet for Fosfomycins patogener og nyrefunksjon. Hos barn tas også alder og kroppsvekt i betraktning. **Forsiktighetsregler:** Samtidig administrasjon av intravenøs Fosfomycin med et annet antibakterielt middel bør vurderes når dette er mulig, ved å ta i betraktning patogenets(enes) resterende mottakelighet under behandling. Hos pasienter med alvorlig nyresvikt reduseres eliminasjonen betydelig. De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling er gastrointestinale forstyrrelser og reaksjoner på injeksjonsstedet. Andre viktige bivirkninger inkluderer hypokalemi og/eller hypernatremi. **Les preparatomtalen nøye før bruk.**

Fosfomycin «Infectopharm»

Antibakterielt middel. PULVER TIL INFUSJONSVEÆSKE, oppløsning 40 mg/ml: Hver flaske inneholder: Dinatriumfosfomycin tilsvarende fosfomycin 2 g, resp. 4 g, succinsyre. Indikasjoner: Til behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn inkl. nyfødte: Osteomyelitt, kompliserte urinveisinfeksjoner, nosokomiale infeksjoner i nedre luftveier, bakteriell meningitt, bakteriemi som oppstår i forbindelse med eller som mistenkes å ha sammenheng med noen av infeksjonene ovenfor. Bør kun brukes dersom antibakterielle midler som vanligvis anbefales som innledende behandling av infeksjonene ovenfor vurderes som uegnede, eller når disse alternative antibakterielle midlene ikke viser noen effekt. Vedrørende kombinasjon med andre antibiotika, se Forsiktighetsregler og Interaksjoner. Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler. **Dosering:** Daglig dose fastsettes ut fra indikasjon, alvorlighetsgrad og infeksjonssted, nyrefunksjon og patogenets følsomhet for fosfomycin. Behandlingsvarighet bestemmes av infeksjonstype, alvorlighetsgrad og klinisk respons. Relevante terapeutiske retningslinjer skal følges. **Voksne og ungdom ≥ 12 år (>40 kg) med estimert $Cl_{CR} > 80$ ml/minutt:** Maks. enkeltdose er 8 g. Høydoserregimet fordelt på 3 doser skal brukes ved alvorlige infeksjoner som er/antas å være forårsaket av en mindre mottakelig bakterie. Spesiell forsiktighet skal utvises ved høye doser pga. begrensede sikkerhetsdata, spesielt for doser > 16 g/dag. **Osteomyelitt:** 12-24 g fordelt på 2-3 doser. **Komplisert urinveisinfeksjon:** 12-16 g fordelt på 2-3 doser. **Nosokomial infeksjon i nedre luftveier:** 12-24 g fordelt på 2-3 doser. **Bakteriell meningitt:** 16-24 g fordelt på 3-4 doser. **Nyfødte, spedbarn og barn < 12 år (≤ 40 kg):** Dosering skal baseres på alder og kroppsvekt. Doseringsanbefalinger er basert på svært begrensede data.

Alder/kroppsvekt (KV)	Daglig dosering
Premature nyfødte (alder ^a <40 uker)	100 mg/kg KV fordelt på 2 doser
Nyfødte (alder ^a 40-44 uker)	200 mg/kg KV fordelt på 3 doser
Spedbarn 1-12 måneder (<10 kg)	200-300 ^b mg/kg KV fordelt på 3 doser
Spedbarn og barn 1-12 år (10-40 kg)	200-400 ^b mg/kg KV fordelt på 3-4 doser

^a Sum gestasjonsalder og postnatal alder. ^b Høydoserregimet kan vurderes ved kraftige infeksjoner og/eller alvorlige infeksjoner (som meningitt), spesielt når det er kjent eller foreligger mistanke om at de er forårsaket av organismer med moderat mottakelighet.

Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering nødvendig. Nedsatt nyrefunksjon: Hos voksne og eldre: Det er uklart om dosereduksjon er nødvendig ved estimert Cl_{CR} 40-80 ml/minutt. Stor forsiktighet skal utvises, spesielt ved doser i øvre del av anbefalt doseområde. Dosen justeres etter grad av nedsatt nyrefunksjon, estimert vha. Cockcroft-Gault-formelen. Første dose bør økes med 100% (metningsdose) til maks 8 g. Dosering ved nedsatt nyrefunksjon:

Cl_{Cr} (ml/minutt)	$Cl_{Cr, nedsatt}/Cl_{Cr, normal}$	Anbefalt daglig dose ^a
40 ml/minutt	0,333	70% (fordelt på 2-3 doser)
30 ml/minutt	0,250	60% (fordelt på 2-3 doser)
20 ml/minutt	0,167	40% (fordelt på 2-3 doser)
10 ml/minutt	0,083	20% (fordelt på 1-2 doser)

^aDosen er uttrykt som en andel av den dosen som ville vært hensiktsmessig dersom pasientens nyrefunksjon var normal.

Nedsatt nyrefunksjon hos barn: Ingen doseanbefalinger kan gis. **Eldre:** Forsiktighet anbefales ved doser i øvre del av anbefalt doseområde. **Pasienter på dialysebehandling:** Kronisk intermitterende dialyse (hver 48. time): 2 g gis på slutten av hver dialyseøkt. Kontinuerlig venovenøs hemofiltrasjon (postdilusjon CVVHF): Ingen dosejustering nødvendig. **Tilberedning/Håndtering:** Rekonstitueres og fortynnes for bruk i vann til injeksjonsvæsker, glukose 50 mg/ml (5%) eller 100 mg/ml (10%) infusjonsvæske. Skal ikke blandes med andre parenterale preparater enn disse. Natriumkloridholdige oppløsningsvæsker skal ikke brukes. Rist hetteglasset for rekonstituering for å løse opp pulveret. Glassflaskene på 2 g og 4 g rekonstitueres med 20 ml oppløsningsvæske, og overføres deretter til egnet infusjonsbeholder for ytterligere fortynning med hhv. 30 ml eller 80 ml oppløsningsvæske. Fortrengningsverdiene for oppløsningene er 1 ml for pakning på 2 g og 2 ml for pakning på 4 g, dvs. 2% økning i volum. Dette må tas i betraktning når ikke hele volumet brukes i den endelige fortynnede oppløsningen. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon. **Administrering:** Gis kun i.v. Infusjonsvarighet på minst 15 og 30 minutter for pakning på hhv. 2 g og 4 g. Kun klare oppløsninger skal brukes. Utisikket intraarteriell injisering kan gi skade. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Samtidig administrering av annet antibakterielt middel bør vurderes når dette er mulig, ved å ta i betraktning patogenets(enes) resterende mottakelighet under behandling. Det er uklart om resistensutvikling overfor i.v. fosfomycin er høyere ved monoterapi, og samtidig administrering av andre antibakterielle midler bør vurderes for å unngå resistensutvikling. 1 g fosfomycin inneholder 14 mmol (320 mg) natrium, tilsvarende 16% av anbefalt daglig natriuminntak (WHO). Høyt natriumnivå ved bruk av fosfomycin kan gi redusert kaliumnivå i serum/plasma. Natriumfattig diett anbefales under behandlingen. Kaliumerstatning kan være nødvendig. Serumelektrolyttnivåer og vannbalanse må overvåkes under behandling. Forsiktighet bør utvises ved hjertesvikt, hypertensjon, hyperaldosteronisme, hypematremi eller pulmonalt ødem. Kaliumnivå i blod skal overvåkes under langtidsbehandling med høye doser, spesielt ved hjertefeil behandlet med digitalis (pga. mulig hypokalemi). Akutte og potensielt livstruende overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktisk sjokk) kan oppstå i svært sjeldne tilfeller. Ved første tegn (inkl. svette, kvalme og cyanose) skal infusjonen seponeres umiddelbart. Avhengig av klinisk tilstand skal i.v.-tilgangen ikke fjernes, da nødtiltak kan bli nødvendig. Kolitt og pseudomembranos kolitt er sett, alvorlighetsgraden kan variere fra mild til livstruende. Det er viktig å vurdere denne diagnosen ved diaré under eller etter administrering. Seponering av fosfomycin og spesifikk behandling for Clostridium difficile bør vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikken skal ikke brukes. **Bilkjøring og bruk av maskiner:** Bivirkninger som påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner kan oppstå. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Kombinasjon med betalaktamantibiotika, antibiotika i karbapenemklassen og de fleste antistafylokokkmidler har vanligvis en additiv til synergistisk effekt in vitro. Kombinasjon med aminosyrer har hovedsakelig uvesentlige til additive effekter. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Ingen kliniske data. Dyrestudier har ikke vist reproduksjonstoksiske effekter. Bør kun brukes hvis fordel oppveier risiko. **Amming:** Små mengder gått over i morsmelk. Bør ikke brukes med mindre fordel oppveier risiko. **Fertilitet:** Nedsatt human fertilitet er ikke rapportert. Studier hos rotte har vist nedsatt fertilitet ved inntak av supratherapeutiske doser. **Bivirkninger:** Begrensede data for barn, men frekvens, type og alvorlighetsgrad forventes å være lik som for voksne. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Gastrointestinale: Brekninger, magesmerter. Hud: Erytematøst utslett. Stoffskifte/ernæring: Hypematremi og/eller hypokalemi. Øvrige: Flebitt på injeksjonsstedet. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, diaré. Hud: Utslett. Lever galle: Økt alkalisk fosfatase i blod, forbigående økt ASAT og ALAT. Luftveier: Dyspné. Nevrologiske: Dysgeusi, hodepine. Stoffskifte/ernæring: Redusert matlyst, ødem. Øre: Vertigo. Øvrige: Fatigue. **Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$):** Blod/lymf: Aplastisk anemi, eosinofili. **Svært sjeldne ($< 1/10000$):** Immunsystemet: Anafylaktisk sjokk. Lever/galle: Fettlever (reversibelt etter seponering). Øye: Svekket syn. **Ukjent frekvens:** Blod/lymf: Agranulocytose, granulocytopeni, leukopeni, pancytopeni, trombocytopeni, neutropeni. Gastrointestinale: Pseudomembranos kolitt. Hjerte/kar: Takykardi. Hud: Angioødem, ansiktssødem, pruritus, urticaria. Lever/galle: Hepatitt, kolestatisk hepatitt, icterus, økt γ -GT. Luftveier: Astmaanfalle. Psykiske: Forvirring. **For farmakologiske egenskaper, se pkt. 5.1 SPC. Utleveringsbestemmelser:** Skal kun utleveres til bruk på menneske. **Pakninger og priser:** 10 × 2 g (glassflaske) kr 2331,30. 10 × 4 g (glassflaske) kr 4881,30. **Sist endret:** 22.02.2019. **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 01/2020

Doktorgrad

Akutt encefalitt og
aseptisk meningitt: klinikk,
immunaktivering og overlevelse

Else Quist-Paulsen

disputerte for ph.d-graden
den 22. januar 2020 ved

Universitetet i Oslo



Illustrasjon: Colourbox

indikasjon for etiologisk rettet behandling og de fleste pasienter skrives ut uten tilbud om oppfølging. Enkelte studier har antydnet at graden av immunaktivering i akuttfasen er korrelert med utfall av infeksjonene.

Studiens formål var å undersøke kliniske symptomer, etiologi, inflammatorisk respons og klinisk status etter 2 og 12 måneder hos pasienter med encefalitt og aseptisk meningitt. Vi inkluderte i en 4- års periode pasienter som ble spinalpunktert grunnet akutt oppståtte symptomer på CNS infeksjon. Vi fant agens hos 73 % av pasientene med aseptisk meningitt, og hos 53 % av pasientene med encefalitt. En overraskende høy andel pasienter fikk påvist bakteriell encefalitt, to pasienter fikk påvist B. burgdorferi infeksjon, mens to pasienter ble diagnostisert med encefalitt som følge av M. tuberculosis. Sammenlignet med pasienter med encefalopati av annen årsak var encefalitt assosiert med kombinasjonen av lave inflammasjonsparametere, kvalme og feber.

Analyse av spinalvæsken viste økt generell immunaktivering ved aseptisk meningitt og encefalitt sammenlignet med CSF funn hos pasienter uten CNS infeksjon, likevel var nivåene lavere enn hos pasienter med bakteriell meningitt. Graden av immunaktivering, uttrykt ved neopterin og IP-10, korrelerte med aktivering av Tryptophan metabolismen og dannelse av neurotoksiske metabolitter hos pasienter med encefalitt.

Vi fant at ved 2 måneders kontroll hadde henholdsvis 95% og 63% av pasientene med encefalitt og aseptisk meningitt persisterende

Avhandlingens tittel: Acute Encephalitis and Aseptic Meningitis; Clinical characteristics, immune activation and outcome

Hovedveileder: Vidar Ormaasen

Biveiledere: Oona Dunlop og Anne-Marte Bakken Kran

Encefalitt er en alvorlig tilstand og rask og målrettet behandling kan ha stor betydning. Imidlertid er encefalitt en diagnostisk utfordrende tilstand, og agens blir kun identifisert i rundt halvparten av tilfellene. Aseptisk meningitt omtales i litteraturen som godartet. Det er sjelden

symptomer. Av pasientene med aseptisk meningitt var 37% fremdeles sykemeldt. Sammenlignet med normaldata var livskvalitet redusert for begge gruppene (SF-35). For pasienter med encefalitt fant vi omvendt korrelasjon mellom immunaktivering i akuttfasen og livskvalitetsmål ved 2 måneders kontroll. Ved 12 måneders kontroll ble det ikke påvist nevrokognitive utfall hos pasienter med aseptisk meningitt, mens for pasienter med encefalitt ble det funnet redusert hukommelse, minne og tempo.

Budskapet fra studien er at man i utredning av encefalitt må søke bredt, og at også bakterielle agens må vurderes. Videre forskning må bidra til nye diagnostiske metoder for å øke andel pasienter med påvisbart agens. Immunaktivering initialt kan ha betydning for utfall av tilstanden. Pasienter med særlig encefalitt, men også aseptisk meningitt kan ha langvarige plager. Informasjon om dette og poliklinisk oppfølging etter utskrivelse er derfor viktig.

En hyllest til Jon Birger Haug

Claus Ola Solberg sa en gang i en tale at det var *pest-POSTEN* som var limet i «Norsk forening for infeksjonsmedisin», og forsamlingen ga ham sin umiddelbare støtte. Limet som binder medlemmer fra Tromsø i nord til Kristiansand i sør sammen.

Grunnleggeren og redaktøren de ti første åra, Oddbjørn Brubakk, fikk, ved flere anledninger og i nekrologen da han dessverre døde i 2019, en velfortjent takk for initiativet og innsatsen.

Men i 2020 –25 år etter at første nummer kom ut– er det på tide å hylle Jon Birger Haug, som gjennom alle år har hatt tittelen og gjort en stor jobb som redaksjonssekretær. Han har vært ansvarlig for at det hvert år er kommet ut tre- fire nummer av bladet, samt enkelte år supplementsnummer. Han har samlet inn tilstrekkelig stoff, og det har krevd slit. Han har redigert bladet og har sørget for at bladet blir trykket og distribuert. Bladet har hatt flere redaktører, som har skrevet viktige ledere, men i stor grad har redaktørenes innsats vært langt mer begrenset enn redaksjonssekretærens.

Til tross for travel jobb og innsats i viktige komiteer og utvalg, har Jon Birger stått på for *pest-POSTEN*. Sliten blir han sikkert, men han har satt sin ære i at *pest-POSTEN* skal leve. Til alle lesere av *pest-POSTEN*: Uten Jon Birger innsats ville bladet sett sitt siste nummer for lenge siden. Jeg har sikkert mange med meg når jeg hevder at han er den person som har gjort størst innsats for foreningen gjennom siste 25 år. Noen av oss har prøvd å innstille ham til viktige æresbevisninger for dette, men dessverre har vi ikke møtt nødvendig forståelse for innsatsen han har nedlagt til medlemmenes beste.



Redaksjonssekretæren under en velfortjent pause fra pest-POSTEN

Doktorgrad

MRSA-infeksjoner og
-bærerskap i Norge; epidemiologi,
forebygging og kontroll

Petter Elstrøm

disputerte for dr. philos-graden
den 28. mai 2020 ved

Universitetet i Oslo



Avhandlingens tittel: The epidemiology, prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections and colonisations in Norway

Veileder: Overlege Preben Aavitsland, Folkehelseinstituttet.

Første opponent: Avdelingsoverlege Iren Høyland Löhr, Stavanger universitetssjukehus, Helse Stavanger HF.

Andre opponent: Seksjonssjef Karl Pedersen, Avdelningen för djurhälsa og antibiotikafrågor, Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala, Sverige.

Staphylococcus aureus kan forårsake en rekke sykdommer og er en viktig årsak til infeksjoner i sykehus. Meticillin-resistente *S. aureus* (MRSA)



Illustrasjon: Colourbox

er assosiert med økt sykkelighet sammenlignet med meticillin-følsomme *S. aureus* (MSSA). Målet med avhandlingen er å beskrive forekomsten av MRSA i Norge og vurdere konsekvensene av både spredning av og tiltak mot MRSA. Studien er basert på data fra nasjonale registre, etterforskning av utbrudd, og gjennomgang av anbefalinger, forskrifter og registrerte henvendelser rettet til Folkehelseinstituttet.

Forekomsten av MRSA i Norge har økt siste 12 år. I de siste tre årene frem til 2017 ser vi en utflating av antall infeksjoner mens personer meldt med MRSA-bærerskap har fortsatt å øke. Resultatene indikerer at funn av bærerskap påvirkes av økt leting etter MRSA. I tillegg blir stadig flere personer smittet i utlandet. Videre spredning i Norge etter import er begrenset. De fleste personer er kun meldt som bærere eller med mindre alvorlige infeksjoner. Andelen pasienter med bakteriemi som døde innen 30 dager, var ikke høyere for MRSA enn det andre norske studier har vist for MSSA.

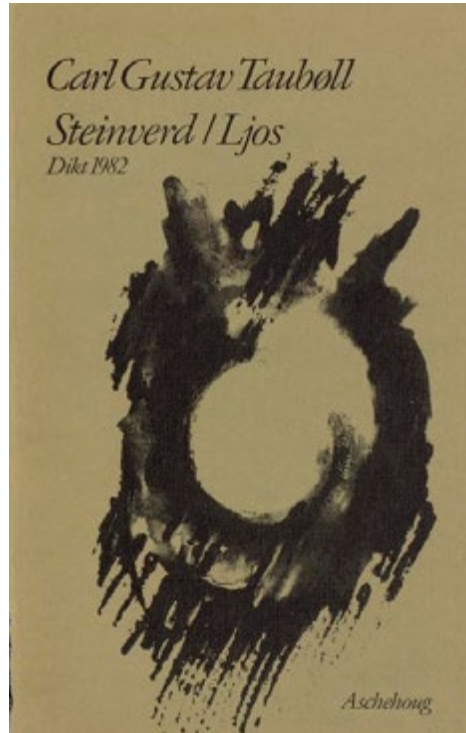
Resultatene indikerer at MRSA-tiltakene har hatt effekt mot spredning i landbruket og i sykehjem. På sykehus har forekomsten av MRSA-infeksjoner økt, mens antall personer relatert til MRSA-utbrudd i sykehus ikke har endret seg siste 12 år.

Vi har ikke nok kunnskap om effekten av implementerte tiltak. Enkelte tiltak kan komme i konflikt med etiske normer, lover og regler, inkludert menneskerettigheter. Hvert enkelt tiltak mot MRSA må vurderes nøye og antatt smittebegrensende effekt må balanseres opp mot den belastning tiltaket kan ha for enkeltpersoner og samfunn.

DIKTSPALTEN

Carl Gustav Taubøll

(1928-1996)



Knapt nokon av lesarane har vel høyrte namnet.

Og i norske litteraturhistorier finn du heller ikkje namnet hans.

Men han gav ut ei diktsamling i 1982, og same året er han representert med tre dikt i «101 dikt om glede», utgjeven av Boklubbens lyrikkvenner.

Her er to av dikta. Dei handlar om glede ein kan ha i kvardagen – av nære ting. Kvardagspoesi, og kanskje ikkje stor poesi. Men meir ei påminning om det kinesisk ordtaket som seier at kunsten å vera lykkeleg består i å gjera sine gleder enkle.

Finn ein glede det daglege kvardagsliv, kan livet verta bra, ja kanskje lykkeleg?

- BM



Vedskjulet

Trivs
 i vedskjulet,
 med den arrete
 hoggestabben,
 øksa og den ruglete
 sagakrakken.
 Mellom dei kvite,
 lysande bjørkekubbane,
 dei edrug-stillferdige
 grantregubbane,
 dei knoklute
 bakhonborda.
 I strame lukta
 som riv i nasen
 frå kvaе, harpiks,
 bork og sagflis.
 Ei heil verd
 vedskjulet.
 Godt å vera,
 godt å bala her.

Mikjelsmesse

kome heim
 møte katten ved
 tramma
 late opp døra
 tenne ljøs i
 stova
 opne vindauga
 høyre susen frå
 trea
 kjenne vinden i
 andletet
 angen av blomar
 sette seg ned
 skode vidt
 drøyme her er
 liv laga
 vere takksam
 kome heim.





BOKANMELDELSE

Stig S. Frøland: Kampen

mellom mennesket og mikrobene

DREYERS FORLAG 2020, NOK 393.- (Innbundet)

Like før årets første forsinkede nummer av *pest-POSTEN* går i trykken, får jeg lånt den nylig utkomne boka til kollega Stig S. Frøland. Boka «Kampen mellom mennesket og mikrobene» er et storverk på 557 sider inkludert referanser og register. (Det er lang venteliste på boka på biblioteket i Bærum.)

Frøland har vært aktiv på flere måter etter at han ble pensjonist. Han sa en gang til meg at han ville lære seg gresk når han ble pensjonist. Kanskje har han det, men i alle fall har han jevnlig underholdt avislesere med tallrike innlegg i flere Osloaviser. Gjennom denne virksomheten har han avslørt innsikt og interesser på mange områder utenom medisinen. Nå har han brukt over to år på ei bok hvor han virkelig får kombinert sine kunnskaper innen immunologi og infeksjonssykdommer med sine omfattende historiske interesser. Samtidig får han vist sine velkjente pedagogiske evner og nok en gang sine

utmerkede evner som forfatter. Og dette har han gjort når han nå om kort tid fyller 80 år.

Boka er blitt anmeldt i flere aviser og tidsskrifter. I hovedsak har kritikken vært meget positiv. Noen har beklaget at boka kom ut før vi skjønnte omfanget av SARS-CoV-2-pandemien, men denne pandemien vil nok kreve et eget verk, usikkert når.

Førsteintrykket er ei bok med fint papir i solid innbinding. Teksten er med store typer slik at boka er lett å lese. Det er ti hovedkapitler og 80 underkapitler, og boka inneholder et vell av flotte velvalgte illustrasjoner, de fleste i farger, som det må ha tatt tid å velge ut. Illustrasjonene er opplagt en styrke for boka og fremmer lysten til å lese den. Blir man litt skremt av det høye sidetallet, går det greit å lese enkeltkapitler, men det fulle utbyttet får man selvsagt ved å lese verket fra side 13 til side 523.

*pest-POSTEN*s tidsfrist har gjort det umulig for meg å lese gjennom hele boka, men lesing her og der gir inntrykk av at Frøland har lagt ned et meget grundig arbeid i utforskningen og presentasjonen av kampen mellom mennesket og mikrobene gjennom historien. Boka gir en systematisk framstilling av infeksjonssykdommenes betydning for samfunnsutviklingen, og hvordan epidemier og alvorlige sykdommer har bidratt til å endre historiens gang. Fint er det at Frøland mange steder i teksten også gir uttrykk for sine meninger på områder hvor det hersker usikkerhet og uenighet. Jeg kan ikke unngå å bli imponert. Jeg må anta at de store mengder historiske opplysninger er korrekte, men jeg må dessverre blande litt malurt i begeret. Ved gjennomlesning av kapitler jeg finner av spesiell interesse, ser jeg at Frøland på side 281 skriver om smitte ved lepra at «smitte krever nær og langvarig kontakt, for lepra er svært lite smittsom». Det var det man trodde for over 50 år siden, men den vanlige oppfatning siden 1970-åra har vært at i alle fall ubehandlede lepromatøse pasienter sprer smitte til mange uten at kontakten behøver være langvarig. Undersøkelser viser også at svært mange personer som har kontakt med leprapasienter, blir smittet, men at få av dem utvikler sykdom. Dessverre oppgir Frøland en referanse som heller ikke gir støtte til det han skriver.

Feilen er for en bagatell å regne i ei bok som mange bør fristes til å lese. Boka er ifølge forordet ikke beregnet på spesialister, ja hvem er spesialister i det omfattende emnet boka omhandler? Jeg kjenner ingen. Boka må selvsagt finnes på alle sykehusbiblioteker og infeksjonsavdelinger. Mange leger, deriblant lesere av *pest-POSTEN*, vil sikkert også kjøpe boka til sin egen bokhylle og over lang tid ha stor glede av boka.

LITT PANDEMI-HISTORIKK fra arkivet skader ikke etter den foregående bokpresentasjonen. Våre to forrige verdensomspennende virusutbrudd i dette årtusen forløp mindre dramatisk enn det voldsomme omfanget vårt nåværende har fått. Lillebroren til dagens koronavirus, SARS-CoV-1, ble behørig i kommentert i medlemsbladets nummer 2-3 i 2003.

REDAKSJONELT

sars-POSTEN, pest-SARS



Det ble altså ikke den tidligere hersker i Bagdad som skulle sette infeksjonssykdommer i fokus de første måneder av dette året. Trass i iherdig leting fant man verken tegn til anthrax, koppevirus eller annet som kunne være biologiske masseødeleggende.

Men begynnelsen av året skulle altså preges av et hittil ukjent coronavirus med sannsynlig utgangspunkt i Guandong provinsen i Kina. Hvorvidt viruset stammer fra en katteart er vel fortsatt uklart, men alt tyder på at viruset har hatt sitt reservoir hos dyr.

Det er fortsatt mye som er uklart omkring sykdommen. Smittemåten er ikke helt klarlagt og både her på berget og ellers diskuteres hvor strenge forholdsregler som må tas for å hindre smitteoverføring.

Det som er helt klart er at smitten spres raskt, at mange blir syke og at dødeligheten så langt har vært i underkant av 5%.

Påfallende mange helsearbeidere har blitt smittet og to av de første som døde var leger. Vi minnes en av de, Carlo Urbani i dette nummer.

Usikkerhet preger også håndteringen av pasientene. Det anbefales full isolasjon med fortrinnsvis undertrykksisolat, noe vi i Norge ikke har for mange av så langt. Kanskje kan den nye situasjonen og helseforetagens nye smitteplaner endre på dette?

Usikkerhet preger også behandlingen av pasientene. I 15.mai nummeret av NEJM anbefales standard antibakteriell behandling for pneumoni ervervet utenfor sykehus, i tillegg til nevra-minidasehemmer og ribavirin parenteralt. Dessuten corticosteroider for de med alvorligst sykdomsbilde.

Selv om sykdommen ikke så langt er påvist i Norge, er vi tvunget til å være beredt så "liten" som verden etter hvert er blitt.

Det er alltid skremmende og oppskakende når det dukker opp nye agens som gir alvorlig sykdom og død og når det råder usikkerhet om smittemåte og ingen effektiv behandling foreløpig finnes.

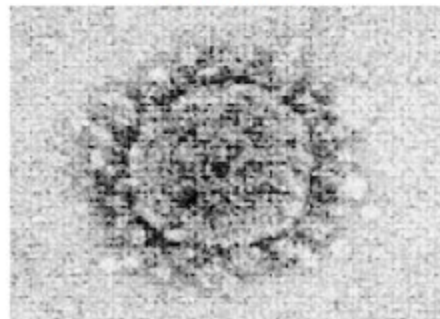
Min kollega og gode venn med kontor i samme gang, peker imidlertid på at i denne perioden på ca et halvt år hvor SARS har eksistert, har malaria tatt livet av 1,5 millioner mennesker. Årlig dør 3 millioner mennesker av en sykdom det finnes både behandling og delvis også effektiv profylakse mot. Det er en tankevekker, og "roten til alt ondt" er som vanlig at denne kloden består av en rik og en fattig verden.

Tankevekkende er også diktene til Erling Christie, en av modernistene i norsk lyrikk. Han forsvarer med glans en plass i våre spalter og vi oppfordrer leserne til å finne fram hans diktksamlinger.

Vel overstått sommer, og fortsatt god høst til alle!

Hold ut..

Oddbjørn Brubakk



- fortsetter på s. 31

TIME TO RETHINK THE WAY WE TREAT HIV?

A NEW TREATMENT WITH
DOLUTEGRAVIR AT THE CORE FOR
TREATMENT-NAÏVE PATIENTS



WITH DOLUTEGRAVIR
AT THE CORE¹



FEWER ARVS VS A 3-DRUG REGIMEN:
TDF, TAF AND ABC-FREE¹

Due to the potential risk of neural tube defects, DOVATO should not be used during the first trimester unless there is no alternative.

DOVATO is indicated for the treatment of HIV-infected adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg, with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class, or lamivudine.

**Dovato er tilgjengelig i nytt anbud.
Se LIS avtaledokument i perioden
01.12.2019 – 30.11.2021²**

References: 1. DOVATO (dolutegravir/lamivudine) Summary of Product Characteristics, July 2019, section 2.
2. LIS avtaledokument (LIS HIV avtale i perioden 01.12.2019 – 30.11.2021) (https://sykehusinnkjop.no/seksjon/nyheter/Documents/HIV-seminar%202019/Helseforetakenes%20LIS%20hiv%20anbefalinger%202019_offentlig%20uten%20priser.pdf Sett 22.11.19).

Trademarks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.
©2019 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.



▼ Dovato «ViiV Healthcare»**C Antiviralt middel.**

ATC-nr.: J05A R25

H TABLETTER, filmdrasjerte 50 mg/300 mg: Hver tablett inneholder dolutegravir 50 mg, lamivudin 300 mg, mannitol, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Behandling av humant immunsviktvirus-1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom >12 år med vekt ≥40 kg, med ingen kjent eller mistenkt resistens mot integrasehemmerklassen eller lamivudin (se SPC). **Dosering:** Behandling bør initieres av lege med erfaring i hiv-behandling. **Voksne og ungdom >12 år med vekt ≥40 kg:** Anbefalt dose er 1 tablett 1 gang daglig. **Dosejusteringer:** Separate preparater av dolutegravir bør brukes dersom dosejustering er indisert pga. interaksjoner, se Interaksjoner. **Glemt dose:** Bør tas så raskt som mulig, med mindre neste dose skal tas innen 4 timer. Da bør glemt dose ikke tas, og vanlig doseringsplan følges. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller B). Ingen data ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) og bør derfor brukes med forsiktighet. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ingen dosejustering nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. Ikke anbefalt ved $Cl_{CR} < 50$ ml/minutt. **Barn <12 år eller som veier <40 kg:** Sikkerhet og effekt ikke fastslått, ingen data. **Eldre ≥65 år:** Begrenset erfaring, ingen dosejustering nødvendig. **Administrering:** Svelges med litt væske. Tas med eller uten mat. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** **Hiv-overføring:** Selv om effektiv viral suppressjon med antiretroviral behandling signifikant reduserer risiko for seksuell overføring, kan ikke en resterende risiko ekskluderes. Forsiktighetsregler for å hindre overføring bør tas iht. nasjonale retningslinjer. **Overfølsomhetsreaksjoner:** Overfølsomhetsreaksjoner som hudutslett, konstitusjonelle funn og noen ganger organ dysfunksjon, inkl. alvorlige leverreaksjoner, er rapportert. Seponeres umiddelbart ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon. Klinisk status, inkl. leveraminotransferaser og bilirubin, bør overvåkes. Forsinket seponering kan gi livstruende allergisk reaksjon. **Vekt og metabolske parametre:** Økning i vekt, blodlipid- og glukosenivåer kan oppstå (kan delvis være knyttet til sykdomskontroll og livsstil). For lipider er det i noen tilfeller evidens for behandlingseffekt, men for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesifikk behandling. For å overvåke blodlipider og -glukose refereres det til etablerte hiv-behandlingsretningslinjer. Lipidsykdommer skal håndteres klinisk hensiktsmessig. **Leversykdom:** Kronisk hepatitt B- eller C-pasienter som behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi (CART), har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig bruk av antivirale hepatitt B- eller C-midler, se preparatomtalene for disse. Hvis Dovato seponeres hos pasienter som er koinfisert med hepatitt B, anbefales periodisk overvåkning av både leverfunksjonstester og markører for HBV-replikasjon ettersom seponering av lamivudin kan gi akutt hepatitteksaserbasjon. Pasienter med allerede eksisterende leversvikt, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt frekvens av leverfunksjonsabnormaliteter under CART, og bør overvåkes iht. standard praksis. Ved tegn på forverring av leversykdom skal behandlingsavbrudd eller seponering vurderes. **Immunt reaktiveringssyndrom:** Ved alvorlig immunsvikt ved behandlingsoppstart, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå. Alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer sees ev. innen de første få ukene eller månedene etter at CART er initiert, f.eks. cytomegalovirus-retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner, og Pneumocystis carinii-pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør evalueres og behandling igangsettes når nødvendig. Autoimmune sykdommer (f.eks. Graves sykdom og autoimmune hepatitt) er rapportert i immun reaktiveringsfase. Tidspunkt for utbrudd er variabelt, og kan være flere måneder etter behandlingsstart. Overvåkning av leververdier anbefales ved samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C ved behandlingsstart, da økning i leververdier forenlig med immunt reaktiveringssyndrom er sett. **Osteonekrose:** Er rapportert ved fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidsseponering for CART. Lege bør kontaktes ved leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesvansker. **Opportunistiske infeksjoner:** Pasienten bør informeres om at antiretrovirale midler ikke er en kur, og at de fortsatt kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av hiv-infeksjon. De bør være under tett klinisk oppfølging av lege med erfaring i behandling av hiv-relaterte sykdommer. **Biljøring og bruk av maskiner:** Ingen eller minimal påvirkning. Pasienten bør informeres om at svimmelhet og søvnighet er rapportert. Klinisk tilstand og bivirkningsprofil bør tas i betraktning ved vurdering av evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Interaksjonsstudier kun utført hos voksne. Se tabell for kombinasjoner som ikke er anbefalt eller krever dosejustering. **Effekt av andre legemidler på dolutegravir og lamivudin:** Dolutegravir metaboliseres primært via UGT1A1, og er også et substrat for UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp og BCRP. Samtidig bruk av legemidler som hemmer eller inducerer UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 og/eller P-gp kan derfor øke eller redusere dolutegravir plasmakonsentrasjon. **Effekt av dolutegravir og lamivudin på andre legemidler:** Dolutegravir kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som utskilles vha. OCT2 og MATE-1, f.eks. metformin, se tabell. Pasienten bør følges nøye og dosejustering kan være nødvendig. Dolutegravir forventes ikke å påvirke legemidler som er substrater for viktige enzymer eller transportere som CYP3A4, CYP2C9 og P-gp.

Kombinasjoner som ikke er anbefalt eller krever dosejustering (tabellen skal ikke anses utfyllende, men er representativ for klassene studert):

Dovato kombinert med	Anbefalinger ved samtidig bruk (koadministrering)
Etravirin uten boostret proteasehemmer, efavirenz, nevirapin, tipranavir + ritonavir, rifampicin, karbamazepin, okskarbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt (prikkerikum)	Reduserer dolutegravirkonsentrasjon. Anbefalt dose dolutegravir er 50 mg 2 ganger daglig for pasienter som tar noen av disse legemidlene. 1 tablett dolutegravir 50 mg gis som tilleggsdose ca. 12 timer etter koadministrering så lenge koadministrering pågår. Se Dosering.
Emtricitabin	Samtidig bruk anbefales ikke da både lamivudin og emtricitabin er cytidinanaloger (dvs. risiko for intracellulære interaksjoner).
Kladribin	Samtidig bruk ikke anbefalt.
Sorbitol	Dersom mulig, unngå kronisk koadministrering med sorbitol eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosakkaridalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Vurder hyppigere overvåkning av virusmengden av hiv-1 når samtidig langvarig bruk ikke kan unngås.
Metformin	Dolutegravir øker metforminkonsentrasjonen. Dosejustering av metformin kan være nødvendig ved oppstart/seponering av Dovato for å opprettholde glykemisk kontroll. Koadministrering ved moderat nedsatt nyrefunksjon gir økt risiko for laktacidose forbundet med økt metforminkonsentrasjon.
Magnesium-/aluminiumholdig antacida	Bør tas godt atskilt i tid fra inntak av Dovato (minimum 2 timer etter eller 6 timer før).
Tilskudd med kalsium, jern eller magnesium	Bør tas godt atskilt i tid fra inntak av Dovato hvis Dovato tas i fastende tilstand (minimum 2 timer etter eller 6 timer før) med mindre Dovato og tilskudd tas samtidig med mat.

Graviditet, amming og fertilitet: **Graviditet:** Graviditetstest for fertile kvinner bør tas før behandling og fertile kvinner bør bruke effektiv prevensjon under behandling. Sikkerhet og effekt mht. Dovato og graviditet er ikke studert. Data indikerer økte tilfeller av nevrallrømsmisdannelser ved eksponering for dolutegravir ved unngangsstedspunkt, sammenlignet med behandling uten dolutegravir. Dolutegravir skal derfor ikke brukes i 1. trimester, med mindre det ikke finnes noe alternativ. Data om bruk i 2. og 3. trimester indikerer ingen økt risiko for misdannelser/negativ påvirkning på foster/nyfødte. Mekanismen som gjør at dolutegravir kan påvirke graviditet er ukjent, og sikkerhet kan ikke bekrefte. Dolutegravir skal kun brukes i 2. og 3. trimester dersom forventet fordel oppveier mulig risiko for fosteret. Dolutegravir krysser placenta hos dyr. Lamivudin kan hemme cellulær DNA-replikasjon (klinisk relevans ukjent). Nukleosid- og nukleotidanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad. Mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert

in utero og/eller postnatale for nukleosidanaloger, er rapportert. Viktigste rapporterte bivirkninger er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytopeni) og metabolske forstyrrelser (hypertoni, kramper, unormal atferd); ukjent om slike neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente. Disse funnene bør vurderes for alle barn som eksponeres for nukleosid- og nukleotidanaloger in utero, og som presenterer alvorlige funn av ukjent etiologi, særlig neurologiske. Funnene er ikke til hinder for å følge nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling til gravide for å forhindre vertikal hiv-overføring. **Amming:** Ukjent om dolutegravir utskilles i morsmelk. Utskilles i melk hos dyr, hos rotter i høyere konsentrasjon enn i blod. Lamivudin utskilles i morsmelk. Serumkonsentrasjon av lamivudin er veldig lav hos diende spedbarn av mødre behandlet mot hiv og avtar progressivt til ikke målbar nivåer når diende spedbarn blir 24 uker gamle. Ingen data angående sikkerhet ved bruk av lamivudin hos spedbarn <3 måneder. For å unngå hiv-overføring anbefales det at hiv-infiserte mødre ikke under noen omstendigheter ammer sine barn. **Fertilitet:** Ingen humane data. Dyrerstudier indikerer ingen effekt på fertilitet.

Bivirkninger:

Frekvens	Bivirkning
<i>Svært vanlige</i>	
Gastrointestinale	Diaré, kvalme
Nevrologiske	Hodepine
<i>Vanlige</i>	
Gastrointestinale	Abdominalsmerte/abdominalt ubehag, flatulens, oppkast
Generelle	Fatigue
Hud	Alopesi, pruritus, utslett
Muskel-skjelettsystemet	Artralgi, muskellidelser (inkl. myalgi)
Nevrologiske	Somnolens, svimmelhet
Psykiske	Angst, depresjon, insomni, unormale drømmer
Undersøkelser	Økt ALAT og/eller økt ASAT, økt CK
<i>Mindre vanlige</i>	
Blod/lymfe	Anemi, nøytopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Immunrekonstitusjonssyndrom ¹ , overfølsomhet ¹
Lever/galle	Hepatitt
Psykiske	Selvmondsforsøk ² , selvmordstanker ²
<i>Sjeldne</i>	
Gastrointestinale	Pankreatitt
Hud	Angioødem
Lever/galle	Akutt leversvikt
Muskel-skjelettsystemet	Rabdomyolyse
Undersøkelser	Amylaseøkning
<i>Svært sjeldne</i>	
Blod/lymfe	Erytroplasi
Nevrologiske	Parestesi, perifer nevropati
Stoffskifte/ernæring	Laktacidose

¹Se Forsiktighetsregler.

²Spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiske lidelser i anamnesen.

Utvalgte bivirkninger: Vær spesielt oppmerksom på følgende bivirkninger/parametre og se under Forsiktighetsregler hvordan disse skal håndteres: Endringer i laboratorieverdier, koinfeksjon med hepatitt B eller C, metabolske parametre, osteonekrose og immunt reaktiveringssyndrom. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Ingen spesifikke utover kjente bivirkninger. *Behandling:* Ingen spesifikk. Støttende behandling basert på klinisk tilstand og nødvendig oppfølging bør gis, inkl. monitorering av vitale tegn og EKG (QT-intervall). Lamivudin er dialyserbar, og kontinuerlig hemodialyse kan forsøkes, men behandlingen er ikke undersøkt. Dolutegravir er sterkt bundet til plasmaproteiner og dermed antas dialyse lite effektivt til å fjerne betydelige mengder. Se Giftinformasjonens anbefalinger for dolutegravir J05A X12 og lamivudin J05A F05 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Dolutegravir hemmer hiv-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral DNA-integrasjon, som er vesentlig for hiv-replikasjonssyklusen. Lamivudin er en potent og selektiv hemmer av hiv-1 og hiv-2. Metaboliseres intracellulært til lamivudin-TP som hemmer hiv revers transkriptase og gir kjedeterminering av viralt DNA. *Absorpsjon:* Raskt. Median T_{max} er 2½ og 1 time for hhv. dolutegravir og lamivudin. Biotilgjengelighet av peroralt lamivudin hos voksne er 80-85%. *Proteinbinding:* Dolutegravir: >99%. Fri fraksjon av dolutegravir i plasma øker ved lavt serumalbuminnivå (<35 g/liter), som sees ved moderat nedsatt leverfunksjon. Lamivudin: 36%. Fordeling: Vd 17-20 liter og 1,3 liter/kg for hhv. dolutegravir og lamivudin. *Halveringstid:* Terminal t1/2 dolutegravir ~14 timer. Tilsynelatende clearance er ca. 1 liter/time. $T_{1/2}$ lamivudin 18-19 timer. *Metabolisme:* Dolutegravir: Primært gjennom glukuronidering via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent. Utskillelse: Dolutegravir: 53% uforandret via feces. 32% via urin, resten via feces. Lamivudin: Hovedsakelig renal utskillelse av uforandret form. **Pakninger og priser:** 30 stk. (boks) 10885,90 kr. **Refusjon:** 'H-resept: J05A R25_1 Dolutegravir og lamivudin. Refusjonsberettiget bruk: Rekvirering skal gjøres i tråd med nasjonale handlingsprogrammer for HIV og føringer fra RHF/LIS spesialistgruppe. Vilkår: 216 Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist. **Sist endret:** 20.09.2019 . **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 01.07.2019

Bivirkninger må rapporteres.

Kontakt GSK på telefon 22 70 20 00.

Les preparatomtale før forskrivning av Dovato.

REDAKSJONELT

pest - SVIN, *svine - POSTEN*



Folkhelseinstituttet og Helsedirektoratet, representert ved Bjørn Iversen og Bjørn Inge Larsen har fått mye pepper for sin informasjon omkring svineinfluensaen. Vi deler ikke denne negative oppfatning av deres informasjon, vi vil sågar gi dem et kompliment for deres takling av en epidemisk situasjon ingen vet per d.d. (11. oktober) hvordan vil utvikle seg i månedene fremover. Vi aksepterer at det må tas høyde for flere mulige «scenarier». Vi tror snarere det er det norske folk som har et problem med sin trykkningsnevrose, moderne nordmenn synes ganske enkelt ikke tåle usikkerhet. Klarest ble dette sagt av en sosialpsykolog i Dagsnytt 18 på forsommeren. Han oppfordret nærmest myndighetene til å lyve for folk fremfor å si dem at det er uvisst hva som vil skje!

Men, tradisjonen tro, kan vi ikke ha en leder i p-P uten kritikk. Vi oppdaget nemlig her om dagen at de samme herrer ikke synes at friske nærkontakter av pasienter med bekreftet influensa bør få profylaktisk oseltamivir eller zanamivir. Dette synes vi er en ganske fantastisk merkelig anbefaling, sett i relasjon til flere forhold. La oss ta disse forhold ett etter ett.

Myndighetene har bestilt ikke mindre enn to doser vaksine til hver eneste nordmann og vil nok når denne kommer gå kraftig ut i sine anbefalinger om almen vaksinasjon. Men hvorfor er det så viktig å vaksinere seg hvis det ikke er viktig å ta Tamiflu når den du deler dobbeltseng med får influensa?

Å gi antiviral profylakse er langt innenfor de forsiktighetsrammer vi ellers opererer med i helsevesenet. Vi gir for sikkerhets skyld hangevis av nødvendige antibiotika både i og utenfor

sykehus, og man anbefaler en komplett nødvendig revaksinerings mot difteri og stivkrampe ved mange utenlandsopphold, vi har en nasjonal MRSA forsiktighet (les: hysteri) som truer våre sykehuspasienters sikkerhet. Hvorfor kan vi ikke da være så forsiktede at vi også gir profylakse til influensakontakter?

Vi lurte også på om FHI og byråkraterne vet hvordan Norge ser ut i 2009. Vi lever i et samfunn hvor en femtepart stemmer Fremskrittspartiet og Kavli introduserer en kaviartube med regulær åpning. La oss ta et «scenario»: i en småbarnsfamilie har mamma vært hjemme fra jobben en uke fordi ungene har ligget med feber og snorr og hoste. Så får mamma influensa med feber i 40. Mener Iversen og Larsen at en ung legevaktslege da ikke skal gi Tamiflu til pappaen? Stukk fingeren i jorda, mine herrer!

Juridisk er de samme herrer på tynn is. Lov om pasientrettigheter sier i § 3, første vers, at «Pasienten har rett til å medvirke ved gjennomføring av helsehjelpen. Pasienten har berunder rett til å medvirke ved valg mellom tilgjengelige undersøkelses- og behandlingsmetoder». Lov om helsepersonell sier i § 10 at «Den som yter helsehjelp, skal gi informasjon til den som har krav på det etter reglene i pasientrettighetsloven». Nå kan man si at en som sannsynligvis blir pasient i løpet av noen dager, ennå ikke er en pasient, men det er rimelig å tro at både leg og lærd ville mene at familien over burde ses på som ett rettssubjekt.

Myndighetene mener dog at helsepersonell som eksponeres for svineinfluensa skal vurderes for antiviral profylakse. At man i en krigs- eller krisesituasjon med mangel på legemidler vil

prioritere disse til helsepersonell, kan forsvares. Men en slik situasjon har vi ikke i Norge i 2009. Det er dessverre grunnlag for vanlige folk å tro at helsepersonell og deres overordnede byråkrater tenker mest på seg selv. Vi var under starten på HIV-epidemien raskt ute med å anbefale antiviral profylakse til helsepersonell ved stikk-uhell. Men det gikk mange år før man tok opp spørsmålet om profylakse til mennesker eksponert utenfor helsevesenet. Vi ber våre foresatte trå varsomt for ikke å gi folk inntrykk av at vi tenker mest på oss

selv når det gjelder å unngå smittsomme sykdommer.

Å være en god doktor er å gjøre det rette i den aktuelle situasjon som foreligger. Byråkraterne bør holde seg til folkehelse-relaterte oppgaver, ikke forsøke å gjøre norske leger til dårlige doktorer. Og vi bør alle akseptere at vi går en uvis influensasesong i møte.

*** — ***

PANDEMI-HISTORIKK (2)

Seks år senere kom **Svineinfluensaen** (Influenza A H1N1) som forårsaket en betydelig større nasjonal oppmerksomhet og dels tilløp til panikk – tidvis en studie i smittefrykt, men også lederskap fra og godt samspill mellom politikere og Folkehelsen.

Vaksinen kom og ble etterspurt, men 72 tilfeller av narkolepsi er dessverre en del av hva 2009-utbruddet har etterlatt for historiebøkene. Samt, slik nå-tiden viser, en manglende oppfølging av lovnader om en økt pandemiberedskap i Norge*.

* Flaatten, H et al. *Tdnf/mai 2020*,

Stilling ledig

Redaktør i *pest-POSTEN*

Torgun Wæhre har hatt vervet som redaktør i fem år og har gjort en stor innsats for NFIM i den funksjonen. Hun ønsker imidlertid nå å la en ny kraft slippe til, og vi takker henne både fra en samlet redaksjon og på vegne av foreningen for alt hun har bidratt med!



Stillingen lyses herved ut, men uten en streng tidsfrist da det erfaringsmessig ikke er slik at kandidater trækker over hverandre for å slippe til. Stillingen er ulønnet og litt krevende i rykk og napp, hvilket vil si foran nye utgivelser som vanligvis er fire ganger årlig. Oppgavene er i all hovedsak å levere ledere med godt innhold, og å ”drive inn” bidrag fra fjernt og nær sammen med den øvrige redaksjonen. Samt å lede an i å utvikle bladet videre. Det redaksjonelle ansvaret hviler også på en redaktør, men man har sjeldent hatt saker hvor dette har vært belastende.

Foreningens styre vil utvilsomt forhøre seg om kandidater blant medlemmene. Interessenter bes ellers henvende seg til NFIM's leder Olav Lutro (tlf. 410 19 349, Olav.Lutro@sus.no).



...og å
propos –
her kunne
nettopp
DITT
innlegg
stått!

Infeksjonssykdommer i musikkens verden

Franz Liszt

(22.10 1811 Raiding, Ungarn – 31.07 1886 Bayreuth, Tyskland)

*Genial klavervirtuos, karismatisk dirigent,
visjonær komponist og humanist*

Av Bent von der Lippe



Kilde: Britannica.com

***Franz Liszt, oil on canvas by Henri Lehmann, 1840;
in the Carnavalet Museum, Paris.***

Barndom og musikalsk utvikling

Som eneste barn av tysk-østerrikske foreldre vokser Franz opp i landsbyen Raiding i datidens Ungarn. Faren (Adam Liszt) har en administrativ stilling på et av grev Esterhazys mange gods. Familien bor beskjedent og økonomien er skral, men et piano er del av inventaret. Økonomien gir ikke muligheter for ekstern musikalsk utdanning,

men Franz blir fra 6-års alder undervist i klaverspill av faren (som ung drømte han om en pianistkarriere). Han innser raskt at gutten har et eksepsjonelt talent og forsøker iherdig å få økonomisk støtte til en formell utdanning, men grev Esterhazy tilbyr kun familien opphold med redusert leie i en av hans beskjedne tjenesteleiligheter i Wien. Foreldrene selger så sin bopel med inventar i Raiding 1821 og drar til Wien der Franz prøvespiller for Carl Czerny (elev av L. van Beethoven), ansett som datidens beste klaverpedagog i det Ungarsk/Østerrikske riket.

Czerny blir overveldet av 10-åringens talent og lar ham året etter opptre i en av Wiens største saler med prominente gjester tilstede, og den unge Liszt gjør stormende lykke. Samtidig med klaverundervisning undervises han av Antonio Salieri (i Mozartfilmen «Amadeus» fremstilt som Mozarts morder) i komposisjon. Han beundrer Salieri som lærer og menneske, men er lite begeistret for Czernys pedagogiske metode.

Etter et knapt år hos Czerny uttaler denne at han ikke kan tilføre Liszt ytterligere klavertekniske kunnskaper, og at Paris nå peker seg ut som neste undervisningssted. Imidlertid blir han som ungarer ikke antatt ved Pariserkonservatoriet (!), men familien etablerer seg i Paris og fra 1822 blir denne byen det faste bosted for mange år fremover. Han undervises privat i komposisjon av Ferdinand Paër og Antonin Reicha og får nå viktige venner og velgjørere, introduseres for

adelen og gir tallrike konserter både offentlig, for hoffet og i fyrstehusene. Han legger med faren ut på turneer til London og kontinentet. Som 12-åring høster han slike ovasjoner at han nå anses som en av tidens største pianister!! Som 16-åring anser han seg å være på høyden av sin kunst; han resignerer, føler tomhet og styrter seg inn i nærmest fanatisk religionsutøvelse. Han ber faren om å få avslutte pianistkarrieren og å tre inn i klosterlivet. Men faren avslår hans ønske brutalt. Frem til 20-årsalder plages Liszt av religiøse grublerier og reduserer sin turnevirksomhet, men han lever godt av sine tallrike elever i klaverspill, de fleste tilhører aristokratiet. Hans Parisertid som strekker seg frem til 1835 vies ikke bare konsert- og pedagogisk virksomhet men også komponering og videreutvikling av klaverteknikken. Han omgås de store kulturpersonligheter i Paris som dikterne Victor Hugo, Honoré de Balzac og Alfred de Musset samt komponistene Frédéric Chopin og Hector Berlioz. Han er en stor beundrer av de to sistnevnte. Etter å ha studert meget av den klassiske litteratur går han i gang med sine symfoniske dikt.

Musikalsk karriere

Avgjørende for Liszt's videre karriere som pianist blir hans møte med fiolintrollmannen Nicolo Paganini 1831. Dennes spill gir et så ufattelig inntrykk at Liszt nå innser at han må

revolusjonere sitt klaverspill totalt. Han går nå i gang med å forandre sin teknikk dithen at klangfarver og uttrykk transformerer klaveret til et helt orkester. De følgende 25 år feires han som et pianistisk geni og legger hele Europa for sine føtter. Han har som pianist kun få rivaler med henblikk på topposisjonen som pianist (de tre betydeligste er Sigismund Thalberg, Felix Mendelssohn og Ignaz Moscheles), og som Paganini på fiolin regnes han som den fremste på klaver. I 1847 etter 25 år som turnekunstner avslutter han sin omflakkende, internasjonale pianistkarriere kort tid før han fyller 36 år. Han tiltrer så stillingen som hoffkapellmester i Weimar (han tilbys også topposisjoner i Wien og Paris, men velger Goethes og Schillers by).

Fysiognomi, personlighet og arvinger

Liszt er en kvinnebedårer av det helt store format og det går frasagn om hans store antall erobringer, knapt noe fyrstehus i Europa er unntatt. Av fysiognomi er han slank, elegant med et forfinet, aristokratisk og vakkert utseende, og betegnes som karismatisk og uttalt sjarmerende. 22 år gammel innleder han et forhold til den seks år eldre grevinne *Marie d'Agoult* (født som grevinne de Flavigny) fra det øverste aristokratiet. Hun beskrives som blendende vakker med enorm sosial innflytelse og stor utstråling. Hennes mann grev d'Agoult er meget eldre og med ham har hun to døtre. 1835 forlater hun så ektefelle og døtre og reiser med Franz Liszt til Geneve. I løpet av deres 10-årige partnerskap får de tre barn, av disse dør datteren Blandine etter barsel og sønnen Daniel i 20-årsalder av tuberkulose, men datteren *Cosima* lever et langt liv og blir først gift med Hans von Bülow, senere med Richard Wager.

Komponist, pedagog og dirigent

Årene med Marie d'Agoult preges etter hvert av et stadig kjøligere forhold og de lever adskilt i lange perioder med en rekke «forhold» på begge sider. De tre felles barn oppdras hos Liszt's mor i Paris. Liszt møter Richard Wagner i Dresden, anser ham som et musikalsk geni og blir svært betatt av hans nyskapende musikk. Før Liszt tiltrer sin sjefs-





A triple therapy that combines bictegravir, an INSTI*, with FTC-TAF**1

- **82% efficacy in treatment-naïve PLHIV*** at Week 144¹**
- **Zero resistance in phase 3 clinical trials¹**
- **With or without food¹**



<p>Indikasjon: Behandling av voksne som er infisert med humant immunsviktvirus-1 (hiv-1) uten nåværende eller tidligere påvist virusresistens mot integrasehemmerklassen, emtricitabin eller tenofovir, se SPC.</p> <p>Dosering: Behandling bør initieres av lege med erfaring i hiv-behandling. Voksne: 1 tablett daglig. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering ved lett/moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og B). Ikke studert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), og anbefales derfor ikke. Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering ikke nødvendig ved $Cl_{CR} \geq 30$ ml/minutt. Behandling skal ikke startes ved $Cl_{CR} < 30$ ml/minutt. Barn og ungdom <18 år: Sikkerhet og effekt ikke fastslått, ingen data. Eldre ≥ 65 år: Dosejustering ikke nødvendig.</p> <p>Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av rifampicin eller johannesurt (prikpiperikum).</p>																											
<p>Bivirkninger:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Frekvens</th> <th>Bivirkning</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Vanlige</i></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinale</td> <td>Diaré, kvalme</td> </tr> <tr> <td>Generelle</td> <td>Fatigue</td> </tr> <tr> <td>Neurologiske</td> <td>Hodepine, svimmelhet</td> </tr> <tr> <td>Psysiske</td> <td>Depresjon, unormale drømmer</td> </tr> <tr> <td><i>Mindre vanlige</i></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Blod/lymfef</td> <td>Anemi</td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinale</td> <td>Abdominalsmerte, dyspepsi, flatulens, oppkast</td> </tr> <tr> <td>Hud</td> <td>Angioedem, pruritus, urticaria, utslett</td> </tr> <tr> <td>Lever/galle</td> <td>Hyperbilirubinemi</td> </tr> <tr> <td>Muskel-skjelettsystemet</td> <td>Artralgi</td> </tr> <tr> <td>Psysiske</td> <td>Angst, selvmordsatferd, søvnforstyrrelser</td> </tr> </tbody> </table>		Frekvens	Bivirkning	<i>Vanlige</i>		Gastrointestinale	Diaré, kvalme	Generelle	Fatigue	Neurologiske	Hodepine, svimmelhet	Psysiske	Depresjon, unormale drømmer	<i>Mindre vanlige</i>		Blod/lymfef	Anemi	Gastrointestinale	Abdominalsmerte, dyspepsi, flatulens, oppkast	Hud	Angioedem, pruritus, urticaria, utslett	Lever/galle	Hyperbilirubinemi	Muskel-skjelettsystemet	Artralgi	Psysiske	Angst, selvmordsatferd, søvnforstyrrelser
Frekvens	Bivirkning																										
<i>Vanlige</i>																											
Gastrointestinale	Diaré, kvalme																										
Generelle	Fatigue																										
Neurologiske	Hodepine, svimmelhet																										
Psysiske	Depresjon, unormale drømmer																										
<i>Mindre vanlige</i>																											
Blod/lymfef	Anemi																										
Gastrointestinale	Abdominalsmerte, dyspepsi, flatulens, oppkast																										
Hud	Angioedem, pruritus, urticaria, utslett																										
Lever/galle	Hyperbilirubinemi																										
Muskel-skjelettsystemet	Artralgi																										
Psysiske	Angst, selvmordsatferd, søvnforstyrrelser																										

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

BIKTARVY® «Gilead» C Antiviral middel. ATC-nr.: J05A R20 TABLETTER, filmrasedrerte 50 mg/200 mg/25 mg. Bictegravir tabletter (bictegravir 50 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir alafenamid fumarat): tilsv. tenofovir alafenamid 25 mg, hjelpestoff. Fargestoff: Rødt og svart jernoksid (E 172), litiodioksid (E 171). **Indikasjoner:** Behandling av voksne som er infisert med humant immunsviktvirus-1 (hiv-1) uten nåværende eller tidligere påvist virusresistens mot integrasehemmerklassen, emtricitabin eller tenofovir, se SPC. **Dosering:** Behandling bør initieres av lege med erfaring i hiv-behandling. **Voksne:** 1 tablett daglig. **Glemt dose/opplag:** Dersom 1 dose er glemt og det er gått <18 timer, skal den glemt dose tas så snart som mulig og normal doseringsplan følges. Dersom det er gått >18 timer, skal glemt dose ikke tas, og normal doseringsplan følges. Ved oppkast <1 time etter inntak skal ny dose tas. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering ved lett/moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og B). Ikke studert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), og anbefales derfor ikke. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering ikke nødvendig ved $Cl_{CR} \geq 30$ ml/minutt. Behandling skal ikke startes ved $Cl_{CR} < 30$ ml/minutt. **Barn og ungdom <18 år:** Sikkerhet og effekt ikke fastslått, ingen data. **Eldre ≥ 65 år:** Dosejustering ikke nødvendig. **Administrering:** Tas med eller uten mat. Skal svelges hele. Skal ikke tygges, kruses eller deles. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av rifampicin eller johannesurt (prikpiperikum). **Forsiktighetsregler:** Behandlingen kurerer ikke hiv, forholdsregler skal fortsatt tas for å hindre smitteoverføring av hiv ved seksuell kontakt eller gjennom blod. **Samtidig infeksjon med hiv og hepatitt B-virus (HBV) eller hepatitt C-virus (HCV):** Pasienter med kronisk HBV- eller HCV-infeksjon som samtidig behandles med antiretrovirale legemidler, har økt risiko for alvorlige og potensielt dødelige hepatiske bivirkninger. Sikkerhet og effekt ved samtidig infeksjon med hiv-1 og HCV er ikke fastslått. Tenofovir alafenamid er aktiv mot HBV. Seporering hos pasienter infisert med både hiv og HBV kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt, og disse må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter seponering. **Leveryskdom:** Sikkerhet og effekt er ikke påvist ved signifikante underliggende leveryskdommer. Pasienter med tidligere leveryskdom, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART), og skal overvåkes i samsvar med vanlig praksis. Seporering må vurderes hvis leveryskdommen forverres. **Vekt og metabolske parametre:** Vektøkning og økt lipid- og glukosenivå i blod kan forekomme ved antiretroviral behandling. Kan være forbundet med både sykdomskontroll og livsstil. For lipid er det i noen tilfeller vist at det er en effekt av behandlingen. For monitorering av lipid- og glukosenivå i blod, se etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles hensiktsmessig. **Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering in utero:** Nukleos(T)idanaloger kan påvirke mitokondrielfunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert for nukleosidanaloger in utero og/eller postnatalet er sett. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er sett er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi), ofte forbigående. I sjeldne tilfeller er senere forekommende neurologiske forstyrrelser sett (hypertoni, kramp, unormal atferd); ukjent om dette er forbigående eller permanent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(T)idanaloger in utero, hvor det er alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt neurologiske funn. Funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide, for å hindre vertikal hiv-overføring. **Immunreaktiveringssyndrom:** Hos hiv-infiserte med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptotiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og gi alvorlige kliniske tilstander, eller symptomforverring. Slike reaksjoner er særlig sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirusretinit, generalisert og/eller lokale mykobakterieinfeksjoner og Pneumocystis jirovecii-pneumoni. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og, om nødvendig, behandles. Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmune hepatitt) er sett. Tid til inntreden er varierende, og kan være mange måneder etter behandlingsstart. **Opportunistiske infeksjoner:** Pasienter kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner forbundet med hiv-infeksjon under behandling, og bør derfor holdes under nøye klinisk observasjon av lege med erfaring i hiv-behandling. **Osteonekrose:** Det anses å være flere etiologiske faktorer (inkl. kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere BMI), men

osteonekrose er sett i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidsseksponering overfor CART. Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer. **Nefrotoksisitet:** Potensiell risiko for nefrotoksisitet pga. kronisk eksponering for lave tenofovirnivåer kan ikke utelukkes. **Hjelpestoffer:** Inneholder <1mmol natrium (23 mg), og er så godt som natriumfritt. **Bilking og bruk av maskiner:** Det bør informeres om at svimmelhet kan forekomme. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bør interaksjonsanalyse. Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne. Skal ikke brukes samtidig med andre antiretrovirale legemidler som inneholder tenofovir alafenamid, tenofovirdisoproxil, lamivudin eller adefovir dipivoksil brukt til behandling av HBV-infeksjon. Bictegravir er et substrat av CYP3A og UGT1A1. Samtidig bruk av potente induktorer av både CYP3A og UGT1A1 kan gi redusert plasmakonsentrasjon av bictegravir, tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling, og er kontraindisert, se Kontraindikasjoner. Samtidig bruk av potente hemmere av både CYP3A og UGT1A1 kan gi økt plasmakonsentrasjon, og anbefales ikke. Samtidig bruk av følgende legemidler anbefales ikke: Atazanavir, karbamazepin, ciklosporin (iv/oralt), okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifapentin og sukralfat. Bictegravir er et substrat av både P-gp og BCRP. Klinisk relevans er ikke fastslått. Det bør derfor utvises forsiktighet ved samtidig bruk av P-gp- og/eller BCRP-hemmere. Samtidig bruk av emtricitabin med legemidler som elimineres ved aktiv tubulær sekresjon, kan øke konsentrasjonen av emtricitabin og/eller det samtidig administrerte legemidlet. Legemidler som reduserer nyrefunksjonen, kan øke konsentrasjonen av emtricitabin. Tenofovir alafenamid transporteres av P-gp og BCRP. Samtidig bruk av legemidler som påvirker P-gp- og BCRP-aktiviteten sterkt, kan gi endringer i absorpsjonen av tenofovir alafenamid (P-gp- og/eller BCRP-hemmere øker absorpsjonen). Det er forventet at legemidler som inducerer P-gp-aktivitet reduserer absorpsjonen av tenofovir alafenamid, som kan gi tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling. Skal ikke tas samtidig med antacida som inneholder magnesium/aluminium eller med jerntilskudd på tom mage. Skal tas ≥ 2 timer før, eller med mat 2 timer etter antacida som inneholder magnesium/aluminium. Skal tas ≥ 2 timer før jerntilskudd eller sammen med mat. **Graviditet, amning og fertilitet:** Graviditet: Skal bare brukes dersom mulig forelder oppveier mulig risiko. **Amning:** Bictegravir og tenofovir alafenamid. Overgang i morsmelk er ukjent. Emtricitabin: Går over i morsmelk. For å unngå hiv-overføring bør amning frarådes på det sterkeste.

Bivirkninger:

Frekvens	Bivirkning
<i>Vanlige</i>	
Gastrointestinale	Diaré, kvalme
Generelle	Fatigue
Neurologiske	Hodepine, svimmelhet
Psysiske	Depresjon, unormale drømmer
<i>Mindre vanlige</i>	
Blod/lymfef	Anemi
Gastrointestinale	Abdominalsmerte, dyspepsi, flatulens, oppkast
Hud	Angioedem, pruritus, urticaria, utslett
Lever/galle	Hyperbilirubinemi
Muskel-skjelettsystemet	Artralgi
Psysiske	Angst, selvmordsatferd, søvnforstyrrelser

Vekt og metabolske parametre kan øke i løpet av behandlingen. Immunreaktiveringssyndrom kan oppstå. Osteonekrose er rapportert. Se Forsiktighetsregler og ev. SPC for ytterligere informasjon. **Overdosering/Forgiftning:** Optil 30% av emtricitabin-dosen og ca. 54% av tenofovir-dosen kan fjernes ved hemodialyse. Se Giftinformasjonens anbefalinger for nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere J05A F og emtricitabin J05A F09 på www.felleskatalogen.no. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Skal ikke brukes hvis forseilingen over boksåpningen er brutt eller boksen er pakninger og priser: 30 stk. (boks) 436308. Pris (2019.07.01): NOK 11 290,70 (ALU inkl 25% MVA). Kostnadsfritt i henhold til bløresseptforskriften/smittevernløven. **Refusjon:** H-resap: J05A R20.1 Emtricitabin, tenofovir alafenamid og bictegravir **Inneholder av markedsføringsstillatelse:** Gilead Sciences Ireland UC, Irland. For informasjon kontakt Gilead Sciences, +46 8 505 718 00 **Sist endret:** 10.06.2020 **Basert på SPC godkjent av SLV:** 05/2020

1. Biktarvy SmPC

** integrase strand transfer inhibitor

*** emtricitabine + tenofovir alafenamide fumarate

**** people living with HIV

stilling i Weimar allierer han seg med fyrstinne *Carolynne von Sayn-Wittgenstein* som forblir hans partner livet ut, men formelt gift blir de ikke. Liszt beflitter seg sterkt med mystikk, filosofi og religion og i 1856 blir han av den katolske kirke som legmann viet til Abbè (fransiskaner av tredje orden) samtidig som han fratrer sin stilling i Weimar etter mange års intriger og motgang.

Hans bestrebelser for å fornye opera-repertoaret og blant annet fremføre Wagners operaer mislykkes delvis, men over 40 operaer (hvorav de fleste komponert av samtidskomponister) oppføres og av Wagner både «Tannhäuser», «Lohengrin» og «Der fliegende Holländer». De siste 20 år av sitt liv vier han utstrakt pedagogisk virksomhet i Weimar (der han beholder sin leilighet), i Roma (der hans livsledsagerske *Carolynne von S-W* bor) og i Pest (Budapest), hvor han også får opprettet et musikkakademi i sitt navn. Han komponerer flittig og har helt til sin død stadig dirigentoppgaver (også oppførelser av egne verk) og utstrakt reisevirksomhet i hele Europa. Han opptrer stadig i sin prestekjortel idet den katolske kirke tillater ham å føre et verdslig liv som titulærabbed.

Liszt's komposisjoner og hans plass i musikkhistorien

Hans betydning i musikkhistorien er så omfattende og allsidig at få musikere kommer opp ved siden av ham. Hans berømmelse er mangslungen: ikke bare er han ubestridt sin tids største og mest inspirerte pianist, men også en stor og oppofrende klaverpedagog og

en dirigent med en sjelden innlevelsessevne. Han er en foregangsmann i utnyttelse av klaverets muligheter og som komponist er han dristig i harmonisk henseende, også i bruk av modulasjoner og kromatikk. Som pedagog er han elsket og tilbedt, og over 400 elever (en av dem norske *Agathe Backer Grøndahl*) får kyndige veiledning og hjelp. Han er utrolig rundhåndet, bidrar stadig ved benefiseforestillinger, hjelper utallige kolleger finansielt og gir store tilskudd til humanitære organisasjoner.

En omfattende verksliste gjenspeiler hans enorme produksjon. Beundringen for *Hector Berlioz* og hans symfoniske diktninger inspirerer ham til å komponere 13 større orkesterverk (symfoniske dikt) som sjelden oppføres i dag med unntak av «*Les Préludes*» (etter *Lamartine*), «*Faust symfonien*» (etter *Goethe*) og «*Tasso*» (etter *Byron*). Av kirkemusikk må oratoriene «*Christus*» og «*Legenden om hellige Elisabeth*» fremheves.

Men det er uten tvil som klaverkomponist Liszt skaper sitt verdensry. Av hans utallige klaververker må de to klaverkonsertene nevnes, dernest de mange småstykker som inngår i seriene 1-3. pilgrimsår (*Années de Pèlerinage*). Blant disse finner man det ypperste klaverlitteraturen kan oppvise (kanskje spesielt *Petrarca*-sonettene).

Verdensberømt er selvsagt også hans «*Liebestraum*», «*La campanella*» og h-moll sonaten (tilegnet *Robert Schumann*). Hans interesse for folkemusikken og sigøynermusikk spesielt, inspirerer ham til å skrive 19 ungarske



Kilde: picture-alliance / Mary Evans Pi/Mary Evans Picture Library

raplodier. Han er den første til å introdusere såkalt sigøynermoll. I Liszt's produksjon inngår også en rekke klavertranskripsjoner (alle Beethovens symfonier og nær samtlige orgelkomposisjoner av Bach), dertil flere originale orgelverker samt de ufattelig flotte, men teknisk uhyre krevende 12 «Etudes d'exécution transcendante» (tilegnet Clara Schumann). Disse etydene er innspilt på CD, men fremføres sjelden eller aldri i konsertsalen, fordi de uten repeterte sekvensopptak ikke kan spilles feilfritt. Men dette er strålende klavermusikk!

Sykdom og død

Liszt fører et hektisk og stormfullt liv, men etter fylte 70 år brytes hans helse raskt ned. Han har fra ungdommen lagt seg til et stort alkoholkonsum, spesielt elsker han god cognac og han blir raskt kjederøker av sigarer. Han er av natur forfengelig og stolt av sin slanke figur og sin ranke holdning, men tidlig i 70-årsalderen forfaller han kroppslig påfallende raskt, han faller sammen, blir krumrygget og overvektig. Men han får stadige dirigentoppdrag og fortsetter sin reisevirksomhet og pedagogiske virksomhet. Han faller ned fra en trapp 1881 og har forbigående lettere nevrologiske utfall, men reiser samme år til Roma og feirer sin 70-årsdag der. Under et besøk i Bayreuth 1885 blir Cosima bestyrtet over farens helsetilstand: han har åndenød, sterk hoste, kan knapt gå og har benødem til knes. Han undersøkes av lege som konstaterer vannsott, men tilbyr ingen behandling.

Cosima får økonomiske problemer med den videre drift av Bayreuth-Festspillene etter Wagners død (1883) og ber faren om hjelp til å kaste glans over denne operafestivalen og være et trekkplaster. Liszt uttaler på nyåret 1886 at dette blir hans dødsår. Likevel reiser han i begynnelsen av juli til Bayreuth, svaksynt og med «elendig og voldsom hoste». Han deltar i bryllupet til barnebarnet Daniela, drar så videre til Luxemburg der han spiller egne komposisjoner den 19. juli.

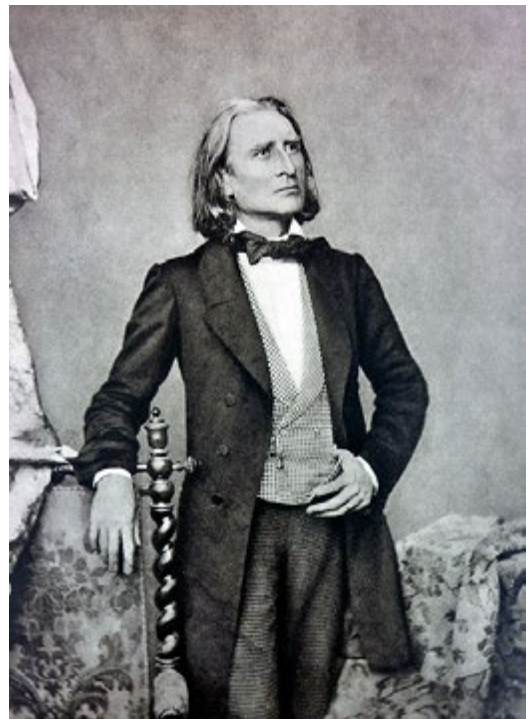
Den 21. juli returnerer han til Bayreuth for å være tilstede ved åpningen av Wagner-festivalen. Men under togturen fra Luxemburg sitter han i en kupe med et yngre par som ønsker åpent

vindu. Liszt føler at han avkjøles og ber om å få lukke vinduet, men det unge paret avslår. Han ankommer Bayreuth helt maroder* og går rett til sengs, men står opp om kvelden og overværer en soare i Wagners villa «Wahnfried». 2 dager senere holder han døds syk og med jernvilje sitt løfte overfor Cosima og overværer operaen «Parsifal» i familielosen i Festspielhaus. Etter ytterligere to døgn makter han også å overvære «Tristan og Isolde».

Tilstanden med feber, hoste, åndenød og utmattelse forverres over de neste fem dager, dobbeltsidig lungebetennelse diagnostiseres og strikt alkoholforbud innskjerpes. Hostedråper og opiater gis liberalt. Før Franz Liszt utånder den 31. juli, 75 år gammel, uttaler han tydelig: «Tristan»!

Etter eget ønske blir Liszt gravlagt på det sted døden måtte inntreffe. Han blir derfor stedt til hvile i Bayreuth og får sitt lille mausoleum på bykirkegården der.

* For noe yngre lesere: "maroder" = utslitt, medtatt



A&A Quiz



Koronaens tid er over oss, men det har ikke satt en stopper for en ny quiz! Vi starter litt lett og kan love en Sars-Cov-2-fri sone. Men pest og pandemi slipper dere ikke!

Svar sendes per epost til PestaQuiz@gmail.com. Den som svarer riktigst og raskest vil få den største av alle premier, nemlig berømmelse (altså vil bli nevnt i neste nummer).

Oppgave 1. Keiser og Galileer

En Øst-romersk keiser ble på 500-tallet syk av pest. Han overlevde selv, men epidemien kan ha tatt livet av så mye som halvparten av hans undersåtter.

Hva heter keiseren som ga navnet til en av de verste pandemier verden har sett?



Oppgave 2. Danskebåten

Midt på 1800-tallet ble en norsk sjømann innlagt på Rikshospitalet i Kristiania. Han hadde akkurat ankommet fra Helsingør med dampbåten "Nordkap". Kort tid etter var både vaskekona og de andre pasientene på sykehuset syke. Og snart spredde smitten seg til byens drikkevann via Rikshospitalets nye kloakksystem. En tredjedel av byens befolkning ble smittet, og nesten 2000 mennesker døde.



Hvilken bakterie stod bak epidemien?

Oppgave 3. Amerikalinjen

Rett etter at Columbus kom tilbake fra sin tur til Amerika, brøt det ut en pandemi. Smitten ble båret med av leiesoldatene til Karl VIII av Frankrike under invasjonen av Italia i 1494. Sykdommen har mange navn, men hvilken mikrobe var årsaken?

Nevn så mange navn på sykdommen som du kan komme på/ google deg til!

**Oppgave 4. First it took Kinshasa, then it took the world**

Dette pandemi-viruset oppstod sannsynligvis rundt 1920 i Kinshasa, men ble oppdaget mye senere på et helt annet kontinent.

Hva heter viruset?

Hvilke cellereseptorer benytter viruset seg av og hvorfor er det viktig med tanke på sykdomsforløpet?

----****----

Vinneren av forrige Quiz, med alle svar riktige, var Andreas Følling!

Fasit:

Oppgave 1: Hvilket virus? Sindbisvirus, serologi til Stockholm, ingen behandling.

Oppgave 2: Hvilken bakterie? *Frisicella tularensis*, serologi, dyrkning, PCR. Behandling Doxy/cipro, evt genta?

Oppgave 3: Visitten hos parasitten: Kala Azar. Her er Thomas Skredes gode svar: Skotten er Willian Boog Leishman og iren er Charles Donovan og parasitten er *Leishmania* (det hjalp med "sorte av misunnelse" som fikk meg til å tenke på kala-azar)

Oppgave 4: Infeksjon i historien: Kopper.



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 ”allmendannende”.

Dette nummerets kasuistikk fra Molde kommer i kategorien sjeldne tilstander. Takk til Karl Wesenberg for en interessant beretning!

Myggstikk med komplikasjoner

Pasienten er en 62 år gammel mann. Bor alene, skilt, en voksen sønn, en sønn død av thymom. Jobber som maler, 50 % uføretrygdet med mulig løsemiddelskade. Ellers tidligere behandlet for nyrestein, JJ-stent som nå er fjernet. Lett depresjon.

Han røyker ca. 10 sigaretter daglig. Intet forbruk av alkohol eller andre rusmidler. Ingen kjente allergier, bruker ingen medikamenter fast.

Han oppholder seg en del på Filipinene, og dro alene for å bygge hus til seg selv og sønnen. Dette er i et Malaria-område, men han har vært gjentatte ganger her uten å bruke malariaproylaks, men angivelig ikke blitt syk.

Under oppholdet oppgir han at han har fått flere insektstikk på begge legger, mulig myggstikk (usikkert), særlig siste uka, økende hevelse og rødhet over stikksted og i løpet av få dager utvikling til tre åpne, væskende sår, lett svie fra sårene og lett smerte ved gange. I tillegg intermitterende feber 4–5 dager, flere målinger 38,0 °C. Tok kontakt med Ullensaker legevakt 02.02 og tatt sårprøve fra største sår på høyre legg. Startet behandling med peroral klindamycin 150 mg × 4 og har brukt dette fram til innleggelse her (to døgn).

Under sykdomsperioden nå har han hatt anoreksi og kvalme, men ikke oppkast; en episode med løs avføring men ikke diaré.

Ved innkomst afebril, temperatur 36,2 °C målt i øret, BT 136/77; puls 79, regelmessig; perifer oksygenmetning 98 % i romluft; respirasjonsfrekvens 17/minutt, ubesværet respirasjon. God allmentilstand; ingen generelle



sykdomstegn, ingen patologiske funn ved klinisk undersøkelse bortsett fra sårene på leggene.

Status localis høyre legg: ett sår lokalisert proksimalt og dorsalt på leggen, sirkulært, ca. 8–10 cm stort, med lett erytematøse indurerte sårkanter, fordykning sentralt, lett fibrinbelegg enkelte steder, ellers rød sårbunn og gullig væsking. At annet sår lokalisert helt distalt lateralt på leggen, sirkulært, ca. 2 cm stort, lett fordypt med lett væsking og erytematøs sårkant. Venstre legg: Ett sår, 4–5 cm stort, lokalisert medialt over ankelleddet, samme utseende som sår på høyre legg i utseende, men større erytematøst varmt og palpasjonsømt område som strekker seg proksimalt til ca. midt på leggen. Smertefullt ved palpasjon rundt sårene. Venstre ankel beveges med smerter, særlig ved plantarfleksjon, men klarer fulle leddutslag aktivt. Ved gange halter pasienten, både da han føler seg stiv og har vondt for å belaste begge bein.

For øvrig velsirkulerte underekstremiteter, ingen ødemer, ingen ømhet i muskulatur eller over karstrenger.

Blodprøver ved innkomst: CRP 221; SR 27; Hb 14,4; leukocytter 15,7; kreatinin 119; trombocytter 309;

EKG viser normal sinusrytme, 77/min.

Vurdering og tiltak etter innkomst: Pasienten har vært på Filippinene, angivelig stukket av mygg i malariaområde, uten malariaprofylakse. Utviklet sår på begge legger der han angir å ha blitt stukket, disse har vokst i størrelse, væsker. Feber og høy CRP taler for infeksjon, vurderes som mest sannsynlig lokal sårinfeksjon, sekundært til kløe på myggstikk? Det startes med kloxacillin 2g × 4 da en vurderer stafylokokkinfeksjon som mest sannsynlig.

P.g.a. mulighet for mer eksotiske infeksjoner blir pasienten etter ankomst sengepost kontaktsmitteisolert.

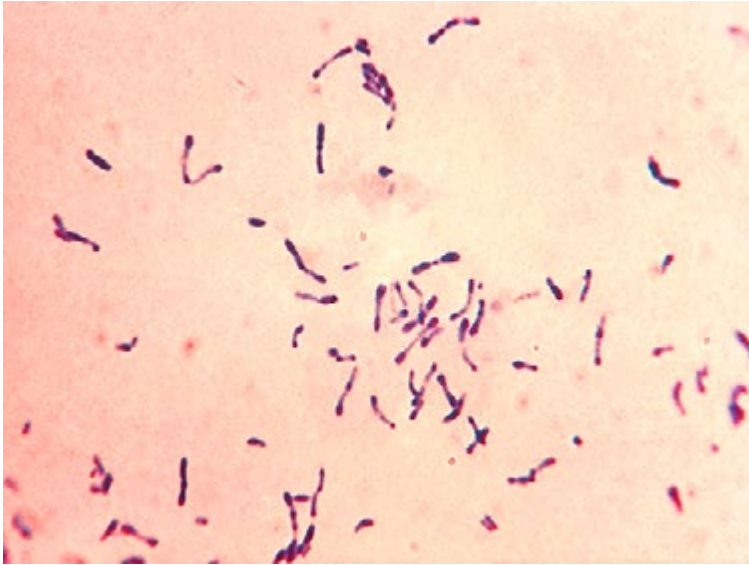
Man ber om kirurgisk tilsyn i dag for revisjon og biopsitaking til mikrobiologisk diagnostikk.

Det tas HIV-/hepatittprøver som er negative; malariaprøver gir initialt svakt positivt svar for *P. falciparum* i hurtigtest, men negativt ved kontroll neste dag, og negativ mikroskopi (tykk- og tynndråpe × 2) gjør at malariamistanken avkrefte.

Penselprøve fra sår tatt ved innkomst gir oppvekst av *Streptococcus pyogenes*.

Dyrkning av biopsi gir vekst av *S. pyogenes* i flere prøver, men i én av 6 biopsier også vekst av *Corynebacterium diphtheriae*, toksinproduserende stamme, resistent mot





sår/ulcera med grålig membran, med relativt uspesifikt utseende. Kutan infeksjon kommer ofte etter et forutgående traume. Sykdommen er ganske vanlig i tropiske områder og i lavinntektsland, men forekommer også i fattige områder i store deler av verden, spesielt hos hjemløse og i.v. rusmisbrukere.

Difteri regnes i Norge som en allmennfarlig sykdom, og er en importsykdom. Vaksine mot difteri inngår i barnevaksinasjonsprogrammet. De siste 10

penicillin, men følsom for klindamycin og ciprofloksacin.

Ut fra dyrkningsfunn funn behandles han med benzylpenicillin + klindamycin intravenøst, samt kirurgiske sårrevisjoner.

Klinisk og biokjemisk rask bedring med CRP 9 og PCT < 0,1 ved utskrivelse, afebril og oppegående. Ved siste sårrevisjon vurderes behov for ny revisjon etter 4-5 dager ved kirurgisk poliklinikk. Utskrives med peroral klindamycin 600 mg x 4 i ytterligere syv døgn, kontroller ved kirurgisk poliklinikk. Etter ca. to måneder er alle sårene tilhelet, og pasienten er ansett frisk.

Denne pasienten har således kutan difteri, med toksinproduserende *C. diphtheriae*.

Kutan difteri er en av to hovedmanifestasjoner av *C. diphtheriae*-infeksjoner. Den kan forårsakes av både toksinproduserende og ikke toksinproduserende stammer. Sykdommen er karakterisert av kroniske, ikke-tilhelende

årene er det registrert 0 – 2 tilfeller i Norge pr år. En regner risikoen for smittespredning i Norge for liten, men nærkontakter skal behandles. Erytromycin regnes som førstevalg.

Ved mottak av pasienten i akuttmottak var det brukt tilfredsstillende verneutstyr ved undersøkelse og stell av sårene. Pasienten fikk kontaktsmitteregime på sengepost.

Ingen av personalet har hatt nærkontakt med pas utan verneutstyr.

Pasienten har samtykket til publiseringen.

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

Svar på FOTOGÅTEN (fra side 10)

Edward Jenner drev vaksinasjon av fattige i denne enkle tukulen i Berkerley i England.

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
Medlemssider
NÅerdeTnoKii
Ferdaminne
Kultur
Impactfactorzero
SKRIV!
ytringer...
KollegialÅtgaum++
Forfatterspirer
pesta

.....til oss da vel !