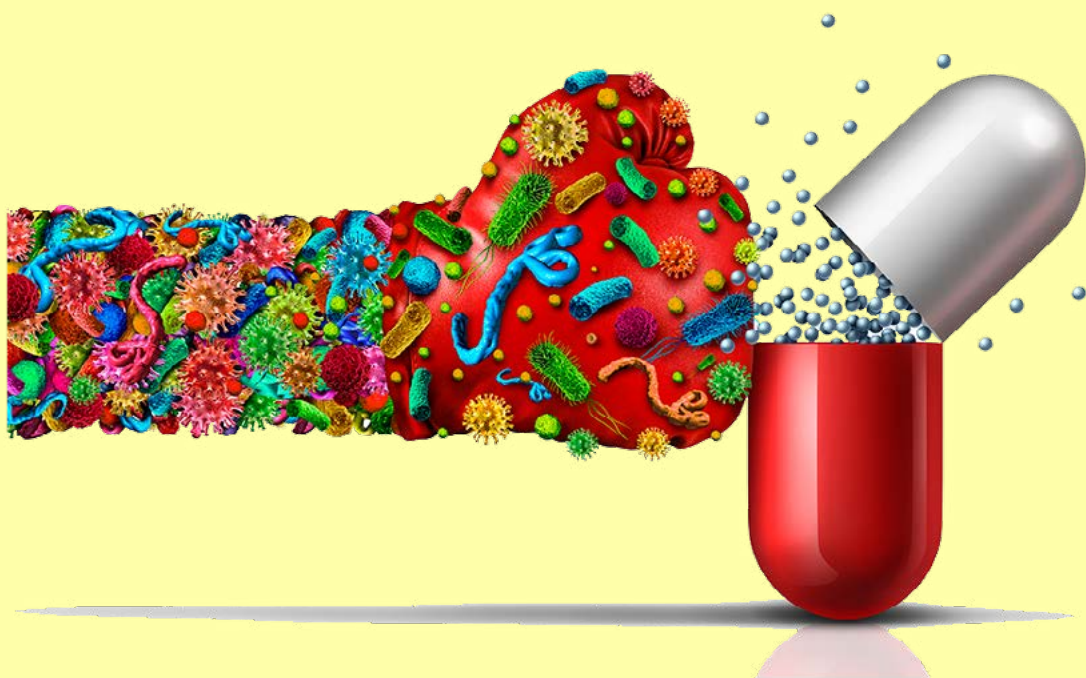


pest-POSTEN

Nr. 2, 2021 - 27. årgang



MEDLEMSBLAD FOR
NORSK FORENING FOR INFEKSJONSMEDISIN

REDAKSJONEN

- **Ansvarlig redaktør :**
Oddvar Oppegaard
 Infeksjonsmedisinsk avdeling
 Haukeland universitetssykehus
 oddvar.oppegaard@helse-bergen.no
- **Medredaktør :**
Olav Lutro
 Diagnostisk senter
 Stavanger universitetssjukehus
 Olav.Lutro@sus.no
- **Kulturmedarbeider :**
Bent von der Lippe
 Tidl. infeksjonsmedisinsk avdeling
 Oslo universitetssykehus Ullevål
- **Redaksjonssekretær :**
Jon Birger Haug
 Avdeling for smittevern
 Sykehuset Østfold
 jobhau57@gmail.com
- **Redaksjonell medarbeider :**
Ida Tvetter
 Infeksjonsmedisinsk avdeling
 Oslo universitetssykehus Ullevål
 idtvet@ous-hf.no
- **Annonsesjef :**
Trond Bruun
 Infeksjonsmedisinsk avdeling
 Haukeland universitetssykehus
 trond.bruun@helse-bergen.no

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

INNHOOLD

Redaksjonen	s. 3
Redaksjonelt	s. 4
Lederens hjørne	s. 5
Antibiotikahistorikk	s. 6
Pestintervjuet: Martin Steinbakk	s. 9
Tilgang til antibiotika	s.12
Shakespeare, sommer og sonetter	s.16
APIM-peptidet - NTNU forskning	s.17
Nytt fra AFA	s.19
Vår møtet 2021 - informasjon	s.23
CANS-Antibakterielle strategier	s.24
In the pipeline: Cefiderocol	s.28
Diktspalten - sommerdiktet	s.33
To doktorgrader	s.34
Tropespalten: Parasittdiagnostikk	s.36
A & A Quiz	s.41
To nye antibiotikaretningslinjer	s.42
Kasuistikken	s.45
Inf.sykdommer i musikkens verden	s.49
Veiledning for forfattere og annonsører	s.51

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

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

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

ISSN: 0808 - 2510

Forsiden:

Tema Antibiotikaresistens
(Illustrasjon: Shutterstock)

pest-ANTIBIOTIKA

resistens-POSTEN



Illustrasjon: Wikipedia

På 60-tallet var det god stemning. Garantert.

Da tenker jeg ikke på Flower-power og LSD-rus, men snarere gledesrusen over en så godt som innkassert seier over bakteriene. Nye antimikrobielle midler så dagens lys hver uke, det ene mer fantastisk enn det foregående. Legemiddelprodusentene gliste fra øre til øre, og legene skålte i sjampanje mens de foreskrev antibiotika med venstrehånden. På dødelighetsstatistikken måtte mikrobenes se seg forbigått av hjertesykdommer og kreft, og sågar traumer på et tidspunkt.

Så pass god stemning rådet, at Den Norske Legeforening i 1967 avviklet den tids grenspesialitet for infeksjonssykdommer, «Epidemiske sykdommer». Det fantes ingen fremtid for fagfeltet. Garantert!

Spoler vi litt nærmere vår egen tid har pipen fått en annen lyd; i retning av basun med tunge paukeslag som bakteppe. «Antibiotika virker ikke» og «Dødeligere enn kreft» preger mikrobenes omtale i media. Legemiddelprodusentene har fått en mer parkinsonistisk ansiktmimikk og legene sliter med bakrus.

Hva skjedde?

Det viser seg at Fleming i 1928 snublet over et våpenarsenal fra en krig som allerede har pågått i millioner av år. Mottrekkene til våre nyervervete våpen har dessverre eksistert tilsvarende lenge, og lar seg lett selektere fram ved bruk av antibiotika. De siste tiårene har vi med andre ord sagt jevnt og trutt på grenen vi kollektivt sitter på. Hver gang det knaker i grenen finner vi fram en kraftigere sag.

Dette er nok en utfordring som er unik for antibiotika. Det er lite trolig at Nexiumprodusentene engster på seg magesår i frykt for at legemiddelet ikke vil være virksomt for neste generasjon. Eller at kardiologene uroer seg for at forskrivningspraksisen av statiner ikke er bærekraftig.

Så hva er veien videre?

Skal vi kaste hansken eller kaste kortene? Kaste saken? Eller finnes det en gylden middelvei?

Veien blir i hvert fall long and winding. Forskrivning av antibiotika med venstrehånden i sjampanje-rus kan selv kardiologer gjøre. Men å velge virksomt antibiotika i resistensens tidsalder, der man både ivaretar dagens pasient og behovene til framtidens generasjon; det er en krevende balanseøvelse.

Så er det behov for infeksjonsmedisinere og mikrobiologer i fremtiden? Garantert!

Men slaget må kjempes med samlet tropp og med en bærekraftig nasjonal og internasjonal antibiotikapolitikk. For som de sier på Bygdøy: «Vi er alle i samme yacht».

- Oddvar Oppegaard

Venstrehendt redaktør med sjampanje (b)rus.

Lederens hjørne

Pandemien ruller på, om enn i avtagende styrke. Den første evalueringen har blitt gjort, både av koronakommisjonen ledet av tidligere styreleder i Helse Vest/Helse Sør-Øst, og av Legeforeningen. Vi har bidratt i disse evalueringene.

Overordnet konkluderer koronakommisjonen med at Norge har håndtert pandemien godt. Legeforeningens underveisrapport peker på dårlig beredskap, lave lager av smittevernsutstyr, lav intensivkapasitet og dårlige egnede sykehusbygg. Dette mener en kunne vært forebygget, om man i beredskapsplanlegging hadde tatt lærdom av for eksempel svineinfluensaen.

Hva som er best og billigst av forebygging og akutte nødløsninger er kanskje et komplisert regnestykke, men man får håpe at en tar seg råd til beredskap i tiden fremover.

Bygging av nye og ombygging av gamle sykehus er uten unntak heftet med kontroverser. Spesielt blir lokalisering uttrykk for hete debatter, der lokal- og næringslivspolitikker ofte trumfer faglighet. Vi ble invitert til debatt i regi av Fagstyret angående utrykningstid for medisinsk bakvakt. Det viser seg at reisevei til nye sykehus bygget mellom to byer ofte kan overskride de etter sedvane 30 minutter, noe som vil gjøre det vanskelig å drifte vaktberedskap.

I planlegging av nye sykehusbygg er det i økende grad tatt bort kontorareal for leger, til fordel for en tanke som synes inspirert av spiseavdelinger på amerikanske kjøpesenter, der en skal sitte sammen etter å ha vandret rundt og plukket delikatesser fra Burger King, Panda Express eller Pizza Hut.

Det forventes at vi skal utføre alt arbeid på små arbeidsstasjoner på gangen eller pausestasjoner for pleiepersonale, eller i beste fall på ikke-faste små pultareal i åpne kontorlandskap. Denne tankegangen har ført til at store deler av Norges arbeidsstyrke har brukt over et år på hjemmekontor da det ikke er forsvarlig med henblikk på smittevern, men for arbeidende klinikere er det ikke en plausibel løsning.

Man kan håpe at utbyggere tar lærdom av det siste års hendelser, og bygger stort nok, med gode arealer for både pasienter og personal.

Nå skal vi ha en velfortjent sommerferie, før vi til høsten inviterer til nok et forsinket årsmøte. I sommer blir ECCMID for første gang gjennomført som digitalt møte, det blir spennende å se hvilken oppslutning det får.

Jeg håper å se mange av dere på det som for de fleste blir det først større fysiske møtet på lenge. Å samles fysisk har sin verdi, mange gode ideer blir utvekslet i kaffepauser og under middager.

Riktig god sommer, så ses vi til høsten!



- Olav Lutro

Antibiotika-historikk

Av Oddvar Oppegaard

Antibiotikaens historie er et drama i flere akter, der publikum under store deler av forestillingen er i villrede om de overværer en tragedie eller helte-epos. Vi serverer noen jordnære bruddstykker fra fortellingen.

Første akt:

Av jord er du kommet...

Muligens var dette de første ordene Albert Schatz hvisket til den nyoppdagede mikroben *Streptomyces griseus* i 1943, etter han hadde tilbrakt månedsvis i gjørmen i New Jersey jaktende på antimikrobielle midler med effekt mot tuberkulose. Rimelig sikkert er det i hvert fall at helt andre ordklasser var i sving når han til slutt ble stående igjen i gjørmen mens hans veileder, Selman Waksman, tok inntektene, æren og Nobelprisen for oppdagelsen av Streptomycin.

Uansett ble dette startskuddet for en storstilt screening av jordbakterier, og svært mange av våre antibiotikaklasser har sine røtter nettopp i jorden.

Som et artig postludium, som potensielt ville gledet Schatz, utnevnte New Jersey i 2018 *Streptomyces griseus* til offisiell statsmikrobe, med 38 mot 0 stemmer. I en tid der demokrater og republikanerne ligger i hver sin skyttergrav er det gledelig å se at de er helt samstemte i mikrobiologiske anliggender.

New Jersey Senate Bill 3190 (Prior Session Legislation)
NJ State Legislature page for S3190

Summary Sponsors Texts **Votes** Research Comments **Track**

For additional roll call votes on New Jersey S3190 please see the [Vote List](#)

Bill Title: Designates *Streptomyces griseus* as New Jersey State Microbe.*

Spectrum: Bipartisan Bill

Status: (Engrossed) 2018-01-08 - Received in the Assembly, Referred to Assembly State and Local Government Committee [S3190 Detail]

Text: Latest bill text (Amended) [HTML]

Senate Floor: Third Reading - Final Passage

Vote	Tally	Democrat	Republican
Yea	38	22	16
Nay	0	-	-
Not Voting	2	2	-
Absent	0	-	-
TOTAL	40	24	16

Result: Passed

Streptomyces griseus blir her enstemmig utnevnt til New Jersey State Microbe. Kunne dette vært et artig supplement til kommunevåpen og kommune-slagord rundt om i Norge?

Andre akt:

...til jord skal du bli...

I likhet med rushet i Klondyke, ble det etter hvert vanskeligere og vanskeligere å utvinne nytt gull, og antallet nye antibiotikaklasser som så dagens lys gikk raskt mot null ilt 1970-tallet. Repertoaret av jordmikrober var uttømt. Når en legger til at en i våre dager beregner i gjennomsnitt 10 år og 1 milliard kroner fra tegnebrett til ferdig godkjent produkt, danner dette noe av bakteppet for at alle de store farmasøytiske selskapene har trukket seg ut av antibiotika-markedet.

Imponerende nok klarte det lille farmasøytiske selskapet Achaogen å pushe det nye aminoglykosidet plazomicin helt fram til FDA-godkjenning i 2018. Plazomicin var basert på en substans isolert fra jordsmonn-bakterien *Micromonospora*, men modifisert til å være motstandsdyktig mot de fleste kjente resistensmekanismer. Fase3 studier viste non-inferiority vs meropenem ved kompliserte nedre urinveisinfeksjoner. Nyretoksisiteten var også relativt lav (kreatininstigning i 7 % vs 3 % i Plazomicin vs Meropenem-gruppen). Framtiden så lys ut.

Seks måneder etter FDA-godkjenning gikk imidlertid firmaet konkurs grunnet komplett manglende salg, og plazomicin har blitt gjenforent med sitt opphav seks fot under torven.

Plazomicin er ikke det eneste antimikrobielle middelet som er blitt gravlagt i ung alder, og det er et tankekors at utvikling av nye antibiotika ikke er lønnsomt i antibiotika-resistensens æra.

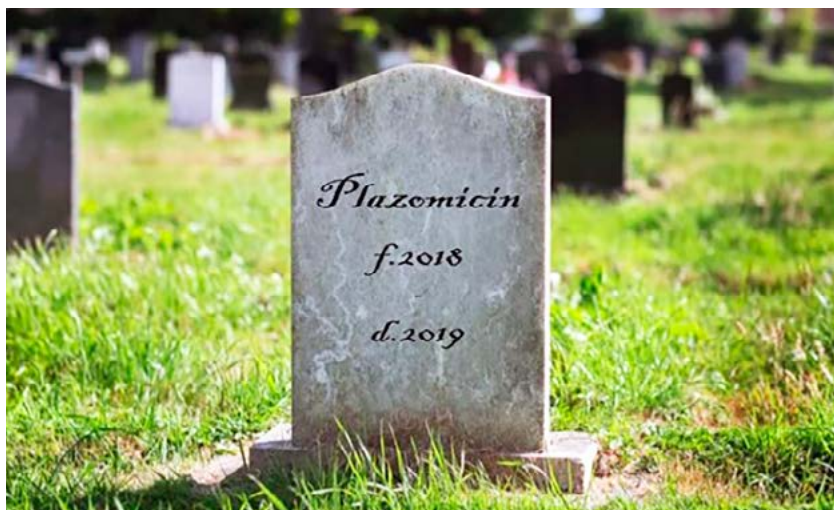


Tredje akt:

...av jord skal du atter gjenoppstå!

I 2015 så Teixobactin dagens lys, et celleveggs-antibiotikum som binder seg til lipid II og lipid III i gram positive bakterier. Det spennende her er for så vidt ikke at dette var den første nye antibiotika-klassen på 30 år. Og heller ikke at det har effekt mot både MRSA, VRE og *Mycobacterium tuberculosis*. Anvendbarheten på mennesker er foreløpig i det blå, kanskje vil det aldri engang komme forbi fase1-stadiet.

Det revolusjonerende her er at Teixobactin ble utvunnet fra en jordsmonn-bakterie, *Eleftheria terrae*, som ikke er kultiverbar med tradisjonelle mikrobiologiske teknikker. Forskerne bak denne studien utviklet imidlertid flere helt nye metoder for kultivering av kravstore jordmikrober, blant



annet ved å begrave en spesialbygget microchip i jorden. Bare på et par måneder fant de flere nye potensielle antibakterielle midler.

Det anslås at opptil 99 % av jordsmonn-mikrober ikke har vært kultiverbare til nå, men med disse nye teknikkene til rådighet begynner straks gatene

i Klondyke å fylles med jord-hakkere. Så spør det da, om vi evner å forvalte denne nye ressursen bedre enn vi gjorde ved forrige gullrush.

Det messes allerede om at Teixobactin er tilnærmet resistent mot resistensutvikling. Har vi hørt dette mantraet før?



Med denne nye iChip-teknikken utvides repertoaret av kultiverbare jordsmonn-bakterier betraktelig. Kanskje blir det nok statsmikrober til alle kommunene i Norge?

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

pest-intervjuet: Martin Steinbakk

Valg av intervjuobjekt var lett når antibiotikaresistens ble besluttet som tema i dette nummeret. Martin Steinbakk har vært engasjert i resistensproblematikk gjennom hele sin karriere, – ikke bare nasjonalt, og heller ikke kun fra et mikrobiologisk perspektiv. Han har dessuten fylt 70 år når dette skrives og hevder, med krav på å bli trodd, at han vil pensjonere seg. Vi får se, og gratulerer denne hedersmannen med jubileet på vegne av svært mange.



Utallige er de kolleger som har opplevd Martin's faglige engasjement og ikke minst hans kvaliteter som foredragsholder. Det skinner sånn gjennom at han elsker sitt fag og ønsker å formidle ved aktivt å inkludere tilhøreren, få hen til å reflektere selv. Får han i tillegg et særs godt spørsmål eller to, blir han gjerne imponert og ekstra inspirert. En klar og høy røst har spøkefullt gitt ham tilnavnet "His Masters Voice", og han trenger sjelden mikrofon i store forsamlinger. Men tilnavnet til tross, det kommer knapt noen plater fra denne mannen – det er alltid substans i det han bringer til torgs.

En mangslungen karriere har stort sett foregått i Oslo/Akershus, hans nordnorske opphav til tross. Riktignok med en akademisk tilknytning til Tromsø, og de siste 2,5 år av yrkeslivet har han toppet med en stilling ved Sykehuset Østfold Kalnes. Han har der nedlagt en betydelig innsats for å bistå en mikrobiologisk avdeling med legemangel, og fikk også med seg en pandemi slik den fortoner seg ved et "arbeidssykehus".

En CV hører med, noe nedkortet av plasshensyn,:

- Cand med UiO 1977,
- Spesialisering i mikrobiologi, RH 1977-1987 (spesialist i 1985)
- Overlege og avd.leder bakteriologi, Ullevål 1988-96
- Overlege/avd.leder bakteriologi (og molekylærdiagnostikk fra 2000), Ahus 1996-2009

- Leder for bakt. seksjon, FHI 2009-16
- Overlege avd. for infeksjonkontroll og antimikrobiell resistens, FHI 2016-18
- Overlege ved Sykehuset Østfold, mikrobiologisk avdeling kombinert med 20% stilling ved FHI, 2018-nåtid.
- En rekke verv og komité-medlemskap nasjonalt og internasjonalt (omtales under).

Vi tar en prat om årene som er gått, og starter likegodt med oppveksten som fant sted i "en grend utenfor Harstad". Martin var skoleflink, og likte godt kryssord. En dag vant han en legebok som førstepremie, og ble fascinert: "...kanskje jeg skulle tenke på det?" – men det var jo flyger han skulle bli. Næringslivet satte brått en stopper for dette, så han tok doktorskolen i Oslo med et klart mål om å bli barnelege. Diagnoser av barn, hadde han alt fastslått, var nær 80% infeksjoner og for diagnostikk trengte han faglig påfyll. Slik kom han i kontakt med Tore Midtvedt ved Kaptein Wilhelmsen og Frue på RH og fikk raskt et engasjement. Det var et rikt og inkluderende laboratoriemiljø, og ved siden av det akademiske ble han aktivt "oppdratt" av Midtvedt til å være en klinisk mikrobiolog som diskuterer med prøvetakerne og deltar i kliniske visitter. Martin er ellers tydelig på at alt vi gjør er for pasientens skyld, slik at en god karakteristikk av hans virksomhet kan være "Markant mikrobiolog med et ben i klinikken og hodet for pasienten".

Ved et PubMed-søk finner man 64 artikler med hans navn, og slående er det brede spektret av tema som dekkes i publikasjonslisten. Fra den første norske AIDS-pasienten som beskrives sammen med Dag Frøland, og frem til senere arbeidets overvekt innen AMR. På RH fikk Martin med seg mye spennende, bl.a. var han aktiv på lab. siden ved den første hjertetransplantasjonen. Nysgjerrighet har preget Martin's virksomhet, og hans nordnorske lynne har hjulpet ham til "tørre å være uenig" – noe som har hjulpet ham til å få til flere forbedringer av etablerte lab-metoder i årenes løp. Og å ofte få det som han vil.

Det er liten tvil om at vår mann er en svært erfaren mikrobiolog med store kunnskaper, men det er mange dyktige mikrobiologer. Jeg er derfor nysgjerrig på hans særlige involvering i kampen mot antibiotikaresistens, som har vært markant både nasjonalt og internasjonalt de siste 20-25 år. Jeg ber Martin fortelle hvordan dette kom til.

- Det var mer eller mindre tilfeldig. Vi hadde lenge hatt AFA som komité, der de første medlemmene hadde sittet i mer eller mindre 20 år før man tenkte at en fornyelse var tiltrengt. Så i 1996 ble jeg valgt inn, og litt etter ble jeg også AFA's leder og representant i EUCAST som var opprettet av ESCMID og ECDC i samarbeid. Til det nye EUCAST ble tilsvarende nasjonale komiteer – den gang kun 6 i Europa – invitert for å harmonisere brytningspunkter basert på Pk/Pd-parametere. Etter noen møter i London der man ikke kom frem til stort, ble Gunnar Kahlmeter ny leder og han revitaliserte EUCAST.

Så det for antibiotikaresistens viktige arbeidet med brytningspunkter – du var jo medlem av EUCAST' styringsgruppe i 12 år – og ditt fokus på Pk/Pd i ulike sammenhenger stammer fra dette arbeidet. Var dette ditt springbrett for ytterligere internasjonal virksomhet?

- Nei, egentlig var det Departementet (HOD) som åpenbart kjente meg (jeg vet ikke hvordan) og involverte meg, da det i 1996/97 kom også et initiativ fra WHO for å lage et system for overvåking av antibiotikaresistens i Europa. Det var berammet et møte i Verona og jeg ble bedt om å dra. Der la jeg frem mine tanker om hvordan et

slikt system kunne være.

Og dette var ca. tre år før vårt norske NORM ble laget, med sete i Tromsø?

- NORM sin spede barndom ble initiert av HOD og Helsetilsynet som kom med et «tildelingsbrev» for et norsk mikrobiologisk overvåkningssystem, der en gruppe med utgangspunkt i mitt WHO-fremlegg skisserte hvordan et norsk system burde bygges opp. Andre fra mikrobiologisiden som var med i den tidlige fasen var Asbjørn Digranes, og Eirik Holten som programmer. Involverte klinikere var bl.a. Elisabeth von der Lippe og noen til – Stig Harthug mener jeg også deltok. FHI fikk det samme oppdraget som Preben Aavitsland og Jørgen Lassen leverte innspill til. Etter en del tautrekking havnet ansvaret for å utarbeide NORM rapporten gitt til UNN med FHI som registeransvarlig. Gunnar Skov Simonsen tok det derfra og har utvilsomt hovedæren for at NORM er blitt en suksess – uten Gunnar ville ikke NORM vært det det er i dag.

I tillegg vet jeg du du har vært medlem av Management Board for "Joint Programming Initiativ on AMR" (JPI-AMR) i 2010-15, og de to siste årene var du "Vice Chair". JPI er vel forløpet til det såkalte "One Health" begrepet til WHO som har fått mye oppmerksomhet, og gitt økt fokus på resistenstrusselen. Fortell litt om det?

- I 2009 var jeg begynt på instituttet (FHI), da var WHO begynt å røre på seg på resistensområdet



og det var alt tatt et initiativ på det som ble kalt JPI. P.g.a. mitt tidligere engasjement fikk jeg ansvaret for bygge opp virksomheten rundt AMR på FHI. Jeg ble også oppnevnt som leder og fagperson for JPI i Norge sammen med Karl-Olof Watne fra HOD. I en periode reiste jeg vel to ganger per uke til Brussel, for det var mye som skulle på plass.

Da jeg kom med var mye arbeid allerede gjort, og på humansiden var det meste på stell. Men sammen med svenskene, hollendene og noen andre fikk vi med inn én setning i den initiale delen av Global Action Plan, om resistens i miljøet. I alt dette arbeidet var det jo voldsomt med politikk. Veterinærmedisin hadde også fått sin plass i One Health begrepet, men var ikke tenkt stort på til å begynne med. Blant annet måtte vi ta utgangspunkt i villtyper når vi skulle beskrive resistens på veterinærsiden, kliniske brytningspunkter gir jo ingen mening der.

Så til tema antibiotikastyring. (ABS ble satt på kartet for alvor i vårt land med en nasjonal Handlingsplanen mot antibiotikasresistens i 2016, og et kompetansesenter (KAS) lagt til Bergen hadde allerede jobbet godt i flere år. Har du, som mikrobiolog med en fot godt plantet i klinikken, noen tanker om hvordan dette arbeidet bør drives fremover—med vår gunstige forhold, hva skal vi jobbe med videre?

- Vi trenger en større grad av standardisering, dvs. krav til diagnostikk, tolkning, og til å vise at det du nå mener å gjøre har en effekt. Det er for individuelt idag, fordi enkeltleger føler at "denne pasienten er så dårlig, så da tar jeg en prøve og kanskje er det noe der—og hvis ikke, så er det nok noe der likevel". Vi må bli flinkere til å lage systemer for å tenke riktig rundt tolkning. I koronapandemien har vi bruk kolossalt mye antibiotika unødig, grunnet stygge lunger men som skyldes cytokinstormen og ikke bakterier.

At et slikt styringsprogram ofte ikke er lett å gjennomføre kan vi vel være enig om, og det krever ressurser—men det er vel en god ting?

- Ja, det er en god ting—for uten at du har det har du ikke noe konkret å vise til. Og så man må du jo

ha dedikerte personer som jobber med ASP, ikke minst for å samle inn data. Uten gode data vet man ikke hvor man står, dette pekte vi også på i Kunnskapshullrapporten. Samtidig er smittevern uhyre viktig (noe covid har understreket selvfølgelig) men også for AMR, fordi import av multiresistens er et omfattende problem

Noen utsikter til større fremskritt i denne kampen mot AMR som du ser?

- Vel, ikke direkte relatert til antibiotika, men de imponerende raske skritt frem til effektive mRNA vaksiner mot covid-19 fra prinsippet ble etablert rundt 2016, gir jo et håp om at liknende store fremskritt også vil være mulig i arbeidet mot antibiotikaresistens.

Noen fyndord til fremtidige mikrobiologer vedrørende hvordan de skal møte AMR-utviklingen? Jeg tenker på utdanning, holdninger til egen rolle, og ikke minst strukturelle og organisatoriske mangler i sykehuslaboratorier som bl.a. en kvalitativ studie fra Bergen (Skodvin et al) har pekt på.

- Dette går på hele kjeden: vi må få en bedre og mer målrettet prøvetakning, en bedre og hurtigere transport til laboratoriet, og så må klinikerne beskrive bedre hva problemstillingen er. Så må det bemannes slik at man kan ta imot prøver en større del av døgnet. Tilslutt, men ikke minst, må man kunne analysere raskere alle representative prøver fra infeksjonsfokus. Representativt er viktig! For eksempel å ta en masse hurtigtester i svelg for å stille diagnosen pneumoni, gir potensielt mange svar som trolig ikke har relevans. Utelukkende å basere seg på molkylærteknikk tilrås ikke.

SØ-laboratoriet (og en rekke kolleger i det ganske land per hilsener og videoer) tar avskjed med Martin 14 dager senere. Martin holder stadig i noen forskningsprosjekter selvsagt, men er klar på at det er familien og andre aktiviteter som nå skal prioriteres. For eksempel sykling, men ikke korsang—tross utallige tilbud...

- Jon Birger Haug

Tilgang til antibiotika nå og i framtida

Nasjonalt senter for legemiddelangel og -beredskap i spesialisthelsetjenesten (Mangelsenteret), ved Anne Markestad, Ingun Heiene Tveteraas, Ellen Bergh, Håvard Kirkevold, Øyvind Melien

Vi har en global legemiddelbransje og et globalt legemiddelmarked, og dette gjelder også på antibiotikaområdet. Hvordan påvirker dette Norges tilgang til antibiotika? Vi er et lite land med relativt lavt forbruk av antibiotika og en antibiotikapolitikk som på enkelte områder skiller seg fra resten av Europa. I likhet med de fleste andre europeiske land ønsker vi oss tilgang til de nye produktene, men vi ønsker å bruke disse minst mulig. Samtidig ønsker vi oss god tilgang til de eldre produktene som for lengst har gått av patent – uten å måtte betale for mye.

Mye av antibiotikaproduksjonen foregår utenfor Europa. Dette gjelder både for virkestoff og forstadier til virkestoff. For enkelte substanser finnes det kun få aktører som forsyner hele verdensmarkedet. Dette gjelder blant annet forstadier til penicillin og piperacillin/tazobaktam virkestoff.

Å lage ferdig produkt i hetteglass av råvarene, granulater til miksturer eller tabletter foregår i større grad i Europa. Dette skjer i noen få anlegg spesialisert på produksjon av de enkelte preparater, og i neste ledd kan det være flere leverandører som markedsfører produktene. For generiske produkter har prisene vært lave, inntjeningen dårlig og vedlikeholdet av produksjonsanleggene har i noen tilfeller vært nedprioritert. Samtidig ser vi at det blir færre og færre innehavere av markedsføringstillatelser (MT) fordi produktporteføljer selges, konkurrenter kjøpes opp og ulønnsom produksjon vedtas lagt ned. Dette fører til at noen aktører vokser og tar over større deler av ferdigvareproduksjonen og leverer til mange MT-innehavere i den vestlige verden.

Færre produsenter av råvarer gir en økt sårbarhet dersom det oppstår produksjonsproblemer. Vi har hatt to runder med begrenset tilgang til

piperacillin/tazobaktam. Første gang fordi det var en eksplosjon i anlegget til råvareprodusenten i Kina (1), i neste runde grunnet begrenset råvaretilgang i verdensmarkedet (2). Mange innehavere av markedsføringstillatelse løser ikke alltid problemene når flere får produsert sine hetteglass på samme produksjonslinje, men med ulike etiketter. Slike hendelser har ført til økende bekymring om forsyningssikkerhet knyttet til antibiotika, både i Norge og globalt, og er blant annet beskrevet i en rapport gitt ut av Helsedirektoratet i 2019 (3). Antibiotikamangler, omfang, årsaker og mulige løsninger, var også tema på et møte arrangert av WHO, Helsedirektoratet og FHI i desember 2018 (4).

Samtidig som det blir færre og færre markedsføringstillatelser for generiske antibiotika i det europeiske markedet, øker terskelen for å søke nye markedsføringstillatelser. EU og landene som har tilsluttet seg EU's legemiddelsamarbeid har et strengt regelverk som skal sikre befolkningen tilgang til trygge og effektive legemidler. Innovative legemidler som godkjennes får en felles MT i alle land som deltar i dette felles europeiske samarbeidet. I noen tilfeller har det imidlertid vist seg å ta lang tid fra et preparat får MT til MT-innehaver faktisk lanserer preparatet i det enkelte land. Generiske legemidler, eller gamle legemidler, har nasjonale godkjenninger. Da må firmaene sende nasjonale søknader og gjennomgå nasjonale prosesser, noe som både er dyrt og tidkrevende. For et par år siden ble kostnaden for å sammenstille dokumentasjonen som skal til for å søke en markedsføringstillatelse for et nytt generisk legemiddel i henhold til EMAs krav, anslått til å ligge på om lag 500 000 Euro. I tillegg kommer alle avgifter i forbindelse med søknadene i hvert enkelt land. Inngangskostnaden er dermed svært høy for nye aktører dersom



Enough said.

Learn if BIKTARVY®▼ is right for your patients.

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. 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.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av rifampicin eller johannesurt (prykkperikum).

Bivirkninger:

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

NO-HIV-2021-02-0001 Date of preparation: Feb 2021



BIKTARVY®
bictegravir 50mg/emtricitabine 200mg/
tenofovir alafenamide 25mg tablets

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

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

BIKTARVY «Gilead»
C Antiviralt middel. ATC-nr.: J05A R20

TABLETTER, filmrøsjetter 50 mg/200 mg/25 mg: Hver tablett inneholder Biktegravinatrium tilsv. biktegravin 50 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviralfenamidumfarat tilsv. tenofoviralfenamid 25 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt og svart jernoksid (E 172), titandioksid (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/oppkast:** Dersom 1 dose er glemt og det er gått <18 timer, skal den glemte dosen 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 er 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 CrCl \geq 30 ml/minutt. Dosejustering ikke nødvendig ved terminal nyresykdom (CrCl <15 ml/minutt) og kronisk hemodialyse, men behandling skal normalt unngås og kun brukes hvis fordel anses å oppveie risiko. Gis etter fullført hemodialysebehandling på dager med hemodialyse. Skal unngås ved CrCl \geq 15 ml/minutt og <30 ml/minutt, eller <15 ml/minutt uten kronisk hemodialyse, da sikkerhet ikke har blitt fastslått. **Barn og ungdom <18 år:** Sikkerhet og effekt ikke fastslått, ingen data. **Eldre \geq 65 år:** Dosejustering ikke nødvendig. **Administrering:** Tas med eller uten mat. Skal svelges hele. Skal ikke tygges, knuses eller deles.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av rifampicin eller johannesurt (prickperikum).

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. Tenofoviralfenamid er aktiv mot HBV. Seponering 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. **Lever sykdom:** Sikkerhet og effekt er ikke påvist ved signifikante underliggende leversykdommer. Pasienter med tidligere leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART), og skal overvåkes i samsvar med vanlig praksis. Seponering må vurderes hvis leversykdommen 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 lipider 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 mitokondriefunksjonen 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 postnalt 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 asymptomatiske 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, generaliseret og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og Pneumocystis jirovecii-pneumonier. 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:** Pasienten 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:** Potensielt risiko for nefrotoksisitet pga. kronisk eksponering for lave tenofovirnivåer kan ikke utelukkes. Terminal nyresykdom og kronisk hemodialyse: Skal normalt unngås, men kan brukes ved terminal nyresykdom (CrCl <15 ml/minutt) og kronisk hemodialyse hvis fordel anses å oppveie risiko. Emtricitabineksponeringen er vist å være signifikant høyere enn ved normal nyrefunksjon, og selv om det ikke er vist ytterligere bivirkninger er følgene av dette ikke kjent. **Hjelpestoffer:** Inneholder <1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som natriumfritt. **Bilkjøring og bruk av maskiner:** Det bør informeres om at svimmelhet kan forekomme.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne. Skal ikke brukes samtidig med andre antiretrovirale legemidler som inneholder tenofoviralfenamid, tenofoviridisoprosil, lamivudin eller adefoviridipivoksil brukt til behandling av HBV-infeksjon. Biktegravin er et substrat av CYP3A og UGT1A1. Samtidig bruk av potente induktorer av både CYP3A og UGT1A1 kan gi redusert plasmakonsentrasjon av biktegravin, 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 (i.v./oralt), okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin og sukralfat. Biktegravin 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. Tenofoviralfenamid transporteres av P-gp og BCRP. Samtidig bruk av legemidler som påvirker P-gp- og BCRP-aktiviteten sterkt, kan gi endringer i absorpsjonen av tenofoviralfenamid (P-gp- og/eller BCRP-hemmere øker absorpsjonen). Det er forventet at legemidler som induserer P-gp-aktivitet reduserer absorpsjonen av tenofoviralfenamid, 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 \geq 2 timer før, eller med 2 timer etter antacida som inneholder magnesium/aluminium. Skal tas \geq 2 timer før jerntilskudd eller sammen med mat.

Graviditet, amming og fertilitet: **Graviditet:** Skal bare brukes dersom mulige fordeler oppveier mulig risiko. **Amming:** Biktegravin og tenofoviralfenamid: Overgang i morsmelk er ukjent. Emtricitabin: Går over i morsmelk. For å unngå hiv-overføring bør amming frarådes på det sterkeste.

Bivirkninger:

Frekvens	Bivirkning
Vanlige Gastrointestinale Generelle Neurologiske Psysiske	Diaré, kvalme Fatigue Hodepine, svimmelhet Depresjon, unormale drømmer
Mindre vanlige Blod/lymfe Gastrointestinale Hud Lever/galle Muskel-skjelettsystemet Psysiske	Anemi Abdominalsmerte, dyspepsi, flatulens, oppkast Angioødem, pruritus, urticaria, utslett Hyperbilirubinemi Artralgi 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: Opptil 30% av emtricitabinbindes og ca. 54% av tenofoviridosen 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 forseingene over boksåpningen er brutt eller mangler.

Pakninger og priser: 30 stk. (boks) 436308. Pris (02.02.2021): NOK 11 290,70 (AUP inkl 25% MVA). Kostnadsfritt i henhold til bilareseptskriften/smittevernloven. **Refusjon:** H-resept: J05A R20_1 Emtricitabin, tenofoviralfenamid og biktegravin **Inneholder av markedsføringstillatelsen:** Gilead Sciences Ireland UC, Irland. For informasjon kontakt Gilead Sciences, +46 8 505 718 00

Sist endret: 02.02.2021

Basert på SPC godkjent av SLV: 11/2020

de ønsker seg inn på det europeiske markedet. Konsekvensen er at vi i Norge mangler MT for flere substanser som brukes mye i sykehus i Norge og vi er henvist til spotmarkedet i Europa i form av uregistrerte produkter. Dette gjelder bl.a. ampicillin injeksjon og doksycyklin injeksjon.

Det er imidlertid lys i tunnelen. Offentlig privat samarbeid er helt nødvendig, og det finnes nå eksempler på offentlig privat partnerskap i Europa for å sikre fortsatt produksjon av råvarer og hjelpestoffer i Europa. Det er nylig etablert et samarbeid mellom Østerrike og Sandoz, som eies av Novartis. Her investeres det nå i et eldre eksisterende anlegg som produserer penicilliner, både i form av råvarer og ferdige preparater (5). Samme firma ruster også opp et produksjonsanlegg i Spania for produksjon av antibiotika ferdigvarer (6). Det arbeides også på myndighetssiden. For å redusere kostnadene med å produsere pakninger på hvert enkelt europeisk språk, diskuteres nå muligheten for å lage generiske «sykehuspakninger» med engelsk tekst og hvor nasjonal SPC kan hentes elektronisk med QR kode på pakningen. Fellesnordiske pakninger for utvalgte legemidler, som kan gi bedre lønnsomhet for små produkter i Norden, er også foreslått. Dette kan bidra til at vi kan beholde vår nordiske antibiotikastrategi, men disse prosessene tar svært lang tid, og i mellomtiden mister vi stadig flere produkter vi gjerne skulle hatt tilgang til.

I forbindelse med covid19-pandemien er det også blitt et økt fokus på sårbarheten for forsyningssvikt eller etterspørselssjokk på legemiddelområdet, og det er etablert flere beredskapslagre for kritisk viktige legemidler (7). Vi kan aldri lagre oss ut av en mangelsituasjon, men økte lagre kan bidra til at vi får bedre tid til å finne andre løsninger, slik at vi kanskje kan unngå mangel eller i hvert fall få bedre tid til å informere om behov for endret terapi/evt. behov for rasjonering og prioritering mellom pasientgrupper.

Det er en økende forståelse av sårbarheten ved at en betydelig andel av råvareproduksjon til legemidler foregår utenfor Europa. I august 2020 fikk Helsedirektoratet et oppdrag fra HOD om å lede gjennomføringen av en mulighetsstudie for

industriell antibiotikaproduksjon i Norge. Dette er et stort arbeid som skal leveres i løpet av 2021 (8).

Norge er mest sannsynlig for lite til å dra dette lasset alene, Norden er også i minste laget, men Europa bør kunne løse utfordringene med produksjon av antibiotika i større grad enn de gjør i dag. Videre er utfordringene med regelverket for markedsføringstillatelser en sak for EMA og EU-parlamentet. Det er de som sitter med nøkkelen til dette og det er viktig at Norge benytter de kanalene vi har inn til EU for å bidra til å løse utfordringene med stadig færre markedsføringstillatelser for antibiotika.



Illustrasjon: Shutterstock

Referanser:

1. <https://www.antibiotika.no/2017/04/26/akutt-mangel-pa-piperacillintazobactam/>
2. <https://www.antibiotika.no/2019/07/22/begrenset-tilgang-til-piperacillintazobactam/>
3. <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/nasjonale-legemiddelberedskap/vedlegg/vedlegg-c-delrapport-sikre-leveranse-av-viktige-antibiotika>
4. <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-antibiotic-shortages-magnitude-causes-and-possible-solutions>
5. <https://www.antibiotika.no/2020/08/11/lovende-nyheter-om-produksjon-av-penicillin-i-europa/>
6. [Novartis' Sandoz embarks on €150M antibiotics manufacturing upgrade in Europe](https://www.novartis.com/press-releases/2020/08/11/novartis-sandoz-embarks-on-150m-antibiotics-manufacturing-upgrade-in-europe)
7. <https://sjukehusapoteka-vest.no/fag-og-forskning/nasjonalt-beredskapslager>
8. <https://www.regjeringen.no/contentassets/e316e6cf2701448782bcd3c3737dff7c/tillegg-til-tildelingsbrev-nr.-48-gjennomforing-av-mulighetsstudie-for-antibiotika-1739934.pdf>

Om Shakespeare, sonetter og sommer - ... på tide med litt kultur!

Shakespeares 154 sonetter, som alle på sin måte uttrykker kjærlighetens mangslungne vesen, ble første gang utgitt 1609. Det vites ikke med sikkerhet når disse sonettene ble skrevet, men de har stor lyrisk verdi og er blitt gjendiktet i en rekke land, i Norge også av flere. Hvilke relasjoner disse kjærlighetsdiktene hadde til forfatteren, er også ukjent.

Ved førsteutgivelsen var Shakespeare 45 år og hadde allerede en lysende karriere som skuespillforfatter bak seg. For noen kan Shakespeares sonetter i originaldrakt være en smule vanskelig tilgjengelig, jeg har derfor tillatt meg å presentere Erik Blystads norske gjendiktning etter originalversjonen.

Sonetten: Sonetten har en lang historie i europeisk litteratur. Dante Alighieri (1265-1321), mest kjent som forfatteren av «Den guddommelige komedie») var den første som benyttet seg av denne diktform, men særlig kjent ble Francesco Petrarca (1304-74) - en rekke av hans sonetter også udødeliggjort gjennom Franz Liszts komposisjoner. Petrarca betegnes ofte som den moderne sonettens far, hans sonetter består av 14 linjer, oppdelt i en oktett og en sekstett.

Men Shakespeare benytter seg av en enklere form med tre kvartetter etterfulgt av en kuplett der hver linje består av fem jamber (jambisk pentameter).

God lesning og god sommer!

- Bent v.d.Lippe

Sonette 18 (*W. Shakespeare. 1564-1616*)

Shall I compare you to a summer`s day?
Thou art more lovely and more temperate.
Rough winds to shake the darling buds of May,
And summer`s lease hath all too short a date.
Sometimes too hot the eyes of heaven shines,
And often in his gold complexion dimmed,
And every fair from fair sometimes declines,
By chance of nature`s changing course
untrimmed.
But thy eternal summer shall not fade,
Nor lose possession of that fair thou ow`st,
Nor shall Death brag thou wand`rest in his
shade
When in eternal lines to time thou grow`st.
So long as men can breathe or eyes can see,
So long lives this, and this gives life to thee.

Gjendiktning av Erik Bystad

(Aschehoug, 2004)

Skal jeg si du er lik en sommerdag?
Du har mer ynde og mer harmoni.
Hver maiknopp skakes bryskt av vindens jag,
og sommerens lånte tid er fort forbi.
For het iblant er himmeløyets glød,
og ofte blir dets gyldne glans obskur.
Alt skjønt går fra det skjønne og mot død,
på grunn av skjebne eller streng natur.
Men alltid skal din sommer finnes her,
Din skjønnhet skal bestå, du skal forbli,
og ikke gå hvor dødens skygge er:
Av diktet, evig, oppstår du i tid.
Så lenge menn kan ånde, øyne se,
har diktet liv. Og du får liv ved det.

APIM-peptidet; et nytt potensielt antibiotikum

Prosjektgruppen ved institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU, er ledet av professor Marit Otterlei og har over lengre tid jobbet med å utvikle et peptid til bruk i kreftmedisin. Dette peptidet har fått navnet APIM-peptidet og baserer seg på en bindingssekvens, APIM, funnet i mange ulike stress-relaterte proteiner.



APIM-gruppen ledet av Professor Marit Otterlei.

F.v: Siri Bachke, Amanda H. Singleton, Olaug Elisabeth T. Bergum, Marit Otterlei, Synnøve B. Røder, Caroline K. Sogaard og Anala Nepal.

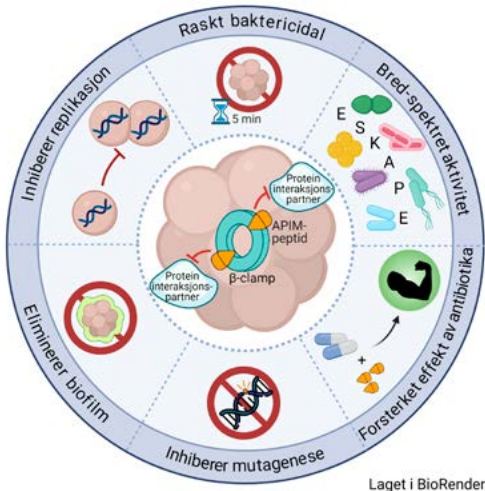
APIM brukes av disse proteinene for å binde seg til organiseringsproteinene PCNA. APIM-peptidet binder dårlig til PCNA under normale forhold, men har økt affinitet for PCNA under stress. APIM-peptidet blokkerer dermed cellenes normale stressrespons ved at organiseringen ødelegges. At kreftceller ofte er stresset av natur eller i tillegg er ytterligere stresset av kreftbehandling, gjør dem hypersensitive for APIM-peptidet.

Ved en tilfeldighet, det vil si under en bakterieinfeksjon i kreftcellekulturene, ble det oppdaget at APIM-peptidet også hadde antibakterielle egenskaper. En del av denne effekten skyldes at peptidet også kan binde seg til PCNA sitt «tvillingprotein» i bakterier, β -clampen. β -clampen er essensiell for kopiering av DNA og for en prosess som tillater bakterier å mutere raskt. I motsetning til i humane celler, binder APIM-peptidet til β -clampen også under normale forhold, altså uten at bakteriene er

stresset. Denne bindingen hindrer kopiering av DNA, og dermed dør bakteriene. Ved lave ikke-dødelige doser av peptidet hindrer peptidet bakteriene i å mutere, og dette kan være en viktig egenskap for et nytt antibakterielt medikament siden mutasjoner kan gi opphav til antibiotikaresistens. Antibiotikaresistens er et stadig økende globalt problem, samtidig som det ikke har kommet nye antibiotika på markedet på flere år. Det er derfor et stort behov for nye antibiotika med nye virkningsmekanismer. APIM-peptidet angriper bakterier med en helt annen mekanisme enn nåværende antibiotika, og har derfor potensiale for å bli utviklet til en ny type antibiotika som det ikke foreligger resistens mot. Siden APIM-peptidet hindrer mutagenese og dermed resistensutvikling, har peptidet også potensiale for bruk i kombinasjon med allerede eksisterende antibiotikabehandling for å hindre resistensutvikling mot disse.

Otterlei's forskningsgruppe har nå optimalisert

det opprinnelige kreftpeptidet til et antibakterielt peptid, og vist at dette peptidet er effektivt mot både G+ og G- bakterier, mot biofilmproduserende bakterier (hindrer dannelse av biofilm, og ødelegger eksisterende biofilm), og multiresistente bakterier (multiresistente bakterier på den såkalte ESKAPE listen). Peptidets ulike egenskaper er summert i figuren under.



Peptidets aktivitet og lave toksisitet er vist i tre ulike dyremodeller:

- i) En MRSA hudinfeksjonsmodell hvor APIM-peptidet ble gitt topologisk som en gel, og
- ii) en MRSE beinimplantatmodell hvor APIM-peptidet ble tilsatt sementen i beinimplantatet (linkene til artiklene finnes under). I begge modellene hadde APIM-peptidet god antibakteriell effekt, og i beinimplantatsmodellen ble det i tillegg vist at APIM-peptidet økte effekten av gentamicinbehandling (standard behandling).
- iii) I en *S. pneumoniae* lungeinfeksjonsmodell har man vist at peptidet øker overlevelsen ved høy infeksjonsbyrde. Flere ulike dyrestudier er underveis for å identifisere mulige anvendelsesområder, fordi neste steg er å bestemme hvilken indikasjon som skal velges for videre utvikling av APIM-peptidet til et nytt antibakterielt medikament. Parallelt studerer forskningsgruppen bakterielle stressreaksjoner

generelt, og hvordan APIM-peptidet påvirker denne.

APIM-peptidet ATX-101 utvikles for bruk som kreftmedisin av NTNU spin-off selskapet APIM Therapeutics (<https://apimtherapeutics.com/>). Peptidet har nesten fullført en klinisk fase 1 studie på langtkomne kreftpasienter. Peptidet er godt tolerert i pasientene. Dette er lovende for potensialet til å utvikle et lignende APIM-peptid til et nytt antibiotika.

Dette prosjektet er en del av TAMiR (Targeting AMR by inhibition of bacterial stress responses), som er ett av fire prosjekter støttet av det nasjonale forskningsprogrammet på antibiotikaresistens i regi av Trond Mohn Stiftelsen (<https://mohnfoundation.no/amr-prosjekter/>).

Publikasjoner:

- Nedal et al, NAR, 2020; “Peptides containing the PCNA interacting motif APIM bind to the β -clamp and inhibit bacterial growth and mutagenesis”, <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa278>
- Ræder et al, Front Microbiol, 2021; “Novel peptides targeting the β -clamp rapidly kill planktonic and biofilm *Staphylococcus epidermidis* both in vitro and in vivo”, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.631557>

Hjemmeside: <https://www.ntnu.edu/ikom/tamir#/view/about>

Twitter: https://twitter.com/AMR_TAMiR



Nytt fra AFA:

Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål

Av Christoffer Lindemann, Ida Tveter,
Karianne W. Gammelsrud og Arnfinn Sundsfjord

Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og metoder for resistensbestemmelse (AFA) er et tverrfaglig rådgivende utvalg oppnevnt av Helsedirektoratet. AFA består av spesialister i kliniske mikrobiologi, infeksjonsmedisin, pediatri, allmenntmedisin, bioingeniører og noen observatører. Hovedoppgaven er å gi nasjonale anbefalinger for utførelse og tolkning av resistensbestemmelse av bakterier og sopp til norske kliniske mikrobiologiske laboratorier.

Kliniske brytningspunkter (følsomhetskategorisering S/I/R) er en nøkkel for å kunne koble resultater fra resistensbestemmelser til klinisk relevante råd om behandling. Brytningspunktene fastsettes gjennom internasjonalt samarbeid i EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; <https://eucast.org/>) og oppdateres årlig. EUCAST ble stiftet i 1997, og ble da sammensatt av de seks nasjonale brytningspunkt-komiteéene som fantes i Europa. AFA er en av disse, og har derfor en fast plass i styringskomiteén. I nært samarbeid med andre nordiske land i NordicAST (<http://www.nordicast.org/>) utarbeider vi en årlig revidert brytningspunkt-tabell basert på EUCAST og med relevante nordiske kommentarer og ledsagende metodetokumenter.

Kliniske brytningspunkter for den enkelte antibiotikum-mikrobe kombinasjon fastsettes på basis av mikrobiologiske studier av MIC-fordeling til relevante mikrober, farmakokinetiske- og dynamiske data og kliniske utfallsstudier. For nye antibiotika er det omfattende krav om robuste data fra alle disse kategoriene før EUCAST bestemmer brytningspunkter. For en rekke eldre antibiotika (f.eks. benzylpenicilin og aminoglykosider), er kvaliteten og tilgjengeligheten av klinisk

dokumentasjon som møter dagens krav ofte en utfordring. Dette har ført til at EUCAST har sett seg nødt til å gjøre nye konservative endringer i noen eldre brytningspunkter på grunn av manglende eller tvetydig klinisk dokumentasjon. Norge har tradisjon for og en resistensforekomst som tillater oss å bruke flere eldre antibiotika. Det har det til tider skapt utfordringer for laboratoriene å forholde seg til diskrepansen mellom forbehold knyttet til enkelte kliniske brytningspunkter og krav fra kliniker basert på norske behandlingsanbefalinger.



Illustrasjon: Shutterstock

Et eksempel på dette er aminoglykosider, en viktig pilar i empirisk sepsisbehandling i Norge. Kliniske studier bekrefter kun effekt av aminoglykosider i monoterapi ved behandling av infeksjoner utgående fra urinveiene. EUCAST har derfor fjernet kliniske brytningspunkter for systemiske infeksjoner, men åpner for rapportering som tillater bruk av aminoglykosider i kombinasjon med annen aktiv behandling ved infeksjoner utenfor urinveiene

forårsaket av mikrober uten ervervet resistens. Aminoglykosider i empirisk sepsisregime i Norge, der kombinasjonen i hovedsak utvider det antimikrobielle spekteret, dekkes dermed ikke av de kliniske brytningspunktene. AFA jobber nå med å gå gjennom tilgjengelig litteratur slik at norske laboratorier skal få en begrunnet anbefaling for hvordan denne diskrepansen kan håndteres.

I-kategorien har vært en kilde til usikkerhet og frustrasjon rundt bruk av kliniske brytningspunkter (S/I/R). Fram til 2019 sto «I» for «Intermediært følsom», et ganske intetsigende begrep som ble benyttet for å dekke utfordringer av teknisk og klinisk art, samt signalisere behov for høyere dosering. Fra 1. januar 2019 har I-kategorien fått en presis betydning «Følsom ved økt eksponering», som tilsier høy sannsynlighet for terapeutisk suksess dersom man oppnår høy nok eksponering på infeksjonsstedet. Høy eksponering kan oppnås for eksempel ved bruk av høyere, forlenget eller hyppigere dosering. Sammenhengen mellom de kliniske brytningspunktene og antibiotikadosering har nå blitt mere tydelig. En «S», «Følsom ved standard dosering», forutsetter at man benytter en standard dosering i behandlingen. Dosering som er anbefalt gjennom norske antibiotikaretningslinjer, er i stor grad harmonisert med doseringsregimene som ligger til grunn for de kliniske brytningspunktene. Utfordringen kommer når mikroben er kategorisert som «I» - hvilken dose skal man da benytte? AFA vil i samarbeid med KAS (Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten) publisere en norsk doseringstabell som skal besvare dette spørsmålet.

Riktig antibiotikabruk og mindre bruk av bredspektrede midler er viktig i kampen mot antibiotikaresistens. Mange norske laboratorier praktisert en form for selektiv rapportering i mange år. Det innebærer at man holder tilbake følsomhetskategorisering for bredspektrede antibiotika dersom mikroben er følsom for mer smalspektrede midler. For eksempel rapporteres

ofte ikke ciprofloxacin ved urinveisinfeksjoner, med mindre det foreligger resistens mot flere førstehåndsmidler.

I 2018 ga AFA ut anbefalte resistenspaneler for prøver fra primærhelsetjenesten. Her var selektiv rapportering innført som prinsipp i samråd med Antibiotikaserteret for primærmedisin og Norsk forening for allmennmedisin. Anbefalte resistenspaneler for selektiv rapportering fra



sykehusprøver er nå ferdigstilt. Rapportering fra laboratoriene skal da alltid dekke anbefalt antibiotikabehandling, mens antibiotika det er ønsket å begrense bruken av holdes tilbake. Her vil det være viktig med god kommunikasjon mellom rekvirent og laboratorium, både i form av kliniske opplysninger på rekvisisjonen og ved gode kommunikasjonsveier slik at utvidet svar kan erverves enkelt. Lokale tilpasninger og løsninger er åpenbart nødvendig.

Koronapandemien har påvirket AFAs mulighet til formidling og direkte kommunikasjon med laboratoriene. Med mange nye endringer har dette vært uheldig. AFA er invitert til et webinar 9 juni 2021 i regi av Norsk forening for medisinsk mikrobiologi. Der vil vi få mulighet for videre dialog med laboratoriene om de endringer som er skissert.



**HIV-BEHANDLING MED
KUN 2 VIRKESTOFF**



VEDVARENDE VIRUSSUPPRESJON^{1,2}



HØY BARRIERE MOT RESISTENS^{1,2}



**DOVATO ER ANBEFALT SOM
FØRSTELINJE-BEHANDLING
I NORSKE RETNINGSLINJER³**

Forutsetninger: HBsAg negativ, Hiv-RNA <500 000 kopier/ml, ingen primær resistens mot virkestoffene, antatt god etterlevelse, bruk av prevensjon hvis kvinne i fertil alder.³

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

Dovato er kontraindisert ved samtidig bruk av legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrat for OCT2 inkl., men ikke begrenset til, fampridin.^{4a}

Fertile kvinner bør få råd om den potensielle risikoen for nevrallrørsdefekter med dolutegravir, inkludert vurdering av effektiv prevensjon.

Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, skal fordelene og risikoene ved fortsatt behandling med Dovato drøftes med pasienten.^{4b}

De hyppigst rapporterte bivirkninger med Dovato er hodepine (3%), diare (2%), kvalme (2%) og insomni (2%). Den mest alvorlige bivirkningsreaksjonen rapportert med dolutegravir var en hypersensitivitetsreaksjon som inkluderte utslett og alvorlige levereffekter.^{4c}

Les preparatomtale før forskrivning av Dovato

Referanser: 1. Cahn P et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83(3): 310-318. 2. van Wyk J et al. Clin Infect Dis. 2020;ciz1243:1-10
3. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2021 (<https://www.legeforeningen.no/contentassets/c9b2a4d3790f49a283f6d909d7375b45/hivretningsslinjer2021.pdf> Sett 22.01.2021) 4. Dovato SPC (23.07.2020) avsnitt a) 4.8, b) 4.6, c) 4.3. 5. LIS avtaledokument (LIS HIV avtale i perioden 01.12.2019 – 30.11.2021) (<https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20LIS%20hiv.pdf> Sett 22.01.21)

**Dovato kan forskrives i tråd med gjeldende
anbudsanbefaling. Se LIS avtaledokument
i perioden 01.12.2019 – 30.11.2021⁵**

GEMINI-1 og GEMINI-2 studiene er identiske 148-ukers, fase III, randomisert, dobbel-blind, parallellgruppe, multisenter, non-inferiority studier gjennomført på antiretroviralt behandlingsnaive voksne personer. Effekt, sikkerhet og tolerabilitet ble sammenlignet mellom DTG 50 mg + 3TC 300 mg én gang daglig og DTG 50 mg + TDF/FTC 300 mg/200 mg. DTG + 3TC ble undersøkt hos HBV-negative voksne hiv-pasienter med virusmengde opp til 500 000 kopier/ml. Ved uke 48 (primært endepunkt) hadde 91% (655/716) av deltagerne i DTG + 3TC gruppen og 93% (669/717) av deltagerne i DTG + TDF/FTC gruppen hiv-1 RNA <50 kopier/ml (behandlingsforskjell -1,7%, 95% CI: -4.4, 1,1). Ved uke 96 hadde 86% (616/716) av deltagerne i DTG + 3TC gruppen og 89.5% (642/717) av deltagerne i DTG + TDF/FTC gruppen hiv-1 RNA <50 kopier/ml (behandlingsforskjell -3,4%, 95% CI: -6,7, 0,0).¹

TANGO er en pågående fase III, randomisert, åpen, multisenter, parallellgruppe, non-inferiority studie som evaluerer effekt og sikkerhet ved bytte fra et 3- eller 4-komponent TAF-basert regime til Dovato (DTG 50 mg + 3TC 300 mg) én gang daglig hos behandlingsferne, HBV-negative voksne hiv-pasienter med hiv-1 RNA <50 kopier/ml i >6 måneder. Deltagerne hadde initialt et stabilt TAF-basert regime (TAF/FTC + PI eller INI eller NNRTI) uten bevis på resistens mot NRTI eller INSTI klassen. Ved uke 48 (primært endepunkt) hadde 0,3% (1/369) av deltagerne på Dovato og 0,5% (2/372) av deltagerne på et TAF-basert regime hiv-1 RNA ≥50 kopier/ml (behandlingsforskjell -0.3%, 95% CI: -1,2, 0,7).²

Dovato

Indikasjon: 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. Behandling bør initieres av lege med erfaring i hiv-behandling.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

Dosering: En tablett Dovato inneholder dolutegravir 50 mg, lamivudin 300 mg. Én tablett 1 gang daglig, svelges med litt væske. Tas med eller uten mat.

Spesielle pasientgrupper: *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen data ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) og bør derfor brukes med forsiktighet. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ikke anbefalt ved ClCR <50 ml/minutt. *Gravide:* Fertile kvinner bør få råd om den potensielle risikoen for nevralførings- defekter med dolutegravir, inkludert vurdering av effektiv prevensjon. Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, skal fordelene og risikoene ved fortsatt behandling med Dovato drøftes med pasienten. *Amming:* Dolutegravir og lamivudin utskilles i små mengder i morsmelk. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av dolutegravir og lamivudin på nyfødte/spedbarn.

Kontraindikasjoner: Samtidig bruk av legemidler med malt terapeutisk vindu som er substrat for OCT2 inkl., men ikke begrenset til, fampridin (også kjent som dalfampridin).

Forsiktighetsregler: Overfølsomhetsreaksjoner som hudutslett, konstitusjonelle funn og noen ganger organ-dysfunksjon, inkl. alvorlige leverreaksjoner, er rapportert. Seponeres umiddelbart ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon. Les preparatomtalen for mer informasjon. Selv om effektiv viral suppressjon med antiretroviral behandling signifikant reduserer risiko for seksuell overføring, kan ikke en resterende risiko ekskluderes. Interaksjoner: Interaksjoner er vanlig for antiretrovirale legemidler og interaksjonsanalyse er derfor anbefalt. Utvalgte interaksjoner som kan medføre behov for dosejusteringer: Rifampicin, karbamazepin, okskarbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt (prikkerikum) og metformin. Samtidig bruk anbefales ikke kombinert med kladribin eller sorbitol. Inntak bør skje atskilt i tid fra Dovato for magnesium-/aluminiumholdig antacida, tilskudd med kalsium, jern eller magnesium.

Interaksjoner: Interaksjoner er vanlig for antiretrovirale legemidler og interaksjonsanalyse er derfor anbefalt. Utvalgte interaksjoner som kan medføre behov for dosejusteringer: Rifampicin, karbamazepin, okskarbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt (prikkerikum) og metformin. Samtidig bruk anbefales ikke kombinert med kladribin eller sorbitol. Inntak bør skje atskilt i tid fra Dovato for magnesium-/aluminiumholdig antacida, tilskudd med kalsium, jern eller magnesium.

Bivirkninger: De oftest rapporterte bivirkningene er hodepine (3 %), diaré (2 %), kvalme (2 %) og insomni (2 %). Den mest alvorlige bivirkningsreaksjonen rapportert med dolutegravir var en hypersensitivitetsreaksjon som inkluderte utslett og alvorlige levereffekter


Reseptgruppe: C

Pakninger og priser: 30 stk.1 (boks) kr 10885,90.

Refusjon: *H-resept: J05A R25. 1 Lamivudin og dolutegravir*

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

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



Vår møtet 2021 for NFMM/NFIM
Velkommen til Voss
30. september til 1. oktober

Vår møtet 2021

Mikrobiologisk avdeling ved Haukeland universitetssykehus skulle arrangert Vår møtet i juni 2020. Men nitide forberedelsertil tross – da SARS-CoV-2 nådde landet i februar/mars, ble det ganske raskt klart at viruset hadde egenskaper som tilsa at arrangementet måtte avlyses.

Heller ikke høsten 2020 ble det mulig å arrangere Vår møtet, og vi la derfor til rette for et nytt arrangement i juni 2021.

Som følge av pandemien uransakelige veier måtte også dette møtet avlyses.

Nå har arrangementskomiteen – sammen med styrene i NFMM og NFIM – samlet seg om to nye datoer, og vi ser fram til å arrangere Vår møtet på Voss torsdag 30. september og fredag 1. oktober. I skrivende stund er Norge er i ferd med å åpnes opp, Voss har kledd seg i vårstasen, og vi i arrangementskomiteen ser fram til et møte med deltagelse fra alle deler av landet.

Det faglige programmet blir omfattende og vil rimelig nok komme til å omhandle en bolk om kilden til avlysningene. På programmet står blant annet en seksjon der unge forskere kan presentere nylig gjennomførte, pågående eller planlagte forskningsprosjekt.

Er du 40 år eller yngre har du nå en gylden mulighet til å skape blest om ditt prosjekt, få verdifulle kontakter, et formidlingspoeng til doktorgraden, og en tur til Voss.

Abstract (maks 200 ord + maks én figur) sendes til oyvind.kommedal@helse-bergen.no.

Frist for innsending av abstract og frist for påmelding til vår møtet er 1. september 2021.

Arrangementskomiteen vil selektere blant innsendte abstracts for muntlig presentasjon på tentativt 10 minutter på møtet.

På vegne av arrangementskomiteen

Elling Ulvestad

CANS - UiTs tverrfaglige Senter for nye antibakterielle strategier

*Dr. Scient Lise Nordgård, Prosjektkoordinator: lise.nordgard@uit.no
Professor Arnfinn Sundsfjord, Senterleder: arnfinn.sundsfjord@uit.no*

Flere fagmiljøer ved UiT Norges Arktiske Universitet (UiT) har gått sammen for å styrke forskning, utdanning og formidlingsarbeid innen antibiotika og antibiotikaresistens. Resultatet er Centre for New Antibacterial Strategies (CANS), som består av 15 forskningsgrupper med over 130 medarbeidere fra tre fakultet i nært samarbeid med Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) (<https://uit.no/research/cans>).



Senteret ble opprettet i 2019 og har et samlet budsjett på ca. 140 millioner over en seksårs periode finansiert av UiT med betydelig medfinansiering fra Trond Mohns Tromsø forskningsstiftelse. Den forsterkede innsatsen har i hovedsak vært benyttet på tre kjerneområder: rekruttering av seks unge, ambisiøse forskere med oppstartspakker, utlysning av Ph.D. og postdoktorstillinger for å styrke interdisiplinær forskning, og formidlingsarbeid for å synliggjøre antibiotikaresistens-problemet og senterets forskningsarbeid. I formidlingsarbeidet samarbeider vi nært med Kreftforeningen.

CANS fungerer som en paraply for de ulike forskningsmiljøene. Det arrangeres felles aktiviteter for utvikling av interdisiplinær

forskning/forskerutdanning inkludert månedlige seminarer med inviterte foredragsholdere og konferanser. PhD- og postdoc-gruppen ved CANS har også egne faglige- og sosiale aktiviteter.

Tverrfaglig samarbeid i forskning, utdanning og formidling

CANS representerer et bredt sammensatt fagmiljø med ulike forskningstemaer og kompetanser ved de tre fakultetene. Forskningsaktivitetene ved det **Helsevitenskapelige fakultet** er rettet mot en grunnleggende forståelse av resistensbiologi, mekanismer for utvikling og spredning av resistensgener og resistente bakteriekloner, molekylær epidemiologi, biofilm, antimikrobielle peptider, antibiotikabruk og infeksjonsbiologiske interaksjoner mellom mikrobiom, antibiotika og mennesker. Studiene inkluderer kliniske viktige bakterier som *Staphylococcus aureus*, koagulase-negative stafylokokker, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* og enterokokker. Helsefak har også et nært samarbeid med UNN innen metoder for påvisning og overvåking av resistens gjennom K-res og NORM.

Ved **Fakultetet for biovitenskap, fiskeri og økonomi** er forskningsarbeidet sentrert innen marin bioprospektering gjennom kartlegging, identifisering og karakterisering av nye antimikrobielle forbindelser. De har gjennom mange år hatt et bredt systematisk leteprogram etter ulike marine bioaktiviteter. Ekstraherte produkter fra marine mikro- og makroorganismer undersøkes blant annet for antibakterielle virkninger mot et panel av klinisk relevante bakterier. Mange av de antibiotika som brukes i dag er utviklet av produkter fra jordbakterier, men også havet og de mange ulike artene som lever

Promixin

(kolistimetatnatrium)
inhalasjon

Din sikkerhet i kampen mot
gramnegative bakterier



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

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

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

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

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

Promixin (kolistimetatnatrium)

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

PULVER TIL INHALASJONSVÆSKE TIL NEBULISATOR, oppløsning.

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

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

Blå resept: Ja.

Refusjon: 1J01X B01_1 Kolistin – Promixin inhalasjon

Basert på SPC godkjent av SLV 16.09.2019

der, representerer et stort potensial for å finne nye antibakterielle molekyler er avdekke interessante gener som koder for disse. Cefalosporiner ble i sin tid oppdaget fra en marin soppart (*Acremonium strictum*).

Ved **Fakultetet for naturvitenskap og teknologi** er det særlig kjemi som er fokuset i relasjonen til CANS, men også innen informatikk og matematikk er integrert i satsingen. Her er det nok å nevne matematisk modellering, maskinlæring og kunstig intelligens. Hovedfokuset er utvikling (syntese) av nye antibiotika og deres antibakterielle virkningsmekanismer. I tillegg arbeides det med å designe molekyler som hemmer klinisk viktige resistensmekanismer inkludert bredspektrede betalaktamser som karbapenemaser.

Senteret er med sin tverrfaglige, interdisiplinære innretning posisjonert til å tilnærme seg større komplekse forskningsspørsmål i samarbeid med komplementære nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere. Ved å dra inn disiplinlag som matematikk og informatikk kan vi også styrke en systembiologisk forståelse av vert-mikrobe interaksjoner som grunnlag for nye antimikrobielle strategier.

For mere informasjon om CANS:

<https://uit.no/research/cans>

De ulike forskningsgruppene:

- Antibiotic resistance breakers
- Host Microbe Interaction (HMI)
- LacZymes group
- Microbial Pharmacology and Population Biology (MicroPop)
- Digibiotics
- Identification and Prevention of Suboptimal medicine use
- Marbio – an analytical platform for natural products
- Molecular Pharmacology and Toxicology
- Oral Ecology
- Drug Transport and Delivery Research Group
- Marine Bioprospecting
- Natural Products and Medical Chemistry
- Pediatric Research group – Infection
- NORM-Norwegian organization for surveillance of antimicrobial resistance
- K-res: Norwegian National Advisory Unit on Detection of Antimicrobial Resistance

****_****



CANS under åpningen av senteret, 14. januar 2019

In The Pipeline.....

Cefiderocol – nytt, unikt cefalosporin

Av Per Espen Akselsen

Cefiderocol er et nytt cefalosporin som det er store forventninger til på grunn av aktivitet mot karbapenemresistente gramnegative bakterier. Det har flere egenskaper som gjør at risikoen for utvikling av resistens kan være mindre enn for andre midler. Foreløpig er det kun publisert 3 kliniske studier med i alt knapt 800 pasienter. Middelet er godkjent for bruk i Europa, og dermed i prinsippet også i Norge, men foreløpig er det ingen som markedsfører det her. Til man har mer erfaring med bruken vil nok dette i Norge være et nisjeantibiotikum til infeksjoner forårsaket av bakterier med få andre behandlingsalternativer.

Hva er spesielt med cefiderocol?

Cefiderocol er et cefalosporin med en siderofor sidekjede som kan binde til ekstracellulært fritt jern, og benytte bakteriens egen transportmekanisme for jernopptak for å komme inn i cellen der det bindes til penicillinbindende proteiner (PBP). På denne måten omgår den bakterienes forsvar med endringer i porinkanalene. Mekanismen har vært sammenlignet med «trojansk hest». Ved binding til PBP inne i cellen hemmes peptidoglykansyntesen og celleveggen ødelegges, tilsvarende virkningsmekanismen for andre betalaktamantibiotika. I tillegg er det to andre sidekjeder som gir stabilitet mot betalaktamaser og dermed bidrar til middelets gunstige resistensprofil. De er C-7 sidekjeden som er den samme som ceftazidim har, og C-3 sidekjeden som er felles med cefepim.

Cefiderocol har god in vitro aktivitet mot

flere problematiske gramnegative bakterier slik som Enterobacterales, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter baumannii* og *Stenotrophomonas maltophilia*, selv om de har resistensmekanismer mot andre cefalosporiner og karbapenemer. Mutasjoner som gir endringer i bakteriens jerntransport er beskrevet, men forekommer med lav frekvens. I CREDIBLE-CR-studien hadde 15% av isolatene minst 4 ganger økning i MIC under behandling, men var fortsatt følsomme (1).

Klinisk studier

Det foreligger 3 studier, alle sponset av Shionogi. APEKS-cUTI er en multisenter RCT fase 2-studie med 371 pasienter med komplisert UVI eller ukomplisert pyelonefritt og gramnegativ etiologi (2). Studien viste non-inferioritet mot imipenem, med 1 times infusjonstid for begge. APEKS-NP er en RCT multisenterstudie med 251 kritisk syke pasienter med nosokomial pneumoni og gramnegativ etiologi (3). Cefiderocol ble sammenlignet med Meropenem i høy dose (2g x 3, infusjon over 3 timer), og demonstrerte non-inferioritet (14d mortalitet). CREDIBLE-CR er en open-label multisenterstudie med 152 pasienter, randomisert 2:1, der cefiderocol ble sammenlignet med «best available treatment





Illustrasjon: Shutterstock

(BAT)» (1). Pasientene hadde infeksjoner med karbapenemresistente mikrober og kliniske infeksjoner: pneumoni (både (HAP og VAP), blodbaneinfeksjon og sepsis, samt kompliserte UVI. Klinisk og mikrobiologisk effekt var lik i de to gruppene, men det var tallmessig noen flere dødsfall i cefiderocolgruppen, først og fremst blant de som hadde infeksjon med *Acinetobacter* spp., uten at årsaken er klarlagt.

Godkjenning og tilgjengelighet i Norge og andre land

Cefiderocol er utviklet og markedsføres av det japanske firmaet Shionogi. Det ble godkjent for bruk i USA av FDA i november 2019, og for bruk i Europa av EMA i april 2020. Når middelet er godkjent til bruk i Europa er det i prinsippet også godkjent til bruk hos oss, men per mai 2021 er det ingen som markedsfører cefiderocol i Norge. Pris i USA ser ut til å ligge på ca. US\$ 1000 per dag for anbefalt dosering, på linje med flere nyere betalaktam/betalaktaminhibitor-kombinasjoner.

PK/PD, dosering

Som andre betalaktamantibiotika har cefiderocol tidsavhengig bakteriedrap. Halveringstid er 2,5-3 timer. Forlenget infusjonstid vil øke tid med konsentrasjon over MIC. I likhet med flere nyere betalaktamantibiotika drar cefiderocol nytte av dette med anbefalt dosering 2g x 3 med infusjon over 3 timer. En undersøkelse av en større samling karbapenemresistente stammer

viste MIC₅₀ og MIC₉₀ henholdsvis 0,12mg/L og 0,5mg/L for både for *E. coli* og *Klebsiella pneumoniae* (4). I Monte-Carlo simulering kommer cefiderocol ut med høy «probability of target attainment», dvs. den tid med konsentrasjon over MIC som anses nødvendig for å få klinisk effekt i populasjoner som er ulike med tanke på kroppsvekt/størrelse, nyrefunksjon mm, og for ulike bakterieisolater (Cefiderocol: Rationale for EUCAST Clinical Breakpoints). Produktinformasjonen (SPC) inneholder doseringsanbefalinger også for pasienter med nedsatt

nyrefunksjon, eller som er i hemodialyse.

Klinisk bruk

Cefiderocol er kun godkjent til bruk hos voksne, data for barn er kun enkeltstående kasuistikker. Godkjent indikasjon i Europa er behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative bakterier med begrensede behandlingsalternativer, men uten nærmere spesifikasjon av lokalisasjon eller type infeksjon. I USA har FDA godkjent indikasjonene komplisert UVI inkludert pyelonefritt, og sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilatorassosiert (HAP/ VAP).

Resistensbestemmelse

En nylig gjennomført eksternt kvalitetskontrollprøve blant 23 norske kliniske laboratorier (Ringtest 1/2021: administrert av Folkehelseinstituttet) inneholdt en svært multiresistent karbapenemase-produserende (ESBL-CARBA) *Klebsiella pneumoniae*-stamme. Ingen laboratorier rapporterte følsomhetsdata for cefiderocol. K-res har siden høsten 2020 inkludert cefiderocol i sine antibiotikapaneler og gjør resistensbestemmelse med mikrobuljongfortynningsmetoden og lappediffusjonsmetoden. EUCAST har etablert brytningspunkter (2 mg/L, ingen I-kategori) og validert metoder for resistensbestemmelse av cefiderocol for Enterobacterales og *Pseudomonas aeruginosa*. I prinsippet kan derfor

resistensbestemmelse av cefiderocol gjøres ved alle laboratorier. AFA har i sine anbefalte resistenspaneler inkludert cefiderocol som et av reservemidlene for resistensbestemmelse av multiresistente stammer av Enterobacterales, Pseudomonas og Acinetobacter. Norske laboratorier bør derfor inkludere cefiderocol i sine resistenspaneler.

Kilder og nyttig lesing:

El-Lababidi: Oversiktsartikkel om cefiderocol (5).

Cefiderocol: the Trojan horse has arrived but will Troy fall?(6).

NICE Antimicrobial prescribing: cefiderocol. Evidence review

Referanser:

1. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):226-40.
2. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(12):1319-28.
3. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):213-25.
4. Iregui A, Khan Z, Landman D, Quale J. Activity of Cefiderocol Against Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa, and Acinetobacter baumannii Endemic to Medical Centers in New York City. *Microb Drug Resist.* 2020;26(7):722-6.
5. El-Lababidi RM, Rizk JG. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin. *Ann Pharmacother.* 2020;54(12):1215-31.
6. Heil EL, Tamma PD. Cefiderocol: the Trojan horse has arrived but will Troy fall? *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):153-5.



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



Zavicefta er indisert til voksne og pediatriske pasienter fra 3 måneder og eldre for behandling av følgende infeksjoner:



Komplisert urinveisinfeksjon (komplisert UVI), inkludert pyelonefritt

cUVI



Komplisert intraabdominal infeksjon

cIAI



Sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP)

Behandling av voksne pasienter med bakteriemi som forekommer i assosiasjon med, eller mistenkes å være i assosiasjon med noen av infeksjonene oppført over. Zavicefta er også indisert til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos voksne og pediatriske pasienter fra 3 måneder og eldre med begrensede behandlingsmuligheter.

Det må tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

Zavicefta «Pfizer»

C Antibiotikum, cefalosporin + betalaktamasehemmer.

ATC-nr.: J01D D52

PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 2 g/0,5 g: Hvert hetteglass inneh.: Ceftazidimpentahydrat tilsv. ceftazidim 2 g, avibaktamnatrium tilsv. avibaktam 0,5 g, natriumkarbonat.

DOSERING

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

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene eller cefalosporiner. Alvorlig overfølsomhet for ethvert annet betalaktamantibiotikum (f.eks. penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer).
Interaksjoner: Samtidig bruk av probenecid anbefales ikke. Samtidig høydosebehandling med cefalosporiner og nefrotoksiske legemidler som aminoglykosider eller potente diuretika (f.eks. furosemid) kan påvirke nyrefunksjonen negativt. Samtidig bruk av kloramfenikol bør unngås pga. mulig antagonisme.
Forsiktighetsregler: Alvorlige, og noen ganger fatale, overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme. Ved overfølsomhetsreaksjoner må behandling seponeres umiddelbart og tilstrekkelige akutttiltak iverksettes. Forsiktighet bør utvises dersom ceftazidim/avibaktam gis til pasienter med ikke-alvorlig overfølsomhetsreaksjon for penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer.

UTVALGTE BIVIRKNINGER

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

Utleveringbestemmelse: Skal kun utleveres til bruk på menneske.

Pris: Zavicefta, PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning: 10 stk. (hettegl.) kr. 13422,00
Se SPC for utfyllende informasjon.

Referanse: 1. Zavicefta SPC, 11.02.2021

www.zavicefta.no

www.antibiotikaforum.no



Pfizer - Postboks 3, 1324 Lysaker - www.pfizer.no

DIKTSPALTEN



Knut Hamsun

(1859 – 1952)

Å velge ut et mest betydningsfullt dikt med sommeren som tema er en krevende oppgave, det er et vell å ta av. Jeg har valgt et dikt fra Hamsuns beskjedne lyriske produksjon, han forkastet de fleste dikt han skrev, men også som lyriker må han regnes blant våre største. Vi har fortsatt ikke gjort oss ferdige med våre dikteres antisemittiske holdninger og polemikken nylig i en av dagsavisene gjaldt nettopp Hamsun. Det er hevet over tvil at Hamsun var antisemitt, men det får et latterlighetens skjær når man hevder å finne disse synspunkter i en rekke av hans verker. «**Skjærgårdsøen**» skulle ikke kunne støte noen, vil jeg tro. Vi som sommerferierer ute i skjærgården vil nok ha ekstra stor glede av dette diktet.

- Bent von der Lippe

Nu glider båten
mot skjærgårdsøen,
en ø i havet
med grønne strande.
Her lever blomster
for ingens øyne,
de står så fremmed
og ser meg lande.

Mitt hjerte blir som
en fabelhave
med samme blomster
som øen eier.
De taler sammen
og hvisker selsomt,
som barn de møtes
og ler og neier.



Her var jeg kanskje
i tidens morgen
som hvit spirea
engang å finne.
Jeg kjenner duften
igjen fra fordom,
jeg skjelver midt i
et gammelt minne.

Mitt øye lukkes,
en fjern erindring
har lagt mitt hode
ned til min skulder.
Så tetner natten
inn over øen
og havet buldrer
nirvanas bulder.

Doktorgrad

Rotavirus infeksjon og
vaksinasjon i Norge

Tone Bruun

disputerte for ph.d-graden
den 18. februar 2021 ved
Universitetet i Oslo



Illustrasjon: Colourbox

Avhandlingens tittel: ”Rotavirus infection and vaccination in Norway – epidemiological studies of infection and intussusception events before and after vaccine introduction”

Hovedveileder: Preben Aavitsland, overlege ved Folkehelseinstituttet og kommuneoverlege i Arendal og Froland.

Biveileder: Per Nafstad, professor ved Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo.

Første opponent: Dosent Tuija Leino, National Institute for Health and Welfare (THL), Finland

Andre opponent: Postdoc Tormod Rogne, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, NTNU.

Globalt er rotavirus den vanligste årsaken til alvorlig gastroenteritt hos barn under fem år. WHO anbefaler at alle land innfører rotavirusvaksine i sitt vaksinasjonsprogram. I 2014 ble rotavirusvaksine innført i det norske barnevaksinasjonsprogrammet, men over halvparten av europeiske land har ikke innført vaksinen. Rotavirusvaksine har vært assosiert med en liten økt risiko for tarminvaginasjon, spesielt hvis første dose gis etter 3 måneders alder, noe som er årsaken til strenge øvre aldersgrenser (første dose gis før 12 uker og andre dose før 16 ukers alder) i Norge. Ved bruk av data fra norske helseregistre i kombinasjon med overvåking av rotavirusinfeksjon på fem norske barneavdelinger studerte vi effekten av og risikoen ved innføring av rotavirusvaksinen i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Vi fant at nær 2000 barn <5 år årlig ble henvist til norske sykehus på grunn av rotavirusgastroenteritt før vaksinen ble innført. Videre viste vi at tarminvaginasjon er en sjelden sykdom hos norske barn (i gjennomsnitt 22 tilfeller <1 år per år i perioden 2008-2013), og beregnet at vaksinasjon forebygger 1360 tilfeller av alvorlig rotavirussykdom hos norske barn for hvert tilfelle av tarminvaginasjon vaksinen potensielt kan føre til. Vi estimerte at en forsiktig utvidelse av aldersgrensene for vaksiner vil resultere i en marginal økning i antall tilfeller av tarminvaginasjon i Norge. Vi fant at rotavirusvaksinasjon har hatt en betydelig effekt på forekomsten av alvorlig gastroenteritt blant norske småbarn fire år etter innføring av vaksinen; sykehusinnleggelser hos barn <5 år var redusert med 45% sammenlignet med årene før vaksinen ble innført. Vaksinens effekt (effectiveness) mot sykehusinnleggelse ble beregnet til rundt 75%.

Doktorgrad

Forbedring av TB-diagnostikk
og pasientbehandling

Melissa Davidsen Jørstad

disputerte for ph.d-graden
den 11. januar 2021 ved
Universitetet i Bergen



Avhandlingens tittel: "Diagnosis and management of extrapulmonary tuberculosis in low-resource settings, a study from Zanzibar, Tanzania"

Hovedveileder: professor Tehmina Mustafa

Medveiledere: professor Lisbet Sviland og professor Anne Ma Dyrhol-Riise.

Tuberkulose (TB) er fremdeles et stort globalt folkehelseproblem. Det anslås at ti millioner mennesker utvikler aktiv tuberkulose sykdom hvert år, hvor ekstrapulmonal tuberkulose (EPTB) utgjør 10-40 % av tilfellene. Det er utfordrende å diagnostisere EPTB, blant annet



Illustrasjon: Colourbox

grunnet lite spesifikke symptomer og vanlige brukte laborietester med lav sensitivitet. Dette kan føre til forsinket diagnostikk eller til oppstart av antituberkuløs (anti-TB) behandling uten bekreftet diagnose.

Prosjektets hovedmål var å forbedre diagnostikk og pasienthåndteringen av EPTB tilfeller i et lavressursområde. Vi evaluerte en ny diagnostisk test basert på immunokjemisk påvisning av Mycobacterium tuberculosis complex spesifikt antigen MPT64 (MPT64-test), for diagnostisering av EPTB i rutinediagnostikk ved Mnazi Mmoja Hospital (MMH) på Zanzibar. Videre undersøkte vi hvilke faktorer som påvirker framdriften i pasientforløpet og den diagnostiske prosessen blant EPTB pasienter, samt evaluerte kliniske prediktorer for behandlingsrespons.

Vi inkluderte antatte EPTB pasienter ved MMH fra august 2014 til september 2015. Studiedeltakerne ble intervjuet ved bruk av et semistrukturert spørreskjema, og kliniske variabler, prøvesvar og resultater fra billeddiagnostikk ble registrert gjennom behandlingsforløpet. Prøvemateriale fra antatt infeksjonsfokus ble analysert med direkte mikroskopi og mykobakteriedyrkning, samt MPT64-testen og GeneXpert® MTB/RIF. Vi benyttet en forhåndsdefinert sammensatt referansestandard i klassifiseringen av pasientene som EPTB eller ikke-EPTB tilfeller for å vurdere diagnostiske tester og andre variabler.

Totalt inkluderte vi 132 pasienter (medianalder 27 år, interkvartilområdet (IQR) 8-41 år), hvor 64 pasienter ble klassifisert som EPTB tilfeller og 62 pasienter som ikke-EPTB tilfeller. Seks pasienter ble definert som ikke klassifiserbare

og ekskludert i videre analyser. MPT64-testen viste høyest andel positive testresultater blant EPTB tilfellene (45/69, 65%) sammenlignet med Ziehl-Neelsen-farging (8/69, 12%), dyrkning (8/60, 13%) og GeneXpert® MTB/RIF (6/38, 16%). MPT64-testen viste en samlet sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 69% og 95%, med best nøyaktighet blant tilfeller med tuberkuløs lymfadenitt og EPTB hos barn. Mange EPTB pasienter opplevde en forsinkelse på over to måneder fra symptomdebut til oppstart av behandling (median total forsinkelse 62 dager, IQR 31-126 dager). Helsevesensforsinkelse var største bidragsyter til forsinket diagnostikk og forbundet med repeterte konsultasjoner i helsevesenet før endelig diagnose. En stor andel pasienter hadde gjentatte konsultasjoner på lavere nivå før henvisning til høyere nivå i helsevesenet. Flertallet av pasienter ≥ 18 år beskrev redusert arbeidskapasitet grunnet aktuelle sykdom (median 60 dager med redusert arbeidskapasitet, IQR 21-90 dager) og rapporterte en signifikant forbedret egenvurdert helse etter anti-TB behandling. Vi vurderte tre parametere (vektøkning, forbedring av subjektive symptomer og regresjon av

objektive funn) under anti-TB behandling. De fleste av EPTB tilfellene oppfylte ≥ 2 parametere etter intensivfasen av anti-TB behandling.

Avhandlingen konkluderer at MPT64-testen er implementerbar i et rutinelaboratorium i et lavressursområde og har potensial til å forbedre diagnostikk av EPTB, spesielt for tuberkuløs lymfadenitt og EPTB hos barn i dette og lignende områder. Da mange EPTB pasienter opplever lange forsinkelser i initiering av behandling, rapporterer redusert arbeidskapasitet grunnet aktuelle sykdom og signifikant forbedring av egenvurdert helse etter fullført behandling, kan reduksjon av diagnostisk forsinkelse og betimelig og korrekt behandling ha avgjørende betydning for økonomiske tap og morbiditet til de berørte pasientene. Det foreslås at en kombinasjon av enkle kliniske parametere kan inkorporeres i et verktøy for å hjelpe helsepersonell i lavressursområder i vurderingen av behandlingsrespons blant EPTB pasienter. Det er behov for flere studier for å evaluere og validere et slikt verktøy for bruk i klinisk praksis.

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

Tropespalten

Referanselaboratoriene for parasittdiagnostikk - nå er vi godt igang!

- Stor levercyste hos syrisk migrant og ønskelig med Echinococcus-serologi?

-Febri, pancytopenisk Spania-reisende reumatiker hvor det ønskes Leishmania-PCR på beinmarg?

Tidligere måtte veldig mange parasittdiagnostiske prøver sendes til laboratorier i utlandet. Det har noen ulemper ved at det ofte tar lang tid, noen analyser er svært dyre og det er komplisert hvis man ønsker å ringe for å diskutere et prøvesvar. Det har derfor lenge vært et ønske innenfor mikrobiologi-

og infeksjonsmiljøet at det skulle opprettes referanselaboratorier innen parasittdiagnostikk i Norge. Ønsket ble oppfylt ved at Helsedirektoratet tildelte to referansefunksjoner innen parasittdiagnostikk: Nasjonal referansetjeneste for molekylærbiologisk parasittdiagnostikk ved OUS og Nasjonal referansetjeneste for serologisk parasittdiagnostikk ved UNN, Tromsø. Referansetjenesten ved OUS er et samarbeid mellom Avdeling for mikrobiologi, infeksjonsmedisinsk laboratorium og Regionalt kompetansetjeneste for import og tropesykdommer, mens den ved UNN er underlagt

Avdeling for mikrobiologi og smittevern. Begge referansetjenester hadde offisiell åpning i august 2020, midt i pandemien.

Som de lange navnene antyder så er referansetjenesten ved UNN ansvarlig for parasittdiagnostikk med serologiske metoder, mens tjenesten ved OUS har ansvar for diagnostikk med molekylærbiologiske metoder, hovedsakelig PCR-metoder. Vi har gode kontakter i parasittologiske miljø både nasjonalt og internasjonalt, og begge steder gir i tillegg råd og hjelp til spørsmål om parasittdiagnostikk, ved vanskelige mikroskopifunn og ved funn av ormer og annet rart. Vi er også villige partnere på forskningsprosjekter.



- Så til det praktiske, hvor finner jeg informasjon?

Referansetjenestene har en flott felles hjemmeside hvor man finner all praktisk informasjon om adresser, bruk av rekvisisjoner og detaljert informasjon om analysene som tilbys.

www.parasittdiagnostikk.no

- Hvilken rekvisisjon skal jeg bruke?

Noen rekvisitter har tilgang til elektronisk rekvisisjon for hhv OUS eller UNN, men for det meste av landet vil man være avhengig av papirrekvisisjon. Man kan bruke hvilken som helst rekvisisjon, enten en lokal, eksempelvis lokal mikrobiologisk rekvisisjon, eller bruke mikrobiologisk rekvisisjon for hhv OUS eller UNN. Disse siste finnes enten direkte på nett eller via den nevnte hjemmesiden vår. Skriv bare på rekvisisjonen hvilke analyser som ønskes. I de fleste tilfeller vil også svaret komme som papirsvar, og siden postgangen mellom og innad i sykehusene dessverre er langsom kan det være nyttig å oppgi et direkte telefonnummer i tillegg til de vanlige rekvisisjonsopplysningene, slik at det er enkelt å ringe et viktig svar. Kliniske opplysninger kan som alltid være viktig for analysevalg og tolkning av resultat.

- Hvilke analyser tilbyr dere?

Referansetjenesten ved OUS tilbyr per i dag:

- Malaria PCR
- Leishmania PCR
- Schistosoma PCR
- Acanthamoeba PCR
- Toxoplasma PCR¹
- Cryptosporidium ssp²
- Giardia lamblia²
- Entamoeba histolytica²

¹ Som del av Nasjonal referansefunksjon for toxoplasma-diagnostikk ved Mikrobiologisk avd. Rikshospitalet.

² Multiplex real-time PCR

Referansetjenesten ved UNN tilbyr per i dag

- Schistosoma antistoff
- Strongyloides antistoff
- Echinococcus antistoff
- Filaria antistoff
- Reinbremslarve antistoff (Hypoderma tarandi)

Analysetilbudet utvides gradvis. Eksempelvis vil tjenesten ved UNN i løpet av høsten tilby antistoffundersøkelse for Trypanosoma cruzi/Chagas og malaria, og ved OUS skal det opprettes PCR for Naegleria fowleri, Strongyloides og Echinococcus. Hvilken pris man betaler for analyser avhenger av flere faktorer og justeres jevnlig. Prisen bør dog ikke være avskrekkende, eksempelvis er full takst for de fleste serologiske analyser 142 kroner per



analyse. Referansetjenestene vil av og til på eget initiativ legge til analyser på bakgrunn av kliniske opplysninger.

Hva med analyser dere ikke gjør selv?

Parasittdiagnostikken er mangfoldig og intet laboratorium vil kunne tilby et 'komplett' analysetilbud. Det vil derfor alltid være nødvendig med videresending av enkelte prøver til andre laboratorier i Europa. Da er det to muligheter. Hvis rekvirenten har god oversikt over hvilke laboratorier i Europa som analyserer hva (og hvilke som gjør det på best måte) kan rekvirenter



selv sende prøve direkte. Dette vil muligvis spare noe tid, selv om referansetjenestene har jobbet med å optimalisere prosessen, blant annet ved å motta resultat fra europeiske laboratorier ved hjelp av kryptert e-post. Alternativt kan prøven sendes via referansetjenestene. Det er tjenestens jobb å holde seg oppdatert på hvilke laboratorier som utfører hvilke analyser og med god kvalitet. Å sende via referansetjenestene bidrar også til å opprettholde et nasjonalt parasittdiagnostisk miljø og vil dessuten ofte være billigere,

siden referansetjenestene i stor grad påtar seg kostnadene fra de utenlandske laboratorier. Men begge løsninger fungerer, og det blir opp til rekvirent å velge løsningen de synes fungerer best.

Hvordan kan jeg gå fram ved tvil om funn ved malaria-mikroskopi?

Infeksjonsmedisinsk laboratorium tar imot EDTA-blod eller ufargede utstryk til vurdering hvis man har behov for verifisering av eller er usikker på egne mikroskopifunn. EDTA-blod er å foretrekke, for da kan vi lage og farge egne utstryk og videresende til PCR ved tvil eller mistanke om dobbelt- eller trippelinfeksjoner som overraskende mange immigranter fra Uganda har hatt, eller ved hypersplenisme og anemi som ved kronisk malaria hos semi-immune innvandrere fra endemiske områder. Infeksjonslaboratoriet har åpent i vanlig arbeidstid, mens prøver kan mottas via Infeksjonsmedisinsk bakvakt utenom vanlig arbeidstid.

Vi som jobber ved de to referansetjenestene er glade for å være i gang og for at det er opprettet referansetjenester for parasittdiagnostikk i Norge. Vi er til for dere, så bruk oss!

Tore Lier, UNN tore.lier@unn.no
Hanne Brekke, OUS habrek2@ous-hf.no
Frank Olav Pettersen, OUS uxpfra@ous-hf.no



Eneste azol indisert for både invasiv aspergillose og mukormykose

Fra september 2020 er Cresemba anbefalt i norske nasjonale retningslinjer som standard behandling for pasienter med mistanke om aspergillose.¹

« Anbefalingen er basert på at Cresemba er ett godt, nyere alternativ og foretrekkes i praksis fremfor vorikonazol ved invasiv pulmonal aspergillose grunnet mindre interaksjoner og bedre toleranse enn vorikonazol »

(sitat referert fra nasjonal anbefaling, Helsedirektoratet september 2020)

Referens 1. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/soppinfeksjoner-invasive#soppinfeksjoner-invasive-aspergillose>

Helsedirektoratet

Soppinfeksjoner, invasive, aspergillose

ANBEFALING

Behandling

Anbefalingen gjelder for pasienter med mistenkt aspergillose.

Standard behandling

Isavukonazol 200 mg x 3 livsladningsdose etterfulgt av Isavukonazol 200 mg x 1 iv - fra dag 3

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

UNIMEDIC[®]
PHARMA
www.unimedica-pharma.se

Praktisk og nyttig informasjon ved bruk av Cresemba


- Terapeutisk monitorering er ikke rutinemessig indisert, minimal interpasient variabilitet
- Bioekvivalent bytte mellom oral og intravenøs formulering
- Administreres uavhengig av måltid
- Vanligste bivirkningene er forhøyede levertransaminaser, kvalme, oppkast, dyspné, abdominalsmerter, diaré, reaksjon på injeksjonsstedet, hodepine, hypokalemi og utslett
- Kontraindisert sammen med ketokonazol, høy dose ritonavir, kort QT-syndrom, samtidig bruk av potente CYP3A4/5-induktører

Ref: Cresemba Summary of Product Characteristics

Cresemba «Basilea»

Antimykotikum. KAPSLER, harde 100 mg: Hver kapsel inneh.: 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 inneh.: 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:** Tidlig målrettet behandling (forbyggende eller diagnosestyrt) kan iverksettes ved pågående bekreftelse av sykdommen fra spesifikke diagnoseprøver. Når resultatene blir tilgjengelig, bør imidlertid antimykotisk behandling justeres. 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 legemiddeltoksisitet. **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 (prikkerikum), eller moderate CYP3A4-/CYP3A5-induktorer som efavirenz, nafcillin og etravirin. Familiært kort QT-syndrom. **Forsiktighetsregler:** **Overfølsomhet:** Kan gi hypotensjon, respirasjonssvikt, dyspné, legemiddelerupsjon, kløe 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. **Bilkjøring 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. 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. 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. Kan øke eksponeringen av P-gp-substrater. Kan øke plasmakonsentrasjonen av BCRP-substrater, og forsiktighet anbefales. Kan gi lett økt plasmakonsentrasjon av UGT-substrater og overvåkning av toksisitet anbefales. **For farmakologiske egenskaper** se pkt. 5 i SPC. **Pakninger og priser: Kapsler:** 14 stk.1 (bliester) kr 8514,60. **Pulver til konsentrat til infusjonsvæske:** 10 ml1 (hettegl.) kr 4609,20. **Refusjon:** ¹ H-resept: J02A C05_22 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 ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist. **Sist endret:** 26.03.2021 **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 02/2021

A&A Quiz




Det er klart for A&As sommerquiz. Som alltid sendes svar til PestaQuiz@gmail.com. Den som svarer riktigst og raskest vinner.

Oppgave 1. Flueplage

De siste årene er en liten krabbeformet, blodsugende flue blitt vanlig i skogene på Østlandet. Denne fluen har kun ett vertsdyr i sin livssyklus. Faktisk mister den vingene i det den lander for å inngå et livslangt forhold til sin vert. Den skulle derfor spille en liten rolle som sykdomsspreder mellom verter. Likevel er den av interesse for oss fordi det er vist at den kan overføre Bartonella, en bakterie denne lille fluen i sin tid antagelig har fått fra sin flue-mor. Hva heter insektet?

Oppgave 2. Gammelt virus

Dette meget vanlige viruset ble oppdaget allerede på 1880-tallet, blant annet på grunn av det særegne histologiske bildet viruset kan gi, og som også har gitt viruset dets navn. Dette er det humanpatogene viruset med størst genom. Hva heter viruset?

Oppgave 3. Kjipte bakterieinfeksjon

Etter en grå, kjedelig vinter med nedstengning og stengte barer, skinte solen igjen over et pandemifritt land. Sommeren hadde vært fantastisk med badetemperaturer over 20 grader i hele juli. Victoria, Albert og Harald fant nok en gang frem badetøyet og kastet seg i vannet. «Herlig» sa Albert, «tenk for en flott sommer, selv om det var ergerlig at jeg skrapte opp foten på svaberget». To dager etter fikk Albert en raskt utviklende cellulitt med lokale blodblemmer. Han ble lagt på Bærum sykehus med feber og frysninger samme

kveld. Vakthavende lege, som selvfølgelig skjønte alt med en gang, tok de nødvendige prøvene og startet behandling.

Hvilken gramnegativ stavbakterie er årsaken til infeksjonen og hvordan er behandlingen?

Oppgave 4. Vrien soppinfeksjon

Ulike sopparter kan gi overflatiske eller dype kroniske hudinfeksjoner i tropiske land, men kan også føre til infeksjon i bihuler, organer og sentralnervesystemet. Typisk er lokal hevelse med pigmentering, noe som gir infeksjonen sitt greske navn som oversatt betyr «grå-hyfe-mykose». Hva heter infeksjonen og hva er behandlingen?

Det var ble satt ny rekord med antall svar på quiz nummer 1 i 2021. Hele åtte innsendere hadde alt riktig. Av dem var **Mogens Jensenius på Ullevål sykehus** aller raskest.

Fasit fra forrige quiz

Oppgave 1. Nobelprisen i medisin gikk i 1939 til Gerhard Domagk for oppdagelsen av Sulfanomid, det første kommersielt tilgjengelig kjemoterapeutikum (Takk til Eirik Holten som har lært oss at det ikke er et antibiotikum men altså et kjemoterapeutikum).

Oppgave 2. Difteri var sykdom som ble behandlet med serum, blant annet produsert i stallen på Ullevål sykehus.

Oppgave 3. Skogen i Uganda med navnet som betyr «overgrodd» på lugunda heter Zika.

Oppgave 4. Bakterien heter Listeria. oppkalt etter Joseph Lister, mannen som lærte britiske kirurger å vaske hendene.

Nye antibiotikaretningslinjer for infeksjoner i CNS - Highlights -

Presentert av Stina Jordal



Kapittelet om Infeksjoner i sentralnervesystemet er nå publisert i oppdatert versjon. Fagnettverket har også denne gang bestått av ressurspersoner innen feltet med god geografisk fordeling og faglig kompetanse innen infeksjonsmedisin, mikrobiologi, nevrokirurgi og farmasi. Totalt sett foreligger kapittelet i en mer strukturert og ordfattig form enn tidligere.



Som vanlig presenteres revisjonsarbeidet og de viktigste endringene av den kapittelansvarlige.

Bakteriell meningitt

I tillegg til empirisk behandling er meningitt som skyldes pneumokokker, meningokokker, listeria og haemophilus omtalt med egne underkapitler. Forekomsten av *Listeria monocytogenes* hos yngre og friske er svært lav, slik at mange internasjonale guideliner har valgt å ikke inkludere ampicillin i standardbehandling for pasientene under 50 år som ikke er immunosupprimerte. I likhet med svenske anbefalinger har vi i tråd med etablert tradisjon fortsatt valgt å inkludere listeriadekning som standard behandling (Vårdprogram för bakteriella CNS-infektioner, 2020).

Internasjonale retningslinjer er samstemte i anbefaling for moksifloksacin til bruk ved betalaktam straksallergi ved infeksjoner i sentralnervesystemet. Vi har vært nødt til å anbefale ciprofloksacin som er et suboptimalt og mindre dokumentert alternativ, da moksifloksacin kun unntaksvis er tilgjengelig i Norge. Fagnettverket har gitt tilbakemelding til styringsgruppen om at problemstillingen ønskes tatt opp med Statens Legemiddelverk.

I praksis gjelder dette heldigvis kun for en svært liten gruppe og behandling med meropenem, som anbefalt ved penicillinallergi, vil som oftest kunne benyttes.

Kryptokokkmeningitt

Vi har valgt å benytte oss av fagnettverket for invasive soppinfeksjoner for gjennomgang av dette underkapittelet. Det rapporteres om økende forekomst i Norge. Behandlingen består av induksjonsbehandling med amfotericin B (liposomalt) i kombinasjon med flucytosin etterfulgt av konsoliderings- og vedlikeholdsbehandling med flukonazol.

Intratekal tilleggsbehandling med antibiotika

Ved bakteriell meningitt eller ventrikulitt sekundært til nevrokirurgi gir vi retningslinjer for intratekal tilleggsbehandling der systemisk antibiotikabehandling ikke er tilstrekkelig. Konkrete behandlingsrutiner har manglet og vi tror en standardisert behandlingsanbefaling vil kvalitetssikre denne spesielle behandlingen.

Viral encefalitt

Vi har valgt å inkludere behandling med aciklovir mot viral encefalitt forårsaket av Herpes simplex eller Varicella zoster virus i disse anbefalingene. Dette da alvorlige virale infeksjoner i sentralnervesystemet ikke alltid lar seg skille fra bakterielle infeksjoner i den tidlige fasen hvor rask igangsettelse av behandling er avgjørende for utkomme.

Arbeidet med et engasjert fagnettverk har også denne gang vært en ren fornøyelse!

Nye antibiotikaretningslinjer for infeksøs endokarditt - *Highlights* -

Presentert av Torgun Wæhre



Det forrige endokardittkapittelet hadde 42 anbefalinger, og generelle avsnitt om etiologi, diagnostikk, resistens og behandling. En intensjon med revisjonen har vært forenkling som blant annet har medført at generelle kapitler er erstattet med noen korte punkter om diagnostikk.

Leder for fagnettverket gir her en sammendrag av endringer. Referanser er forkortet av plasshensyn.



Fagnettverket har bestått av: Olav Fjære, Infeksjon Helse Nord-Trøndelag; Birgitta Ehrnström, Infeksjon St Olavs Hospital; Alexander Leiva, Infeksjon Haukeland; Paul Christoffer Lindemann, Mikrobiologi Haukeland; Geir Sand, Infeksjon SUS; Heidi Johanne Espvik, Mikrobiologi Ahus, Trygve Huseby, Hjertemedisin UUS. Torkel Steen ved Hjertemedisin UUS ga verdifulle innspill om pacemaker/ICD infeksjoner.

Vi identifiserte følgende retningslinjer for endokardittbehandling som redaksjonen evaluerte etter AGREE-GRS (en metode for systematisk evaluering av retningslinjer): Sverige - Vårdprogram för Infektiös Endokardit 2016 Danmark - Region hovedstaden 2018 (Knudsen et al., 2018), Nederland - SWAB guideline 2016, European Society for Cardiology (Habib et al., 2015); USA - IDSA/AHA (Baddour et al., 2015).

Det er vanlig å dele inn anbefalinger for endokarditt i «nativ klaff» og «kunstig klaff» og deretter skille på de ulike mikrobenene. Vi fant at kun behandlingens lengde skiller behandling av nativ og kunstig klaff, bortsett fra ved empirisk behandling og ved stafylokokketiologi. Anbefalinger for endokarditt med streptokokker, enterokokker og HACEK bakterier ble derfor samlet for nativ og kunstig klaff, men presentert

hver for seg for for stafylokokker og ukjent agens. Vi opprettholdt også egne anbefalinger om antibiotikabehandling ved pacemaker/ ICD infeksjoner og om endokardittprofylakse.

Penicilliner (benzylpenicillin, ampicillin og kloksacillin) er hjørnesteiner i endokardittbehandling. Ved penicillin-allergi (ikke straksallergi) har vi stort sett anbefalt tredje generasjons cefalosporiner.

For endokarditt med **ukjent agens, nativ klaff** gir vi kun én anbefaling: kloksacillin + gentamicin i lavdose (synergidose). Vi syntes den tidligere inndelingen i «sannsynlig stafylokokketiologi» og «sannsynlig streptokokketiologi» er vanskelig å forholde seg i klinisk praksis, Det viktigste er dekning mot gule stafylokokker som gir mest alvorlig forløp. Kloksacillin gir også akseptabel streptokokkdekning i initialfasen. Tilsvarende valgte vi også kun å gi én anbefaling for **ukjent agens, kunstig klaff** for primært å sikre dekning mot gule stafylokokker med kloksacillin, men inkluderer vankomycin for dekning for koagulase-negative stafylokokker og enterokokker. Siden inngangsporten til endokardittdiagnosen ofte er vekst av endokarditt-typiske bakterier i blodkultur, antar vi at initial behandling for ukjent agens er mindre vanlig enn ved infeksjoner i andre organer. Vi har valgt ikke å gi spesifikke anbefalinger for

dyrkningsnegativ endokarditt, men heller henviser til spesiallitteratur og viktigheten av å konsultere en infeksjonsspesialist.

Anbefalingen for endokarditt med **gule stafylokokker** er i hovedsak uendret fra tidligere. Kloksacillin er hjørnesteinen i behandlingen, ved kunstig klaff gis gentamicin og rifampicin i tillegg. Det er presisert at rifampicinbehandling bør utsettes noen dager ut i forløpet. Kloksacillin har dårlig overgang over blod-hjernebarrieren, og mange er i tvil om dette middelet er tilstrekkelig ved store cerebrale embolier eller annen betydelig CNS affeksjon. Svenskene anbefaler tredjegerasjons cefalosporin i «CNS-doser» de første 10 behandlingsdøgn ved alvorlig CNS affeksjon. Selv om den kliniske dokumentasjonen er usikker, har vi valgt å inkludere en tilsvarende anbefaling som et alternativ. Behandlingsvarighet er 6 uker både ved nativ og kunstig klaff.

Anbefalingene for behandling av **streptokokk-endokarditt** er noe forenklet sammenliknet med tidligere versjon. For viridans-streptokokkene vil følsomhetskategoriene for penicillin styre behandlingsvalg. Bakterier med redusert penicillinfølsomhet krever høyere dosering og vil ha god nytte av tillegg med gentamicin i synergidoser. Nyere kunnskap tyder på at villtypepopulasjonen av viridans-streptokokker har MIC-verdi opp til 0,25 mg/L, noe EUCAST har tatt inn i sine tabeller (2020). Ved endokarditt har man tradisjonelt holdt seg til en MIC-grense på 0,125 mg/L for full følsomhet, og den europeiske hjerteforeningen (ESC) har foreløpig beholdt denne grensen. Vi har valgt å legge oss på samme linje inntil videre. For fullt følsomme streptokokker er penicillin 1,2 g x 6 standardbehandling.

Ved MIC-verdi mellom 0,125 og 2 mg/L trengs høyere penicillindose og man bør gi tilleggsbehandling med gentamicin de første 2 ukene. Behandlingsvarighet er 4 uker ved nativ klaff og 6 uker ved kunstig klaff. Ved ukomplisert nativ-klaff endokarditt med fullt følsomme streptokokker er en kombinasjon av penicillin og gentamicin i 2 uker et alternativ til 4 uker monoterapi.

Ved **enterokokk-endokarditt** er det viktig å gi kombinasjonsbehandling hvis overhodet mulig. Som tidligere er kombinasjon ampicillin+gentamicin standardvalg, men ved høygradig gentamicinresistens eller nyresvikt kan man ved *Enterococcus faecalis* gi kombinasjon av ampicillin og ceftriaxon. Behandlingsvarighet er 6 uker både ved nativ og kunstig klaff, gentamicin gis kun de første 2-4 ukene ved nativ klaff.

HACEK-bakteriene er sjeldne årsaker til endokarditt, og kan være betalaktamaseproduserende. Før resistensbestemmelse foreligger, anbefaler vi tredjegerasjons cefalosporin som standard, men ampicillin gis hvis følsomhet påvises. Tilleggsbehandling med gentamicin anses ikke nødvendig. Behandlingsvarighet er 4 uker ved nativ og 6 uker ved kunstig klaff.

Behandling av **pacemaker og ICD infeksjoner** er i høy grad en spesialistoppgave der kardiolog/pacemakerspesialist må tidlig inn i bildet. Fjerning av fremmedmateriale er essensielt. Antibiotikabehandlingen blir i stor grad som annen endokarditt, empirisk er dekning mot gule stafylokokker det viktigste.

Vi har valgt å beholde anbefalingene om **endokardittprofylakse** så å si uendret. Både svenske og britiske miljøer har argumentert for ikke å gi endokardittprofylakse ved risikoingrep (inngrep i munnhule) hos pasienter med stor risiko for å erverve endokarditt og eller få komplisert forløp av slik infeksjon. Det er høyst uvisst om antibiotikaprofylakse ved slike inngrep vil forebygge særlig mange endokarditttilfeller. Vi mener likevel at det å fjerne slik anbefaling ville vært svært kontroversielt og har valgt å beholde anbefalingen inntil videre.

Et samlet fagnettverk stilte seg samlet bak de nye anbefalingene. Vi håper de vil være til nytte og glede for kollegaer, ikke minst «ikke-infeksjonssuperspesialister» som jo er hovedmålgruppen for retningslinjen. Endokardittbehandling kan være komplisert, og disse anbefalingene vil ikke gi svar på alle spørsmål. Da har man mulighet til å gå til de mer omfattende internasjonale retningslinjene-og/eller «ringe en venn».

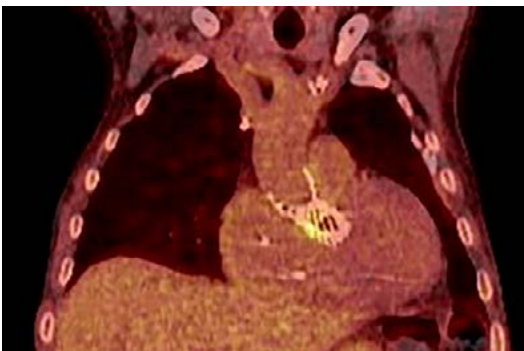
Kasuistikken

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 og trenger ikke være 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 trekkes fram sykdommer vi sjelden ser, eller en mer vanlig problemstilling hvor ting ikke gikk helt som forventet. Det vil også kunne være spennende dersom man kan få frem 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”.

En HJERTELIG takk til redaktør Oddvar Oppegaard ved Haukeland Universitetssykehus som på relativt kort varsel leverte denne grundige fremstillingen av et vanskelig tilfelle av en ikke helt uvanlig tilstand.

Det varme hjertet – kan det være endokarditt?

I september 2018 blir en mann i slutten av 70-årene innlosjert på Haukeland sykehus med febrilia og redusert almenntilstand. Tidligere trefninger med sykehusverdenen har medført implantasjon av TAVI og pacemaker i 2017, og han har blitt diagnostisert med en langtkommen multippel sklerose. Blodkulturer tatt ved innkomst viser raskt oppvekst av ampicillin-resistente *Enterococcus faecium*, og søkelyset dreies naturlig mot reservedelene i hjertet. Transthorakal og transøsofagal ekkokardiografi er inkonklusive, men PET CT viser høyt opptak i TAVI-implantatet. CT cor viser ødem rundt



aortaroten, og abscess kan ikke utelukkes.

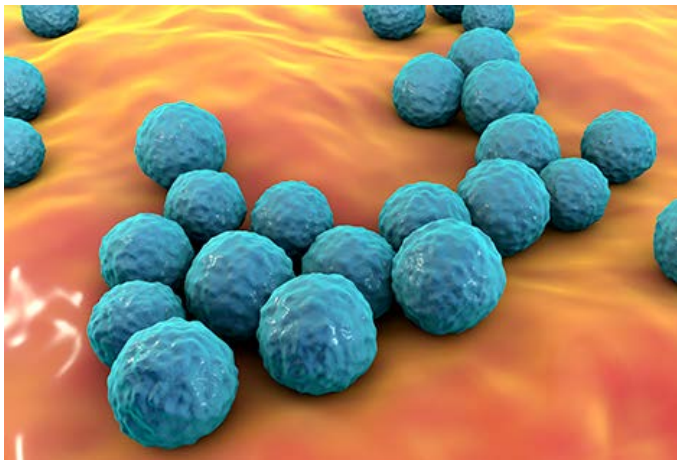
Proteseendokarditt framstår som sannsynlig diagnose. Kasus diskuteres i et tverrfaglig forum med infeksjonsmedisiner, thoraxkirurg, og kardiolog, men vurderes ikke som operabel grunnet «frailty» fra langtkommen MS.

Enterokokk-isolatet er resistent mot ampicillin, men sensitiv for vancomycin (MIC 1), linezolid (1), daptomycin (4) og tigesyklin (0,016). Høygradig gentamicin-resistens påvises ikke.

I tråd med gjeldende behandlingsanbefalinger ble det startet konservativ behandling med vancomycin + gentamicin (3 mg / kg) 1. Pasienten responderer første uken med klinisk og biokjemisk bedring, blir afebril, CRP faller fra 70 til 20. På dag 7 stiger kreatinin utover normalområdet og gentamicin seponeres påfølgende dag. Uke 2 flater CRP ut rundt 20 -30, og eGFR faller videre til <30 på dag 11.

Vancomycin er preparatet med klart best dokumentert effekt på ampicillin-resistente enterokokker, men har kun bakteriostatisk

effekt i monoterapi. Tillegg av aminoglykosid gir en synergistisk og baktericid effekt, og de fleste behandlingsretningslinjer angir kombinasjonen av vancomycin og aminoglykosid som førstelinjebehandling^{1,2,3}. Risikoen for nyresvikt er dog betydelig ved 6 ukers behandling med disse to medikamentene, og det er utfordrende å lose pasientene gjennom denne hestekuren. Ofte blir en tvunget til å seponere aminoglykosid eller dosejustere vancomycin, og ikke rent sjelden må en vurdere alternative medikamenter.



I bekymring for nyrefunksjonen, skiftes det behandling til linezolid 600 mg x 2. Pasienten er vedvarende afebril de kommende dagene, men CRP er uendret rundt 20 – 30. Etter 9 dager med linezolid har Hb fallt fra 10.1 til 7.9 og trombocytter fra 96 til 37. Han beskriver økende prikkninger i fingre og tær forenlig med polyneuropati, laktat er normal.

Linezolid har FDA-godkjenning for behandling av alvorlige *E. faecium*-infeksjoner der vancomycin ikke kan benyttes. Linezolid har dog kun bakteriostatisk effekt på enterokokker, og klinisk evidens for effekt ved proteseendokarditt er begrenset til enkeltkasuistikker. Langtidsbehandling (> 2 uker) med linezolid er assosiert med høy risiko for beinmargssuppresjon, laktacidose og potensielt irreversibel polyneuropati. Flere studier har påpekt økt risiko for bivirkninger ved nyresvikt, men norske retningslinjer

anbefaler ikke dosereduksjon ved nedsatt eGFR¹.

Den aktuelle pasienten fikk utvikling av beinmargssuppresjon og perifer polyneuropati allerede etter 7 dagers behandling, og en relasjon til aktuell nyresvikt kan ikke utelukkes.

Etter komplikasjoner til behandling med både vancomycin og linezolid ble det forsøkt å bytte til daptomycin 6 mg/kg. Dette hadde tilsynelatende god effekt initialt med tilnærmet normalisering av CRP den første uken. Dag 7 etter oppstart daptomycin tilkom imidlertid feber og frostanfall, og de påfølgende dagene var det gradvis stigning i CRP til > 50. Ingen nytilkomne superinfeksjoner eller komplikasjoner ble påvist ved klinisk og radiologisk gjennomgang.

Daptomycin har en rask og baktericid virkning *in vitro*, og har blitt framhevet som et alternativ ved alvorlige enterokokk-infeksjoner. Nyere forskning har imidlertid påvist

flere svakheter, inkludert en sårbarhet for høyt inokulum, og risiko for utvikling av resistens under pågående behandling⁴. Høydose daptomycin har vært benyttet ved flere kliniske sentra for å motvirke dette, og dosering 10 – 12 mg/kg ved alvorlige enterokokk-infeksjoner advokeres av enkelte. En kunnskapsoppsummering i regi av EUCAST viser imidlertid at en selv ved slik høy dosering ikke vil kunne påregne behandlingssuksess dersom isolatet har MIC-verdier > 1. I påvente av bedre kunnskapsgrunnlag fjernet derfor EUCAST brytningspunktene for daptomycin ved enterokokk-infeksjoner i 2020⁴.

Enterokokk-isolatet i denne aktuelle skildringen hadde MIC 4, og doseringen på 6 mg/kg var basert på gjeldende anbefalinger ved *S. aureus* bakteriemi på det aktuelle tidspunktet. Basert på oppdatert kunnskap framstår terapisivikt som sannsynlig.

Resistensbestemmelse av enterokokk-isolatet viste svært lav MIC for tigesyklin (MIC 0.016), og det startes behandling dette preparatet i dosering 50 mg x 2. Pasienten responderer med raskt fall og normalisering av infeksjonsparametere samt kroppstemperatur. Medikamentet tolereres godt, og benyttes i monoterapi de siste 4 uker av behandlingsforløpet. Utskrives til hjemmet november 2018 i sin habitualtilstand.

Januar 2019 reinnlegges pasienten med høyfebrilia og CRP-stigning til 90. På ny vokser *Enterococcus faecium* i blodkulturer, med identisk resistensmønster. Bildeundersøkelser viser vedvarende ødem i aortarot samt mistanke om rotabscess, og det konkluderes med residiv av proteseendokarditt. Kasus diskuteres på nytt med thoraxkirurg, men finnes fortsatt for skjør for operativt behandling. Pasienten mottar til sammen 10 uker med vancomycin etterfulgt av tigesyklin. Blodprøver normaliseres, men bildemessig vedvarer rotabscess.

Tigesyklin utviser god in vitro effekt på *E. faecium*, og har generelt svært lave MIC-verdier. Effekten er imidlertid bakteriostatisk, og kliniske studier på behandling av endokarditt er fraværende. Et viktig poeng i denne anledning er at tigesyklin har et svært høyt distribusjonsvolum og god penetrasjon til alle vev, men til gjengjeld dertil lave konsentrasjoner i blodbanen. Selv om dette kan teoretisk sett være gunstig for en rotabscess, vil det være lite egnet som primærbehandling av en bakteriemi. FDA utgav sågar i 2010 en advarsel om økt mortalitet ved bruk av tigesyklin ved alvorlige infeksjoner, og det er således ikke egnet som monoterapi ved slike situasjoner. Hos aktuelle kasus ble middelet benyttet sekvensielt etter vancomycin, og blodbanen var da sannsynligvis allerede sanert. Tigesyklin hadde tilsynelatende god effekt klinisk og biokjemisk på suppresjon av infeksjonen, men var ikke potent nok for eradikasjon.

Det framstår etter hvert som lite sannsynlig at en vil oppnå kurativ behandling med antibiotikabehandling alene, og en velger å endre behandlingsstrategi til livslang

suppresjonsbehandling. Utvalget av peroral midler egnet for å holde ampicillin-resistente enterokokker i sjakk er imidlertid skrint. En innhenter prisoverslag på det nye FDA-godkjente perorale tigesyklin-liknende preparatet omadacyclin, men en ukentlig kostnad på 60 tusen kroner gjør at ideen skrinlegges. Tedizolid er et relativt nytt oxazolidon-preparat som markedsføres med mildere bivirkningsprofil enn linezolid, og en valgte å starte behandlingsforsøk med dette.

En liten uke etter oppstart tedizolid tilkom daglige feberepisoder. Gjentatte blodkulturer ble sikret, og 10 dager ut i behandlingen tilkommer vekst av *E. faecium* i flere blodkulturer.

Tedizolid har in vitro effekt på *E. faecium*, og det har utvist en suppresjonseffekt ved endokarditt i rottemodeller. Videre er det dokumentert effekt ved humane hud og bløtvevsinfeksjoner hvor *E. faecium* er involvert. Kliniske studier på endokarditt er fraværende, men vellykket step-down therapy etter daptomycin-behandling er rapportert ved *S. aureus* endokarditt. Hos aktuelle kasus var det helt klart terapivikt med gjennombrudd av bakteriemi under pågående behandling.

Langvarig linezolid-behandling ble deretter forsøkt, og medførte irreversibel nevropati i ekstremiteter. I samråd med kliniske farmakologer valgte man å prøve ut hjemmebehandling med vancomycin intravenøst på elastomerpumpe. Pasienten fikk innlagt Hickmann-kateter, og hjemmesykepleien administrerte antibiotika en gang daglig. Sykehusapoteket laget til ferdigfylte elastomer-sprøyter med vancomycin som ble



levert til pasientens hjem en gang i uken, og oppbevart i kjøleskap.

Behandlingen var svært vellykket, og vancomycin administrert en gang daglig var tilstrekkelig til å ha god suppressjonseffekt på infeksjonen. Nyrefunksjonen holdt seg akseptabel, og man unngikk sykehusinnleggelse det påfølgende året. Pasienten fikk betydelig økt livskvalitet, og reiste etter hvert i perioder til familiens hytte i grisgrendte strøk. Hjemmesykepleien i Bergen avtalte da med kollegaer i hyttedistriktet som overtok utdelingen av medikamentet den perioden pasienten nød hyttelivets gleder.

Elastomerpumper er utstyrt med et fjærsystem som sørger for at medikamentet administreres på en tilmålt tid uten behov for innstillinger fra bruker. Pumpene kan fylles med valgfritt medikament, og kan være et godt alternativ ved behov for administrasjon av intravenøs antibiotika utenfor sykehusets fire vegger.

Addendum: To år etter innsykning var pasienten i såpass god forfatning at han ble akseptert for klaffekirurgi. Han fikk vancomycin intravenøst i et par uker etter operasjonen, og har siden vært residivfri.

Konklusjon:

Kasuistikken illustrerer utfordringene ved antibiotikabehandling av *Enterococcus faecium* infeksjoner hvor verktøyskuffen er høyst spartansk. Problemet blir ekstra synlig ved endokarditt, hvor behovet for baktericid effekt er essensielt. Beretningen synliggjør også at in vitro

følsomhet er bare halve sannheten, og understreker viktigheten av å ha kunnskap om dosering og vevspenetrasjon. Kombinasjonsbehandling ble ikke forsøkt hos denne pasienten, men daptomycin sammen med celleveggantibiotikum fremholdes av flere som et potent alternativ. Salvage-terapi med nye og kostbare antibiotika representerer dog heller ingen quick fix, og det er lite sannsynlig at nye redskaper til verktøykassen blir tilgjengelige med det første. Det største læringspoenget her er kanskje å ikke gi opp – selv om kirurgen sier nei.

Referanser:

1. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/endokarditt#endokarditt-enterokokker>
2. Baddour et al. "Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association". *Circulation*. 2015 Oct 13;132(15):1435-86
3. Habib et al. "2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis". *European Heart Journal* (2015) 36, 3075–3123
4. Turnidge et al. "Daptomycin in the treatment of enterococcal bloodstream infections and endocarditis: a EUCAST position paper". *Clin Microbiol Infect*. 2020 Aug;26(8):1039-1043.



Infeksjonssykdommer i musikkens verden

Alban Berg

(9. februar 1885 – 24. desember 1935, Wien, Østerrike)

Den langsomt skapende og lyrisk anlagte tolvtonekunstner

Av Bent von der Lippe



Sosial bakgrunn og tidlige år

Født inn i en kjøpmannsfamilie i Wien. Som 15-åring blir han farløs, og etter at han stryker i tysk stil under gymnastiden foretar han et suicidforsøk, dog uten sekvele. Dette medfører et ekstra skoleår, men han fullfører studenteksamen. Som 17-åring besvangrer han familiens kjøkkenpike som nedkommer med en datter, og han vedkjenner seg farskapet. Etter skoletiden tar han stilling som funksjonær for å få endene til å møtes, og først når boet gjøres opp 1906 blir han økonomisk uavhengig og kan leve som fri kunstner.

Musikalsk utvikling

Musikalsk inspireres han av de toneangivende komponister i denne tidsepoke: Richard Strauss, Gustav Mahler og Aleksander Skrjabin. Han begynner å komponere som 15-åring, men først etter sitt møte med den berømte Arnold Schönberg i 1904 påbegynner han sine studier i harmonilære og kontrapunkt hos denne tolvtoneskalaens far. De blir gode og personlige venner og de ledende tolvtonekunstnere (sammen med Anton Webern) i den såkalte «andre wienerskole».

Kompositorisk virksomhet

Operaen «Wozzeck» (tekst av Georg Buchner) fullføres i 1920 og uroppføres i Berlin 1925. Denne gir ham berømmelse over natten. Likeledes blir hans «Lyrische Suite» for strykekvartett høyt verdsatt. Denne blir til under en ulykkelig kjærlighetsaffære med Hanna Fuchs-Robettin, søster av dikteren Franz Werfel (gift med Alma Mahler), gift med en velstående verkseier i Praha. Operaen «Lulu» arbeider han på i mange år og ved hans død er kun 2 akter ferdigskrevet, men på bakgrunn av skissene til siste akt slutføres operaen av Friederich Cerha, men uroppføres først 1979.

Ekteskap og eksil

Han inngår ekteskap med Helene Nahowski 1911 som tilhører en velstående familie og fra 1915-18 tjenestegjør han under første verdenskrig i den østerriksk-ungarske armé. Etter 1925 med royalties for operaen Wozzeck blir ekteparets

økonomi meget god. Men etter nazistenes maktovertagelse blir livet tiltagende vanskelig, spesielt etter at hans musikk klassifiseres som «entartet» (degenerert, dekadent). Selv om Berg ikke var av jødisk herkomst blir hans omgang med jødisk miljø og spesielt hans musikalske og jødiske mentor Schönberg utslagsgivende.

Siste leveår (1935)

Året starter positivt fordi den amerikanske fiolinisten Louis Krasner (1903-95) bestiller en fiolinkonsert. Berg aksepterer umiddelbart, ikke minst på grunn av honoraret: \$ 1500! Men 22. april dør den 18-årige Manon (datter til Alma Mahler og Walter Gropius) av poliomyelitt. Berg hadde hatt et nært og spesielt forhold til denne piken i mange år, det hevdes også at han var svært forelsket i henne. Hennes noble karakter og usedvanlige fysiske skjønnhet blir fremhevet. Alban Berg dedikerer sin fiolinkonsert til Manon og gir komposisjonen navnet «dem Andenken eines Engels» (Til minne om en engel). Etter fem måneder er fiolinkonserten ferdigskrevet, og i siste, fjerde sats (en adagio) av verket er koralen av J.S. Bach «Herr, es ist genug» i original lagt

inn.

Noen har ment at koralen symboliserer Bergs farvel til verden og at konserten er han eget rekviem.

Noen dager før han har fullført verket pådrar han seg et insektstikk bak på ryggen og området blir raskt tiltagende inflammet. Det abscederer, blir kirurgisk drenert og forbigående bedres tilstanden. Men han utvikler sepsis, blodtransfusjon gis i hjemmet, men terminalt utvikles multiorgan svikt og han dør julaften 1935.

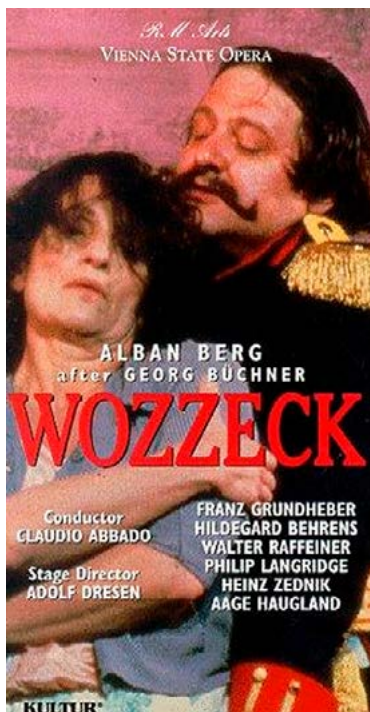
Alban Bergs musikk i dag

Berg ble ansett som revolusjonær av sin samtid og av de 3 ledende tolvtonekunstnere regner man Arnold Schönberg som det åndelige overhodet, Anton Webern som den visjonære og Alban Berg som den skapende. Han tilhørte de langsomt skapende kunstnere, hvis samlet produksjon er liten. Alle komposisjoner er dodekafoniske, dvs tolvtoneverk og derfor såkalt atonale eller bedre dissonale.

Hans to operaer «Wozzeck» og «Lulu» er de komposisjoner som til stadighet spilles verden over og derfor må regnes blant hans hovedverker. Fiolinkonserten («dem Andenken eines Engels») – et praktfullt verk som må lyttes til 5-10 ganger før man får fullt utbytte.

Av hans øvrige produksjon kan følgende verker nevnes:

- Strykekvartett op. 3 (studiearbeid)
- Drei Orchesterstücke op. 6: Tre korte, men stemningsfulle og interessante stykker som avgjort kan anbefales.
- Lyrische Suite for strykekvartett: Seks satser, interessante og følelsesladete, kan anbefales.
- Symphonische Suite fra Lulu, op. 30.
- Klaversonate op 1: vanskelig tilgjengelig.
- Kammerkonsert for klaver, fiolin og 13 blåsere: kun for spesielt interesserte.
- Vier Lieder op. 2.
- Vier Stücke für Klarinette und Klavier op.5.
- Sieben frühe Lieder: korte sanger i typisk Berg- stil.
- Der Wein: Konsertarie for sopran med orkesterakkompagnement.



VEILEDNING FOR FORFATTERE

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

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

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

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

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

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

VEILEDNING FOR ANNONSØRER

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

bilder
reportasjer
foreningsstoff
SKRIV!
Impactfactorzero
Ferdamine
Kultur
ytringer...
NÅerdeTnoKii
Medlemssider
Forfatterspirer
pesta
KollegialAtgaum++

.....til oss da vel !