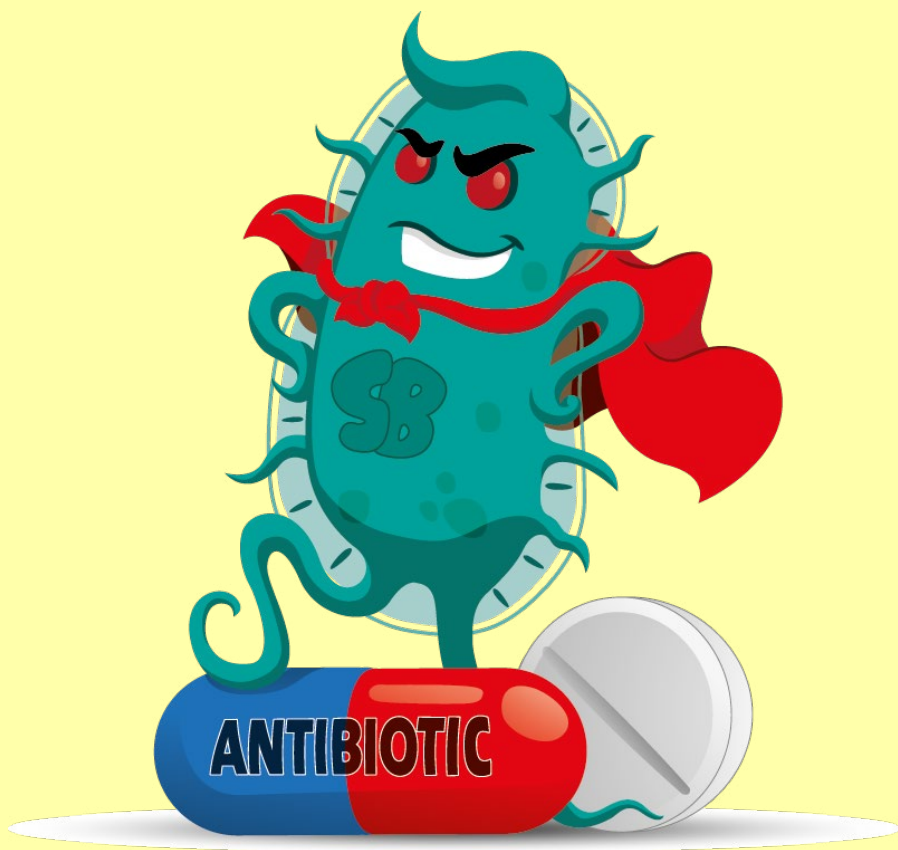


# pest-POSTEN

---

Nr. 4, 2021 - 27. årgang



MEDLEMSBLAD FOR  
NORSK FORENING FOR INFEKSJONSMEDISIN



**Til alle avdelingsledere  
og  
vaktplan-sjefer!**



**Rydd plass og kjør vaktberedskap  
30.-31. mai, 2022  
( dette er viktigere enn jul og påske! )**



**Infeksjonsmedisinsk  
Vårmøte i Kristiansand**



**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**
- **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
Antibiotikaproduksjon i Norge?	s. 6
pest-intervjuet: Dag Berild	s. 8
In the pipeline - Afabycin	s.13
Antibiotika-innovasjon	s.15
NORM - resistensovervåkning	s.16
Innblikk i vår forskning (1)	s.22
Innblikk i vår forskning (2)	s.24
Tropespalten	s.26
Fra pest-POSTEN 2003-4	s.30
Årsmøtet NFIM 2021, Voss	s.31
Smittevernforum Årsmøte og 50 år	s.34
Diktspalten	s.39
Den beinhvite farsott	s.41
Doktorgrad Ida M. Hoel	s.42
A & A Quiz	s.43
Antibiotikaretningslinjer UVI	s.44
Kasuistikken	s.45
Veiledning for forfatter 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:**

**Antibiotikaresistens: Temanummer**

*Illustrasjon: Shutterstock*

# **pest-RESISTENS**

## **resistens-POSTEN**



Ill: Frank Santoriello, Colorado, USA

Det er ikke urimelig å anta at bakteriene gjort kampropet fra den franske opposisjonen til sitt eget. Den bakterielle motstandsbevegelsen har i hvert fall fått bygge seg opp over lang tid, og har tatt steget fra okkult geriljagruppe til et åpenbart samfunnsproblem. Mikrobene har tilsynelatende vært særdeles aktive på Tinder, og deler resistensgener med en promiskuitet som ville fått innbyggerne i Sodoma til å rødme. I elvene i India er det perfekte kultiveringsforhold med 32 varmegrader og konstante subMIC-konsentrasjoner av de fleste sisteskanse-antibiotika. De første rapportene om antibiotikaresistens-problemer publiseres fem minutter etter legemiddelfirmaets lanseringsfest.

Det er åpenbart at vår nåværende kurs ikke er bærekraftig, og at nye antibakterielle midler alene ikke vil redde situasjonen. I den nypublisererte Hurdalsplattformen har regjeringen gledelig forpliktet seg til å «Utvikle ny strategi for bekjempelse av antibiotikaresistens». Initiativet er sårt tiltrengt, og må sannsynligvis ha en mangefasettert tiltakspakke.

Først og fremst er det viktig å innse at antibiotikaresistens ikke er et løserevet fenomen på norske indremedisinske avdelinger. ONE-Health perspektivet er i vinden, og forkynner betydningen av en helhetlig tilnærming til resistomet blant mennesker, dyr og miljø. Like nødvendig er det å forstå at resistensproblemet ikke har sitt episenter i Lesja, og at man bør motvirke utviklingen i et globalt perspektiv.

Smittevern og antibiotikapolitikk er sannsynligvis blant hovedingrediensene i den framtidige løsningen. At det virker er det liten tvil om. Storbritannia reduserte sin forekomst av meticillin-resistens blant *S. aureus* fra 44 % i 2005 til 6 % i 2019 med bruk av overnevnte virkemidler.

Det blir dog sannsynligvis også høyst nødvendig å tenke utenfor boksen. Kan vi stenge bakterienes sosiale medier for eksempel? Både CRISPR-cas og bakteriofag-mediert blokkering av bakterielt samkvem er rapportert, og er spennende områder for innovativ anti-resistens behandling. Biofilm-hemmere, antivirulens-midler og antibiotikaresistens-vaksiner er også nevnt som potensielle fremtidige virkemidler.

Uansett er det i hvert fall positivt at regjeringen maner til nytenking rundt antibiotikaresistens i sitt politiske manifest. Så gjenstår det selvfølgelig å se om det avler tenking utenfor boksen, eller om det hele ebber ut i den vanlige politikerfavoritten: Tenking rundt grøten.

– Oddvar Oppegaard

## Lederens hjørne

Kjære kollegaer,

det vellykkede "Vårsmøtet" på Voss var et av høstens faglige høydepunkter. Det føltes godt å være hjemme blant engasjerte og gode kollegaer fra hele landet. På årsmøtet fikk jeg også gleden av å ta over stafettpinnen som NFIMs styreleder. Takk til Olav L. for 4 stødige år ved NFIM roret! Takk også til Gry Kloumann Bekken som går ut av styret etter 4 år. Det er mange som gjør en stor innsats i NFIM. Lurer du på hvor mye jobb som legges ned av våre medlemmer? Les Årsrapporten i denne utgaven av *pest-POSTEN*, og ikke minst Årsberetningen i forrige nummer - da får du raskt et overblikk over alle våre viktigste aktiviteter.

Ikke overraskende, pandemien er definitivt ikke over. Vi må som fagmiljø innfinne oss med en "ny normal" de nærmeste årene. Som fagmiljø tar vi mye av trykket i en pandemi, men vi må gi tydelig beskjed til våre ledere at videre pandemiltak er et felles ansvar. Det er ikke kun noen få faggrupper som må ta belastningen av en vedvarende pandemi med x- antall bølger og faser.

Som fagmiljø er vi i frontlinjen når det gjelder fagmedisinske vurderinger. Imidlertid er det vanskeligere å definere vår rolle når det gjelder de fagpolitiske og samfunnspolitiske vurderingene i løpet av pandemien. Antall vaksinedoser er ikke kun et fagmedisinsk spørsmål, men et politisk, økonomisk og ikke minst, et etisk-solidarisk spørsmål. Utrullingen av den 3. vaksinedosen kom raskere enn forventet i Norge. Det er delte meninger i NFIM hvorvidt alle friske over 18 år i Norge skal prioriteres til 3. dose. På Voss støttet imidlertid årsmøtet et krav fra Leger Uten Grenser om at Norge må forplikte seg til omfordeling av vaksinedoser. Vedtaket bar preg av et kompromiss om et vanskelig tema. Diskusjonen er viktig, og vanskelig. Er det uproblematisk at vi som fagpersoner med ansvar for pasienter i Norge svekker våre pasienters muligheter for en 3. vaksinedose? Er det grenser for vår internasjonale solidaritet? Er det uproblematisk å midlertidig



opphve patentrettigheter? Vi fikk kun skrappt i overflaten på disse store spørsmålene på Voss. Vi må som forening følge opp denne diskusjonen videre.

I tiden fremover må vi oppprioritere det vi har nedprioritert i løpet av pandemien. Arbeidet med nye nasjonale retningslinjer for antibiotika er inne i en slutfase takket være solid innsats fra mange i NFIM, ikke minst årets æresprisvinner Per Espen Akselsen. Vi må videre ha et forsterket fokus på antibiotikastyring og tiltak for å forebygge resistensutvikling. Det settes av for lite ressurser til dette i de ulike helseregionene.

Spesialiststrukturen er som kjent endret, men mange sykehus har kommet sent i gang med omlegging. Dette haster og krever tett oppfølging fremover. NFIMs flaggskip med ekspert- og veiledergrupper innen HIV, hepatitt B og C, og Covid-19 fortsetter arbeidet med å sikre oppdatert kunnskap og anbefalinger til stor glede og nytte for mange i og utenfor foreningen.

Det nærmer seg jul, og da er det fristende å låne en sluttreplikk fra Leo Ajkic i NRKs program (anbefales!) om RUS: - "take care" – eller bare "ta vare"!

På vegne av NFIM styret (Hedda, Kristin, Håkon, Olav D, Olav L, Torleif, Hanna, Kristian)

– Kristian Tonby

# **Antibiotikaproduksjon i Norge?**

**Av Ida Tveter**

***På oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet gjennomfører Helsedirektoratet en mulighetsstudie for antibiotikaproduksjon i Norge. pest-POSTEN fikk møte prosjektleder Arne-Petter Sanne og rådgiver Bendik Kvingan i Helsedirektoratet for en prat.***

Sanne er helseøkonom og kom til Direktoratet like før jul i fjor for å lede prosjektet som satt i gang i januar. Kvingan er farmasøyt og helseøkonomstudent og er hanket inn som rådgiver. For øvrig arbeider seks av Helsedirektoratets egne og ti eksternt tilknyttede med prosjektet.

*- Prosjektets mandat er å se på muligheten for industriell produksjon i Norge, forteller Sanne. I tillegg ser vi på alternativer til produksjon, som for eksempel langsiktige leveranseavtaler – for å sikre forsyning av viktige antibiotika.*

De to utdyper rundt dagens situasjon når det gjelder antibiotika.

*- Antibiotika i Norge i dag er stort sett importert fra utenfor Europa. Antibiotikaproduksjon har vanskelige kår. Profittmarginene er svært små på våre smalspektrede antibiotika hvor patentet har gått ut for lenge siden.*

Få produsenter betyr øket sårbarhet og fare for mangelsituasjoner. I Europa og Norge har man blitt stadig mer oppmerksom på sårbarheten i systemet. Pandemien har gitt økt fokus på selvforsyning.

*- Det oppstår et økende antall legemiddelmangler. Mye av produksjonen er flyttet til Asia. 6% av meldte mangler er antibiotikamangler. Ofte oppgis produksjonsproblemer som årsak til mangelen. Vi mistenker at mangel på virkestoff ofte skjuler seg bak denne overskriften. Det er få produsenter av virkestoff igjen, bare en til to for mange av våre mest brukte antibiotika.*

Smalspektrede penicilliner er særlig viktige for Norge. Det er viktig å sikre tilgang i fremtiden for å opprettholde norsk, lite resistensdrivende behandlingstradisjon. Dersom det oppstår mangel på disse over tid, kan man frykte at det vil medføre en endring i forskrivningspraksis mot mer bredspektrede midler. Resistensproblematikk er en viktig dimensjon når det gjelder innenlands antibiotikaproduksjon.

*- Vi ser først og fremst på muligheten for produksjon av penicilliner. For fenoksymetylpenicillin og benzylpenicillin er det, basert på informasjonen vi har kun en til tre virkestoffprodusenter i verden i dag. Dersom virkestoffet ikke finnes, er det ikke bare å supplere fra ny produsent dersom varen ikke leveres.*

Prosjektet ser på muligheten for innlands produksjon ut fra ulike steg i produksjonskjeden.

*- Det finnes her flere forskjellige muligheter, fra pakking av ferdig produkt til absolutt hele prosessen fra start i gjærkarene. Det ses på ulike modeller fra rene antibiotikaanlegg til flerbruksanlegg. Jo mer kompleks produksjon, jo større blir investeringskostnadene.*

Produksjon fra bunnen er svært kostnadskrevende, Sanne og Kvingan anser det som mer realistisk å starte litt høyere opp i kjeden.

*- Kanskje kan man satse på produksjon fra intermediater. Fra stoffet 6-APA kan alle penicilliner produseres. Det ser ut til at dette stoffet har god tilgjengelighet, kan kjøpes inn i større kvanta og lagres over lengre tid.*

Det er store investeringer som skal til for å starte antibiotikaproduksjon. Mulighetsstudien utreder flere finansieringsformer.

- En del av mandatet er å utrede eierskapsmodeller. Vi ser på flere ulike muligheter både statlig og privat. Først og fremst ser vi for oss et statlig – privat samarbeid. Vi har få eksempler på legemiddelproduksjon i Norge, men Curida på Elverum, har en modell hvor 18% eies av staten, mens 82% er privateid. Det er store investeringer som skal til for å starte produksjonen. Det er vanskelig å se for seg at private vil starte, uten noen form for statlig innsats.

Forskjellige former for samarbeid med land utenfor Norge ser også prosjektet på.

- Norden har nokså like tradisjoner for smalspektret antibiotikabruk. Vi undersøker muligheten for nordisk samarbeid.

Et rent produksjonssamarbeid i Norden synes å være vanskelig å få til, mener de to, men det finnes andre muligheter.

- Det finnes et eget forum for informasjonsdeling på legemiddelområdet under Nordisk råd, WGEMA. Tema der dette halvåret er antibiotika. Man jobber her med å kartlegge forsyning i de ulike landene og ser på ulike modeller for samarbeid, ikke bare produksjon. Felles innkjøp i Norden for eksempel. Det ses også på samarbeid utover i Europa. Egenforsyning av antibiotika ses på som

en brikke i ønsket om Europeisk strategisk autonomi. Pandemien har aktualisert behovet for selvforsyning og mindre avhengighet av import fra Asia inkludert Kina.

Utenfor Europa kan eventuell norskprodusert smalspektret antibiotika spille en viktig rolle for antibiotikabruk også i andre deler av verden. Gruppen har sett på muligheten for eksport av rimelig, trygg og smal antibiotika gjennom FN systemet til lavinntektsland.

Sanne er imidlertid klar på en ting:

- Skal samarbeid land imellom la seg gjøre må det forankres på topp.

Antibiotikaproduksjon i Norge gir mange nye muligheter.

- Blant annet blir miljøvennlig produksjon stadig viktigere. Det å kunne dokumentere hele produksjonskjeden blir et stadig viktigere konkurransefortrinn, i tillegg til pris. Her kan Norge markere seg.

Forbedring av det ferdige antibiotikaproduktet kan en eventuell norsk produksjon også være med på.

Hva fremtiden bringer når det gjelder norsk antibiotikaforsyning blir spennende. pest-POSTEN lurer til slutt på tidsperspektivet.

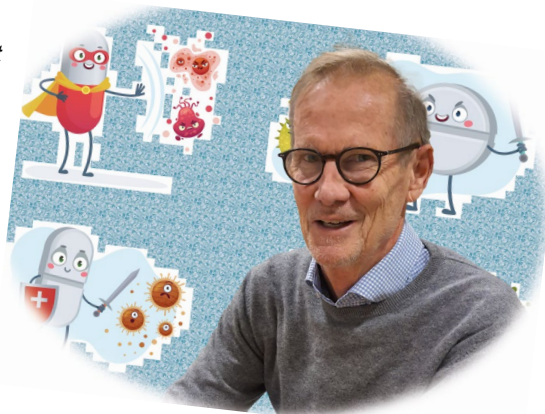
- Rapporten leveres 17. februar. Det er ikke lenge til. Når det gjelder igangsetting av eventuell produksjon, vet jeg ikke sier Sanne. Tre til fem år, kanskje.



Men alt er avhengig av politisk forankring og modige beslutninger. Norge som en viktig aktør i global helse burde kunne bidra til å forsyne mange land og pasienter med smalspektret antibiotika – og med det kunne bidra i kampen mot antibiotika-resistens. WHO klassifiserer antibiotika-resistens som en av vår tids absolutte største globale helsetrusler.

## pest-intervjuet: Dag Berild

*Få har vært mer synlige i arbeidet mot antibiotikaresistens her til lands enn dette nummerets intervjuobjekt, Dag Berild. Den frittalende sunnmøringen har forsket og formidlet kunnskap i en mannsalder. CVen hans er imponerende. Han har skrevet over 100 publikasjoner og veileder fortsatt PhD kandidater. Til sammen har det blitt 6 priser, deriblant Legeforeningens kvalitetspris, NSCMIDs ærespris og Akademikerprisen.*



Vi møter Dag Berild i "infeksjonskjelleren" på Ullevål Sykehus. Han ankommer på el-sykkel rett fra et forlagsmøte. Berild rundet 70 i påsken, men har fremdeles mange jern i ilden. Man må finne på noe nytt, sier han og drar fram en mappe med den fargerike forsiden til det som skal bli en billedbok om antibiotika og resistens.

pest-POSTENS utsendte er litt nervøs for å intervjuet et forbilde i faget, men Berild er et enkelt intervjuobjekt. Vi begynner med begynnelsen:

### Oppvekst langs kysten

- Min far var lege og jeg tilbrakte barndommen i en gammeldags doktorgård med legekontor på Ibestad utenfor Harstad. Om sommeren var min bror og jeg ofte med i sykebesøk i doktorbåten og hørte på skipserskrøner. Det var der jeg lærte kraftig språk.

- Vi er jo fra Ålesund og flyttet tilbake. Jeg er veldig knyttet til byen og familien, forteller Berild.

### Medisin i Kongens by

*Hvordan ble det medisin? undrer pest-POSTEN.*

- Jeg var litt i tvil om jeg skulle bli lege, men i påsken det året jeg tok artium fikk jeg en åpenbaring da jeg var på skitur: "Dag du skal være lege".

*Da måtte det bli slik og studietiden ble tilbragt i*

*Kongens by. De var tre gode venner som begynte på universitetet i København. Berild forteller:*

- Det var beinhardt for det var 80% stryk første året, så vi fikk jobbe. Men det var veldig bra og vi ble godt tatt vare på.

- Jeg kan jo nevne at vår professor i infeksjonsmedisin, Viggo Faber, sa allerede den gang for 45 år siden at antibiotika fortrinnsvis bør brukes ved alvorlige infeksjoner på grunn av fare for resistensutvikling. Vi fikk veldig god undervisning på infeksjon.

*Interessen for infeksjonsmedisin kom likevel lenge før studietiden.*

- Jeg har alltid vært interessert i det. Det er en litt rørende historie, forteller Berild.

- Min far var i konsentrasjonsleir under krigen, men han klarte å flykte og sammen med noen kamerater kom han seg over til amerikansk Røde Kors i Heidelberg. De hadde en hemmelighet som het penicillin. Der fikk han se hvor virksomt det var.

*Berild var likevel nær ved å ende opp som gastroenterolog.*

- Jeg har mange gastrokopier og koloskopier på samvittigheten. Det var vanskelig å komme inn på infeksjon, men det ble plass etter hvert. Det var i begynnelsen av 80 tallet på Hvidovre Sykehus, Danmarks HIV/AIDS sykehus på den tiden.



- Du kunne gå visitt til 10-15 pasienter på en formiddag. De var yngre enn deg og lå med de merkeligste kreftformer og infeksjoner og ventet på å dø. Det var ..., Berild tar en sjelden pause, før han fortsetter: - Man var rimelig mentalt påvirket av det.

*Berilds lange forskerkarriere begynte også i Danmark.*

- Jeg begynte på en doktorgrad i granulocytlaboratoriet i København. Det gikk bra, og den uka vi flyttet tilbake til Norge med fire små barn, fikk vi den nordiske Astrupprisen i medisinsk biokjemi. Vi fant ekspresjon av leukotrien-D4 reseptor på nøytrofile granulocytter.

- I etterkant ble reseptoren sekvensert og den danner grunnlaget for astmamedisinen som heter Singulair (montelukast). Det viser hvor viktig det er med grunnforskning. Vi må fortsette med uavhengig grunnforskning, understreker han.

### Hjem til Norge

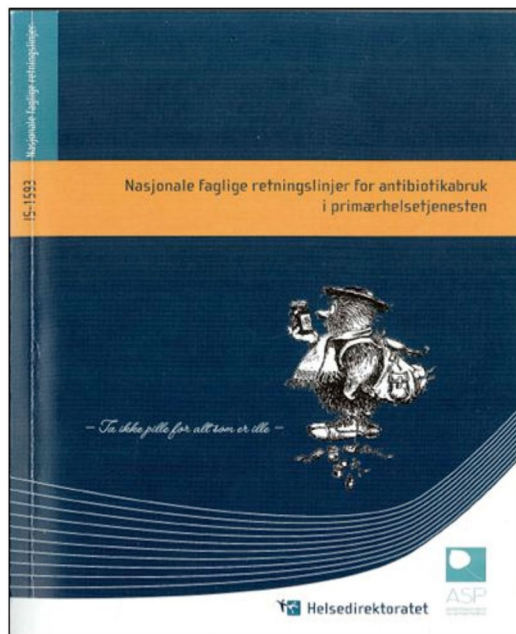
- Vi flyttet tilbake til Norge. Våre foreldre begynte å bli gamle og vi skulle overta en gård, så jeg måtte overlate det videre arbeidet til våre kollegaer i Danmark.

### Turen gikk til Ullevål via Lillehammer

- Jeg ble veldig godt mottatt, men stusset over forskjellige terapitradisjoner for dosering og doseintervaller av penicillin og ampicillin mellom København og Oslo. I København brukte vi en million enheter penicillin x 3-4 ved behandling av alvorlige pneumonier, mens man på Ullevål brukte 3 ganger så høye doser. Jeg hadde jo lært at du ikke dreper flere bakterier med høyere konsentrasjoner av betalaktamer, men heller dosere oftere. Så jeg gravde igjennom gamle eksemplarer av medisinsk kompendium og fant hadde vært en jevn doseinflasjon av penicillin gjennom mange år. Nå bruker vi mer moderate doser.

- Jeg var redaktør for den første nasjonale antibiotikaveilederen for allmennlegene. Da foreslo jeg å dosere penicillin fire ganger daglig, slik jeg hadde lært. Men den ene av professorene i

referansegruppa protesterte og sa blankt nei. ”Da blir jo compliance dårlig og pasientene fullfører ikke kurene ...” og så videre, så jeg måtte gi meg på det. Det var skuffende. Men ved neste revisjon kom Arne Høiby fra Folkehelse inn og støttet meg. Han var eldre og hadde større autoritet. Det er ikke så lett å komme som ung lege, du skal ikke komme her og komme her! Jeg oppfordrer unge leger til å stille spørsmål ved etablerte medisinske ”sannheter”.



### En ”eye opener”

*pest-POSTEN lurte på om det var møtet med en annen forskrivningspraksis som vekket interessen for rasjonell antibiotikabruk, men den kom tidligere.*

- Det som gjorde utslaget var en veldig berømt publikasjon i the Lancet (Price and Sleight, Lancet 1970; 2(7685):1213-5) hvor man på en nevrokirurgisk intensivavdeling, i god tro, hadde gitt ampicillin når pasientene hadde purulent ekspektorat. Det resulterte i seleksjon av Klebsiella. Det endte med 9 tilfeller av Klebsiellameningitt, hvorav flere døde.

De forsøkte å lukke avdelingen, sterilisere avdelingen og de ga megadoser med forskjellige antibiotika, men det hjalp ikke. De sluttet å bruke

ampicillin og Klebsiellaen forsvant. Dette er et eksempel på gode intensjoner som går galt. Så det var en "eye opener", som det heter på godt norsk.

## Aker og doktorgrad

*Mens vi snakker om antibiotikapraksis, flytter historien seg fra Ullevål til Aker. Berild jobbet der i mange år, før han kom tilbake til Ullevål.*

*Berild forteller med hengivenhet om tiden på Aker.*

- Det var Mogens [Jensenius] og meg i mange år. Vi hadde det usedvanlig hyggelig. Vi gikk oppå hverandre hver dag i 7-8 år, men det var aldri et vondt ord mellom oss.

- Så fikk vi en mikrobiolog fra Karolinska instituttet, Signe Holta Ringertz. Hun er smart og full av humor. Hun kommanderte meg til å skrive en doktorgrad. Vi er fortsatt veldig gode venner og ses jevnlig. Etter hvert tilførte Bente (Bergersen) og Jon Birger (Haug) kompetanse og trivsel til avdelingen.

*Berild disputerte i 2004 med avhandlingen "Rational antibiotic use".*

- Jeg må innrømme at jeg i starten følte meg litt alene og frustrert, men plutselig kom det brev fra Scandinavian Society of Antimicrob Chemotherapy (SSAC), nå NSCMID, om at jeg hadde fått den Skandinaviske infeksjonsforeningens ærespris. Det var åpenbart allikevel noen som leste det jeg skrev, og det var en oppmuntring til å gå videre.

- Jeg skrev doktorgrad parallelt med arbeidet som overlege, bortsett fra 2 år da jeg hadde 40% undervisning. Det tilråder jeg ingen å gjøre.

## Det kom flere anerkjennelser...

- To år på rad fikk vår lille gruppe Legeforeningens kvalitetspris.

- Så spurte Helsedirektoratet om jeg ville være redaktør for de nasjonale retningslinjene for antibiotikabruk i allmennpraksis. Jeg hadde skrevet en bok sammen med tre gode venner som het

"Rasjonell antibiotika" (Universitetsforlaget). Da ble jeg kjent med Morten Lindbæk som er sjef for antibiotikasenteret for primærmedisin. Det har vært en sann fornøyelse å henge med hans gruppe. Vi har hatt to felles doktorgradsstipendiater og har støttet hverandre gjennom årene.

- Vi gjorde flere intervensjonsstudier hvor vi viste at vi kunne klare oss med mindre antibiotika og mindre bredspekretret. Et par av artiklene er i Cochrane Databasen.

## Antibiotika på barnesykehus i St. Petersburg og digital "nudging":

- Vi ble invitert av Pasteurinstituttet i St. Petersburg til å gjøre en intervensjonsstudie på Barnesykehus nr. 5 i St. Petersburg. Vi halverte antibiotikabruken uten at det gikk utover kvaliteten av pasientbehandlingen. En del av forskningsspørsmålet var å se om endringen ble varig. Det klare svaret er NEI. Etter to år var de på vei tilbake til gamle uvaner. Det har gitt meg en overbevisning om at hvis man skal endre noe så må det gjøres digitalt. Legene må tvinges digitalt til å følge retningslinjene, og hvis de avviker må de begrunne det i journalen.

## Liv og lære

- Det er en ting som har forundret meg, og det er det store gapet som er mellom best evidence og det folk faktisk gjør, sier Berild.

- For å være ærlig, så følger vi ikke alltid "best



FAR PRIS: Medisinprofessor Dag Berild fra UiO er tildelt Akademi­ker­prisen 2016, for sin forskning på antibiotikaresistens.

Foto: Yngve Vogt, Apollon UiO

**Og Akademi­ker­prisen 2016, ikke å forglemme..**

practice” innad i vår avdeling heller, vi. En studie på penicillinbehandling og behandlingsslengde ved pneumoni som vi gjorde, viste at også vi behandlet med for store doser og for lenge. Det samme fant de i Tromsø. Så selv de beste avdelinger har forbedringspotensial.

Antibiotikabruken er bra i Norge, men det er stor variasjon i forskrivningsmønster for samme pasientpopulasjon, og fortsatt er det et forbedringspotensial.

### **Fremskritt**

*Berild har jobbet for rasjonell antibiotikabruk i snart 30 år. På spørsmål på hva som har vært den viktigste utviklingen i løpet av disse årene, svarer han:*

- Det er jo det at både fagfolk og allmennheten har blitt mer oppmerksom på bivirkninger av antibiotika, fortrinnsvis resistens og at myndighetene endelig har kommet på banen. Etter handlingsplanen som kom nå i 2015, har vi jo redusert den totale bruken av antibiotika med 30% på 8 år. Det viser at når du har et konkret mål og alle arbeider mot det samme målet, klarer vi å forbedre antibiotikabruken.

Og så har vi fått kompetansesenteret for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS) i Bergen. De gjør en veldig god jobb. De skal ha all ære for det de har gjort sammen med antibiotikasenteret for primærmedisin.

- Vi har også fått penger til antibiotikaforskning. Men vi mangler norske, store multisenter kliniske studier. Der er danskene og svenskene bedre enn oss. Vi får håpe at vi klare å gjennomføre en en multisenter sepsis studie når pandemien gir seg

*Hva burde vi gjøre fremover? spør pest-POSTEN.*

- Overskriften for det vi har arbeidet med, har vært å bevare antibiotika som virksomme midler inntil vi eventuelt får nye antibiotika. Det er én måte man kan gjøre det på, og det er å redusere bruken. For det første kan man utsette utviklingen av resistens, men det er også vist, spesielt ved gram negative, at man kan reversere resistensen.

- Vi må forske frem nye antibiotika. Professor Pål

Rongved på farmasi i UIO er godt i gang, og jeg er så heldig og blitt invitert med i gruppen.

### **Hindringer**

*pest-POSTEN er interessert i hva Berild mener er de viktigste hindringene globalt og lokalt for å få bukt med ”den stille pandemien”-antibiotikaresistens.*

- Globalt er det en katastrofe at halvdelen at verdens antibiotikabruk er på dyr. Men antibiotikaresistens er først og fremst et politisk spørsmål fordi antibiotika er en del av vår infrastruktur på linje med motorveier og skoler. Vi er avhengige av det. Videre er det et fattigdomsproblem.

- Vikantenke globalt og handle lokalt. Skandinavia er et forbilde for andre land. Svenskene har vært gode med sine kliniske studier, blant annet kort behandling av streptokokktonsillitt. Morten Lindbæk og jeg drøftet å gjøre en slik studie for 20 år siden, men hadde ikke midler eller tid til å gjøre den.

### **Politikk**

*Dag Berild har snakket i politiske fora mange ganger:*

- Jeg vært i Stortinget, og snakket både i det Danske Folketinget og i Europaparlamentet i Brussel. Det er politisk oppmerksomhet rundt resistens nå, men det er en langsom pandemi, og den får derfor ikke den samme oppmerksomheten som Covid-19. Verdensbanken sier at resistens også vil føre til en kontinuerlig finanskrisersom det fortsetter sånn som nå.

*Han er klar på hva våre hjemlige politikere bør gjøre:*

- Jeg mener jeg at politikerne burde øremerke midler til klinisk antibiotikaforskning. Vi trenger en resistensmilliard. De store farmasøytiske firmaene bruker jo glatt en milliard dollar på forskning på kolesterol mens farmasøytisk industri har abdisert på antibiotikafronten. Den berømte O’Neill rapporten konkluderer med at hvis vi agerer globalt nå vil det være meget kostnadseffektivt.

## Formidling

*Dag Berild er for mange nordmenn synonymt med antibiotikaresistens.*

- Jeg har aldri selv tatt kontakt med pressen. Jeg har forsøkt å være pedagogisk hver gang jeg har fått anledning til å snakke om antibiotikaresistens.

*Utdanning av nye kolleger har vært en glede for Berild.*

- Jeg liker å undervise. Vi har en viss påvirkningskraft når vi underviser. En av våre studenter har til og med skrevet en bok om antibiotika ("Vidunderkuren", Sophie Berg red. ann).

*Han understreker at det er viktig at alle yrkesgrupper er med på laget i arbeidet mot antibiotikaresistens fremover.*

- Jeg har vært med på å etablere et studium på OsloMet som en del av masterstudium for bioingeniører, farmasøyter og biomedisinere. Vi håper også at intensivsykepleiere kan komme med. Vi kjører et 2 måneders kurs en gang i året.

*Også på mer moderne plattformer gjør vår mann seg gjeldende. Etter et raskt Google-søk, dukker opp en TED talk med tittelen: "Fuck with nature and nature fucks you back". Friskt språk...*



- Jeg tenkte jeg skulle lage ny TED-talk nå. Kanskje tittelen skulle være "Don't finish the antibiotic course" he, he.

## Pensjonisttilværelsen

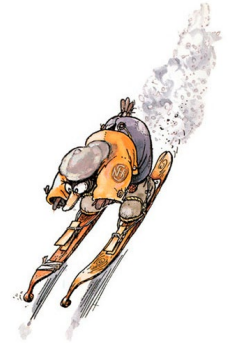
*Selv om Berild har passert 70 og har pensjonert seg som kliniker, har han ikke lagt yrkeslivet helt på hylla. Da vi skulle møtes måtte vi manøvrere rundt studentundervisning, møte med forlag og foredrag om antibiotikaresistens for pensjonister.*

- Jeg jobber deltid på OsloMet, og er involvert i fire PhD kandidater. Sammen med min kone forvalter jeg familiens gård og skogeiendom på Elverum. Der blir det mye elgjakt.

Desuten er hele familien skigal.

*Så kommer han tilbake til den fargerike forsiden som ligger foran ham, (ikke å forveksle med bildet til høyre; red. ann).*

- Boken kommer i løpet av vinteren. En bok med tegneserier om antibiotika og antibiotikaresistens.



## Et godt yrkesliv

-Ja, jeg har hatt et godt yrkesliv. Med hyggelige og flinke kollegaer. Det har ikke vært spisse albuer eller baksnakking, snarere tvert imot.

På avdelingen har man hjulpet og støttet hverandre og så er det jo den herlige humoren som er da.

*Så du ville ha valgt det samme om igjen?*

-Absolutt, ingen tvil.

- Ida Tveter

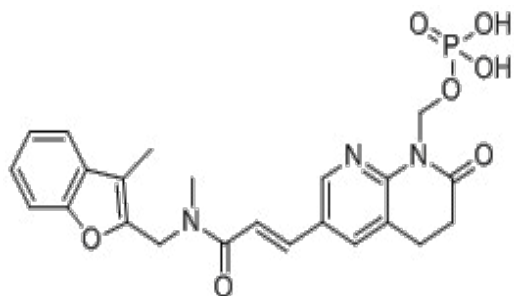
## Nye antibiotika

# In the pipeline - Afabycin

Av Oddvar Oppegard

*Da de naturlige antibiotika-ressursene i jordsmonnsbakterier syntes uttømt, besluttet man på 90-tallet å skifte til en mer høyteknologisk plattform for utvikling av nye antibakterielle midler: Omfattende genetisk kartlegging av potensielle bakterielle målgener koblet med målrettet testing av tusenvis av kjemiske substanser. Et par tiår senere har suksesshistoriene fortsatt uteblitt. Men adventstiden nærmer seg kanskje slutten...?*

Designerdrogen Afabycin er i hvert fall et av de mer forfriskende innslagene i den relativt tørrlagte antibiotika-pipelinen. Ikke bare representerer det en helt ny antibiotika-klasse (fab-hemmere), men den har også et nytt angrepspunkt i det bakterielle cellemaskineriet. Afabycin hemmer fettsyresyntesen gjennom inaktivering av enoyl-acyl carrier enzymet fabI, og medfører nedsatt evne til vedlikehold av cellemembranen, manglende celledeling og celledød. Det er ikke påvist eller forventet kryssresistens mot noen andre markedsførte antibakterielle midler.



Den virkelige rosinen i pølsen, sett med norske øyne, er imidlertid at det er et av de mest smalspektrede antibakterielle midlene til dags dato. De aller fleste bakterielle species benytter andre enzymer i fettsyresyntesen enn fabI, noe som gjør Afabycin til et tilnærmet rent stafylokokk-middel. Miljøavtrykket vil således potensielt være beskjedent. Påvirkning av tarmflora i mus ved 10 dagers Afabycin-behandling ble nylig sammenliknet med clindamycin, moxifloxacin,

linezolid eller amoxicillin-behandlede mus (Yao et al. 2016). Microbiomet i Afabycin-behandlede mus var signifikant mindre påvirket enn øvrige antibakterielle midler, og ikke signifikant forskjellig fra placebo to dager etter seponering av antibiotika.

Til gjengjeld har Afabycin tilsynelatende god in vitro effekt på *S. aureus*. I en studie med 471 *S. aureus* isolater var MIC<sub>90</sub> 0.008 ug/ml (range 0.002 – 0.12), og blant 163 MRSA isolater var MIC<sub>90</sub> 0.008 (range 0.002 – 0.016) (Flamm et al. 2015). Kliniske studier er imidlertid foreløpig sparsomme. I en fersk randomisert dobbeltblindet fase 2 studie med 284 tilfeller av akutte hud- og bløtdelsinfeksjoner med stafylokokk-etiologi utviste Afabycin iv/po non-inferiority sammenliknet med sekvensielt vancomycin iv/linezolid po (90.1% vs 91.1% early response) (Wittke et al. 2020). Halvparten av *S. aureus*-isolatene var methicillin-resistente i begge studiearmene. Vanligste rapporterte bivirkninger var hodepine (9%) og kvalme (6%).

Gitt at forekomsten av MRSA er svært lav i Norge, vil dog Afabycin neppe tilkjempe seg noen naturlig plass i behandlingen av hud- og bløtdelsinfeksjoner. Kanskje kan den være mer egnet i bein- og leddinfeksjoner? Tilsynelatende god følsomhet er også rapportert ved testing av 103 koagulase-negative stafylokokker, MIC<sub>90</sub> 0.12 (range 0.004 – 0.5) (Flamm et al. 2015). Adekvate konsentrasjoner av Afabycin er dokumentert i beinvev, og det er funnet effekt på

intracellulære *S. aureus* i osteoblaster (Menetrey et al. 2019). Dyremodeller med osteomyelitt har vært lovende, og i små cage-mouse studier ble det rapportert likeverdig biofilm-eradikasjon ved regimene Rifampicin + daptomycin og Afabacin + Daptomycin. Mer håndfaste data er sannsynligvis like rundt hjørnet; en fase 2 studie med bein- og leddinfeksjoner pågår i USA og Ukraina.

Som vanlig er det enkelte potensielle skjær i sjøen. Helgenomanalyse av Afabacin-resistente *S. aureus* har vist at enkeltmutasjoner i det aktive setet på fabI kan være tilstrekkelig for resistensutvikling. Mutasjonsfrekvensen ser heldigvis ut til å være relativt lav, og omtrent på nivå med linezolid (Kaplan et al. 2012).

Afabacin er fortsatt i fase 2, og veien til målstreken er fortsatt lang. Afabacin vil potensielt bli et målrettet alternativ til behandling av stafylokokk-infeksjoner lokalisert til hud/bløtdel og bein/ledd, i tilfeller der oxaxillin ikke kan benyttes. Gitt det smale spekteret vil den ikke ha noen plass i empirisk behandling, men den kan bli en sterk konkurrent til vancomycin og linezolid ved påvist MRSA/MRSE. Fordelaktig bivirkningsprofil,

minimal økologisk skygge samt intravenøst og peroralt formular er elementer som kan tale i Afabacins favør. I lys av 25 års produktutvikling er det dog en viss fare for at middelet prises ut av konkurransen allerede ved lansering.

**Referanser:**

Yao et al. 2016. A Pathogen-Selective Antibiotic Minimizes Disturbance to the Microbiome. AAC.

Flamm et al. 2015. Activity of Debio1452, a FabI Inhibitor with Potent Activity against *Staphylococcus aureus* and Coagulase-Negative *Staphylococcus* spp., Including Multidrug-Resistant Strains. AAC.

Wittke et al. 2020. Afabacin, a First-in-Class Antistaphylococcal Antibiotic, in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Clinical Noninferiority to Vancomycin/Linezolid. AAC.

Menetrey et al. 2019. Bone and Joint Tissue Penetration of the *Staphylococcus*-Selective Antibiotic Afabacin in Patients Undergoing Elective Hip Replacement Surgery. AAC.

Kaplan et al. 2012. Mode of Action, In Vitro Activity, and In Vivo Efficacy of AFN-1252, a Selective Antistaphylococcal FabI Inhibitor. AAC.

**FAKTA Afabacin (Debiopharm)**

Antibiotikaklasse: Fab-hemmer

Mikrobielt spekter: Stafylokokker

Utviklingsfase: Fase 2

Farmakokinetikk: Biotilgjengelighet ca.80 %.

Halveringstid 7 timer. Renal og hepatisk ekskresjon.

Farmakodynamikk: Bakteriostatisk.

Effektparameter AUC/MIC.

**Afabacin in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (Phase 2 Trial)**

STAPHYLOCOCCAL INFECTIONS: WHAT IS THE EFFICACY OF AFBACIN, A NOVEL ANTIBIOTIC DESIGNED TO TARGET STAPHYLOCOCCUS?

Afabacin n=91 high dose n=92 low-dose

330 patients with acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI)

Vancomycin/Linezolid n=101

**Primary outcome:** size change in primary ABSSSI lesion at 48 to 72 hours

Group	Percentage
LD Afabacin	94.6%
HD Afabacin	90.1%
Vanc/Linezolid	91.1%

**Both low-dose and high-dose afabacin met non-inferiority criteria\*\***

Low-dose difference -3.5%  
High-dose: difference 1.0%

All patients in afabacin groups who had polymicrobial infections were responders for primary outcome

**ADVERSE EFFECTS**

Group	Percentage
Vanc/Linezolid	10.3%
HD Afabacin	17.8%
LD Afabacin	9.1%

**Afabacin was efficacious and well-tolerated in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections due to staphylococci**

\*Acute bacterial skin and skin structure infections \*\*95% CI -10.8 to 3.9% for LD, -7.3 to 9.2% for HD Wittke et al. American Society for Microbiology, August 3, 2020. © 2 Minute Medicine, Inc. www.2minutemedicine.com

Kilde: <https://twitter.com/2minmed/status/1296044004367196161>

## Medisinsk historie...

# Antibiotika-innovasjon

Av Oddvar Oppegaard

*I regjeringens nye Hurdals-plattform framkommer det visjoner om nye strategier for å bekjempe antibiotikaresistens. Men hva er den beste strategien for å utvikle nye strategier? Skal man tenke innenfor eller utenfor boksen? Skal nye stier simpelthen identifiseres eller skal de trækkes opp i villnis?*

Her er det kanskje mulig å finne lærdom og inspirasjon fra fortiden. Spesielt er historien om antibakteriell behandling av syfilis spekket med Nobelpris-vinnende oppdagelser, til dels med helt ulike metodologiske tilnærminger til innovasjon.

Kronologisk ener i denne sagaen er Paul Ehrlich og hans søken etter "the magic bullet", en substans med større toksisk effekt på bakterier enn humane celler. Han iverksatte et omfattende eksperimentelt laboratoriarbeid, og testsubstans nr. 606 hadde endelig de ønskede karakteristika. Det arsenikkbaserte sluttproduktet Salversan var ikke helt bivirkningsfritt, men ble likevel en samtidssuksess i behandlingen av *Treponema pallidum*. Dette må selvfølgelig sees i lys av at det etablerte førstelinjemedikamentet mot syfilis, kvikksølv, hadde omtrent likeverdig fatalitet hos mikrobe og vert. Ideen om å behandle syfilis med kjemoterapeutika var for så vidt ikke ny, men gjennom nitid og metodisk arbeid forbedret Ehrlich et sporvalg som allerede var staket ut.

Men kanskje kan man finne vel så mye inspirasjon fra en av pionerne innenfor, eller snarere utenfor, bokstenking. Julius Wagner-Jauregg mottok i 1927 Nobelpris for utvikling av malariasmitte som behandlingsalternativ ved nevrosyfilis. Det forelå allerede indikasjoner i samtiden på at *Treponema pallidum* var en relativt temperatursensitiv mikrobe, og at den kunne elimineres høy og langvarig feber. Wagner-Jauregg visste at Malaria var en garantist for nettopp utvikling av høy og langvarig feber, og lot vondt fordrive vondt. Tankegangen er imponerende innovativ,

med det er ikke utenkelig at regional etisk komite vil ha en anmerkning eller to til kliniske studier modellert ad modum Wagner-Jauregg. Kanskje er dette dog en mulighet for å etterprøve om man faktisk må velge mellom pest eller kolera...

Paradoksalt nok er det hverken eminent innenfor eller utenfor-bokstenking som har ført til noen av de mest banebrytende nye veivalgene innen infeksjonsmedisin, men kanskje snarere ekstremt dårlig retningssans. Flemings oppdagelse av penicillin og den påfølgende antimikrobielle revolusjon må vel kunne karakteriseres som et slumpetreff som følge av klønete laboratoriarbeid. Like fullt ble penicillin raskt "the drug of choice" innen syfilisbehandling, og er fortsatt førstelinjemedikasjon den dag i dag.

Så kan vi trekke noen lærdommer av historien?

Er antibiotika-innovasjon som Monthy Pyhtons spanske inkvisisjon; oppstår uventet og vanskelig å planlegge for? Det er i hvert fall åpenbart at det er mange potensielle veier til målet, og man bør ikke legge alle eggene i en kurv. Kanskje burde en antibiotika-nybrottskomite bestå av en like blanding av systematikere á la Ehrlich, utenfor-bokstenkere á la Wagner-Jauregg, og laboratoriekløner á la Fleming?



# **NORM - norsk resistensovervåkning i over 20 år**

## **Et intervju med ”krumtapp” Gunnar Skov Simonsen**

**Av Ida Tvetter**

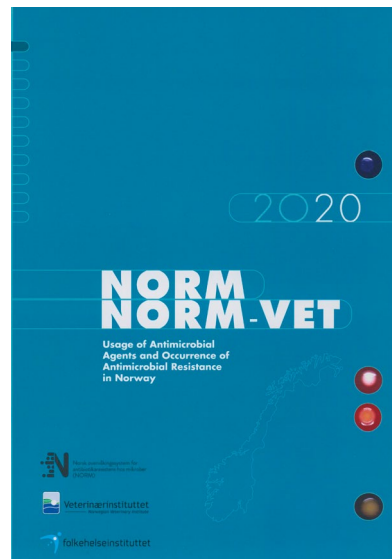
*Da NORM - rapporten ble publisert i år, var det for 21. gang og Gunnar Skov Simonsen har ledet foretaket like lenge. pest-POSTEN syntes et overstått 20 års jubileum var en god anledning til å lære mer om NORM og det viktige nasjonale overvåkningsarbeidet som gjøres med utgangspunkt fra UNN. Vi fikk snakke med Simonsen på telefon fra Tromsø.*

*pest-POSTEN (PP): Kan du fortelle om bakgrunnen for etableringen av NORM (Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober)?*

Gunnar Skov Simonsen (GSS): - Man har alltid hatt en forestilling i Norge om at her var lite resistens, men man hadde ikke gode data utover enkeltstudier. Så kom MRSA for fullt på 80-tallet. Resistens kom på agendaen. Dette avfødte Københavnmeldingen i -98 (Rapport fra EU konferansen «The Microbial Threat» red. anm.) I etterkant møttes flere av de toneangivende norske mikrobiologer på den tiden, og nedfelte noen prinsipper for norsk resistensovervåkning som skulle danne grunnlaget for NORM. I 2000 kom den første handlingsplanen mot resistens i Norge og her var etablering av NORM et av tiltakene som ble foreslått.



*Foto: Rune Stoltz Bertinussen, Krysspress*



- Man må huske på at på den tida var resistensbestemmelse ved norske mikrobiologiske laboratorier nær sagt et kaos. Det var mange ulike metoder og brytningspunkter i bruk. Dersom man skulle ha samlet kliniske data fra hele landet, ville de ha vært vanskelige å sammenligne. Et isolat som var klassifisert som følsomt ved ett laboratorium, kunne godt være resistent ved et annet. Derfor gikk man ved etableringen av NORM ikke inn for bruk av rutinedata, men etablerte et system med protokoller som definerte hvordan ting skulle gjøres.

I årene som har fulgt har NORM, i godt samarbeid med AFA (Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og resistensbestemmelse), gjort veldig mye for å standardisere resistensbestemmelsen. NORM har levert data



inn mot EUCAST, slik at man kunne drive mer enhetlig resistensbestemmelse samtidig som vi har tatt metodene tilbake til de norske fagmiljøene, slik at rutinediagnostikken skulle bli mer standardisert.

- Når vi lager overvåkningsoppleggene våre, tar vi også vare på alle bakterieisolatene. Vi har nå bygd oss opp et nokså unikt arkiv som går over 20 år tilbake i tid. Dette er veldig spesielt, også i internasjonal sammenheng. Da kan man se på ting som ikke vil komme fram hvis man bare samler rutinedata. For eksempel publiserte Jukka Coranders (UiO red. anm) gruppe i sommer en analyse i av alle *E. coli* i norske blodkulturer over de siste 20 årene hvor data og isolater fra NORM ble brukt.

*PP: Hvorfor ble NORM lagt til UNN og Tromsø?*

GSS: - Folkehelsa så nok for seg at de skulle ha ansvaret, men historisk sett har sykehuslaboratoriene jobbet mest med resistensbestemmelse i Norge. Så kom Tromsømiljøet på banen med et slags nettverksprinsipp, slik vi ser NORM i dag.

*PP: Hvordan kom du inn i NORM?*

GSS: - Jeg var på laboratoriet her ved UNN fra 1996. Min doktorgrad er innenfor antibiotikaresistens i landbruket, i grenseland mellom veterinær- og humanmedisin. De som styrte laboratoriet da NORM ble etablert, tenkte at dette var noe jeg kunne drive med.

*PP: Hva er rollen til FHI i forhold til NORM i dag?*

GSS: - Jeg vil si at vi har et veldig godt samarbeid i dag. Jeg har stor respekt for deres fagmiljøer, samtidig som de sitter litt lenger fra den kliniske mikrobiologien. Vi har hatt en veldig avklart rollefordeling ved at FHI har hatt det overordnede ansvaret for nasjonale helseregistre, inkludert NORM, mens UNN er databehandler og står for det praktiske.

*PP: Under pandemien har det blitt etablert en MSIS laboratoriedatabase, pest-POSTEN lurer på om dette vil påvirke NORM på noen måte?*

GSS: - MSIS databasen vil gi et stort datavolum,

men prisen å betale er at man mister kontroll over kvaliteten på dataene. For eksempel vil man som regel teste de mest avanserte antibiotikaene først og fremst på isolater hvor det allerede foreligger resistens mot andre midler, og slik sett innføre en åpenbar bias. Den nye databasen tar bare inn de resultatene som blir rapportert, så man vil få en klar seleksjon.

I tillegg er den alvorlige resistensen i Norge relativt sjelden, dermed vil ofte feilmarginen være større enn de reelle funnene. På de viktigste resistensfenotypene, vil systematiske uttrekk måtte kombineres med meldeplikten, altså rapporteringen av enkeltkasus som vi har på f.eks. MRSA, hvis ikke vil de bare forsvinne i mengden.



God resistensovervåkning betyr at man må se på ting fra flere ulike vinkler for å få en best mulig forståelse av situasjonen.

*PP: Hvor mange er involvert i NORM-rapporten?*

GSS: - Husk at rapporten dekker forbruk og resistens hos dyr og mennesker (NORM-VET). Vi kom veldig fort i gang med å skrive rapporten sammen. Vi har fått til mye bra ved å se sammenhenger her. Dersom man tar med alle involverte, blir det rundt 75 navn som krediteres.

*PP: Hvem finansierer NORM?*

GSS: - Pengene går fra HOD til Helse Nord og derfra videre til UNN, som vi jo er en del av.

Deltakelse i NORM er frivillig. Dette har departementet undret seg over. Vi i NORM systemet tror vi får bedre kvalitet i data dersom

folk har lyst til å være med. Det har vært en enorm dugnadsånd og alle norske laboratorier er med. Vi oppfordrer til å bruke data fra NORM til egen kvalitetssikring. Deltakelse NORM blir dermed en kvalitetskontroll. Deltakerne får også en viss økonomisk kompensasjon. Vi har også dessuten noen penger til såkalte såkornmidler for forskning.

*PP: Er det stor søknad til såkornsmidlene?*

GSS: Gjerne et sted mellom 10 og 20 søknader hvert år og rundt 6-8 får penger. Vi bruker rundt 500000 i året på dette, som vi tenker er vel anvendte penger. Fagrådet, representantene for deltakere og brukere av systemet, står for prioriteringsrekkefølgen.

Vi legger vekt på en blanding av kvalitet og relevans, men vi har nok et spesielt godt øye til gode prosjekter fra mindre fagmiljøer.

*PP: Siden etableringen, har NORM bygget seg opp en imponerende database. Hvilken betydning har data innsamlet gjennom NORM hatt for forskning på antimikrobiell resistens, under pest-POSTEN.*

GSS: - Det var faktisk vi som fikk inn at et av formålene med NORM er å fremme, drive og legge til rette for forskning. Forskningen sorterer i tre akser: Det ene er det vi som sitter sentralt i NORM driver med. Vi er også veldig aktive deltakere i europeisk og global overvåking via EARS-Net (EUROPA) og GLAS (WHO). Så har vi en del prosjekter som drives ut fra data- eller stammematerialet i NORM. Denne databasen og stammesamlingen blir mer og mer verdt. Jeg har pekt på miljøet i Oslo allerede, videre kan jeg også peke på miljøet rundt Klebsiella-forskningen i Stavanger (se også side 22, red. anm.). Til slutt er det de prosjektene som vi gir økonomisk støtte til.

Å forske opp mot kliniske grenseflater på resistens er for øvrig litt vanskelig i et land med så lite resistens som vi har. Det er jo gjerne de med de største problemene som får det beste publikasjonen...

*PP: Hva tror du statistikken deres over forbruk og resistens har betydd for antibiotikastyring i Norge?*

GSS: - I de første årene av NORMs liv, var vi de eneste som hadde et klart mandat i forhold til resistens. Dable vi involvert i mye. Nå er det jo flere aktører, f.eks. KAS (Nasjonalt kompetansesenter for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten) og ASP (Antibiotikasenteret for primærmedisin).

NORM bidrar særlig på to fronter: For det første er norsk antibiotikapolitikk nokså konservativ, da trenger man god evidens for at norske mikrober er følsomme. Det andre området er publiseringen. Det at det en gang i året kommer en rapport som sammenfatter resistens, har vært nyttig i arbeidet med å få ned antibiotikaforbruket. Jeg gleder meg hver gang jeg ser noen benytte tabeller og figurer fra NORM- rapporten. Da har vi nådd et mål.

*PP: Det har jo kommet et NORM- atlas. Hva var tanken bak det?*

GSS: - Visjonen har vært at de som har bruk for visualisering av data skal kunne lage figurer og tabeller ut fra eget ønske, slik at man skal kunne formidle det man vil ha frem. Vi har hatt noen tekniske problemer med driften i det siste, men håper at dette snart skal løse seg.

*PP: Vil du si noe om samarbeid med andre instanser som har med antibiotikaresistens i Helsenorge å gjøre?*

GSS: - Vi har vært innom KAS, ASP og FHI. I tillegg har vi jo KRES i Tromsø. De jobber helt i kunnskapsfronten på de nye og til dels veldig multiresistente mikrobene. Så er AFA veldig viktig. Det er jo her vi får definert brytningspunktene. AFA og NordicAST har videreført mye av det arbeidet vi jobber med når det gjelder kvalitetssikring i laboratoriene.

*PP: Hva med internasjonalt samarbeid?*

GSS: - Ansvaret for deltakelse i internasjonal resistensovervåking ble overført til NORM rundt 2005. Norges deltakelse i disse fora er bra både i omfang og kvalitet. Der er ikke så mange land som har en så stor andel av sine laboratorier inne i overvåkingen. Mange ligger rundt 20-25 prosent, men i Norge er alle med. Samarbeidsmodellen som vi har utviklet rundt NORM i Norge er ganske sammenfallende med måten man jobber på i EU systemene. Kulturen

# 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  $\geq 2$  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](mailto:contact@zambongroup.com)

**Zambon**

## 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  $\geq 2$  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

med samarbeid på tvers av mikrobiologi og epidemiologi har vært suksessrik i europeisk sammenheng.

- Det er to ting som skiller oss fra mange andre land: De fleste andre overvåker kun blodkulturisolater. Noen andre land har også data for ikke-systemiske isolater, men slik som EARS-Net (europeisk samarbeid) har kun data fra blodkulturer og spinalvæsker. Vi ser i NORM at resistensmønstre hos f.eks. *E.coli* i urin og blodkulturer ikke er det samme.

- Det andre er at vi tar vare på isolatene, slik at vi kan jobbe videre med dem i alle sammenhenger. Så vidt meg bekjent er det ingen andre som har det.

*PP: Dere har altså 20 år med innsamlede stammer (!)*

GSS: De er jo ikke samlet i Tromsø, de ligger rundt på laboratoriene, men vi har et system der vi kan finne stammene, hvis noen ønsker å jobbe med dem. Da kan Norge samlet lage prosjekter som få andre land kan sammenligne seg med.

*PP: Hvordan har NORM blitt i dag i forhold til hva du tenkte deg da det startet?*

GSS: - Denne korpsånden som har vært rundt NORM, har vært veldig bra. Jeg mener Norge har fått mye ut av det for en relativt rimelig penge. God dokumentasjon, gode data i forhold til retningslinjer osv. Vi har dessuten bidratt til at kvaliteten i det daglige mikrobiologiske arbeidet er høyere enn hva den var tidligere. Det har også vært gjort en god del god forskning. Norsk mikrobiologi er på et annet nivå nå, enn hva det var for 20 år siden, og Norge er på en annen måte en aktør på disse arenaene enn tidligere. I sum er jeg veldig fornøyd, men det er jo åpenbart ting vi kan jobbe videre med.

- Det er noen endringsprosesser som gjør at vi kan få enda mer ut av dette fagfeltet i Norge. I tillegg til å fortsette det vi har til nå, er det dette med å sammenstille registre og se hva vi kan få ut av det.

*PP: Hva ønsker du for NORM videre?*

GSS: - NORM er ikke en bestemt metode, eller et

opplegg. Det er et register som tar utgangspunkt i at Norge må drive overvåkning av resistens. Det kan man gjøre på mange måter. Det viktigste jeg håper framover er at man skal klare å opprettholde og bevare en faglig entusiasme og engasjement rundt resistensproblematikken. Mye av dette tar jo utgangspunkt i laboratoriarbeid. Mye kan være rutinepreget, og man kan gå litt lei. Det å bevare engasjementet rundt det og dermed også kvaliteten, er noe jeg både håper og tror vi skal klare. Det kommer til mye flinke folk i fagene våre. Jeg opplever at både mikrobiologi, infeksjonsmedisin og smittevern er i vinden og har vært det de siste årene.

*PP: Hva har NORM betydd for deg personlig?*

GSS: Jeg lever livet mitt i et stort sykehus. Jeg liker å delta i oppfølging og behandling, men i hele min karriere har jeg hatt stor glede av det å ha et system som kan bygges og vedlikeholdes ved siden av. Det internasjonale samarbeidet har også vært spennende. Jeg synes at resistensproblematikken er fascinerende fordi det går så dypt inn i hvordan samfunnet og helsetjenesten fungerer. På den ene siden er det veldig nerdete og detaljert, på den andre siden veldig stort og omfattende.

*PP: Hvis vi skal zoome ut, hva tror du er de viktigste tiltakene forhold til resistens som kan og bør gjøres framover?*

GSS: Vi har jo laget en rapport som skal danne grunnlaget for en ny strategi. Det er noe departementet skal lage i løpet av 2022. Jeg tror ikke det kommer noen store nyheter. Godt smittevern og nøktern antibiotikabruk både med tanke på volum og preparatvalg vil nok fortsatt være bærebjelkene. Ute i verden er man opptatt av innovasjon og det å finne nye antibiotika, men dette er nok mer usikkert. Jeg tipper at nyvinninger vil komme mer på diagnostikk enn på terapisisiden. Det er mye på diagnostikkisiden som gjør at vi vil kunne gi mer målrettet behandling.

*Med det frampeket takket pest-POSTEN for intervjuet. Og – lykke til med de neste 20 årene!*

**Innblikk i vår forskning...**

## **Den norske *Klebsiella pneumoniae* studien og KLEB-GAP prosjektet**

**Av Iren Löhr og Arnfinn Sundfjord**

*Klebsiella pneumoniae* er en gramnegativ bakterie som først og fremst er assosiert med sykehusinfeksjoner og -utbrudd hos alvorlig syke og immunsupprimerte pasienter. *K. pneumoniae* har i økende grad utviklet resistens mot mange antibiotikaklasser, inkludert karbapenemer. Karbapenemresistent *K. pneumoniae* er et stort problem med høy sykdomsbyrde i mange europeiske land (1), og et økende problem i Norge (2). I noen deler av verden, spesielt i sørøst Asia, forårsaker hypervirulent *K. pneumoniae* alvorlige samfunnservvede infeksjoner, som metastaserende leverabsesser (3). Gener som koder for antibiotikaresistens og hypervirulens finnes vanligvis hos ulike bakteriekloner, men nyere studier har vist at disse egenskapene kan samlokaliseres på mosaikkplasmider (4). *K. pneumoniae* finnes naturlig både hos mennesker, dyr og i miljøet. Det er i stor grad ukjent om de samme bakteriepopulasjonene som gir alvorlig sykdom hos mennesker også finnes hos dyr og i miljøet, eller om de er adaptert til å leve i sine spesifikke nisjer (økoadaptasjon).

*K. pneumoniae* har en bred populasjonsstruktur og et dynamisk genom. Bakterien er spesielt god til å ta opp mobile genetiske elementer (for eksempel plasmider) fra sine omgivelser, og å dele disse videre med andre bakterier (5).

Den norske *Klebsiella pneumoniae* studien (NOR-KLEB) består av tre delstudier og ledes av UNN, UiT og SUS, og bygger på et tett samarbeid med nesten alle norske medisinske mikrobiologiske laboratorier, NORM og Tromsundersøkelsen (T7). I Kp-NORM har vi helgenomsekvansert ca. 850 resistente og følsomme isolater fra blod og urin fra perioden 2001-2015 (6). I Kp-T7 studien har vi screenet ca. 3000 voksne utenfor sykehus for tarmbærerskap av *K. pneumoniae* (7).

Den norske *K. pneumoniae* bakteriemi studien (NORKAB) er en prospektiv multisenterstudie, hvor vi har inkludert ca. 1200 pasienter med Kp bakteriemi. Alle isolatene har blitt helgenomsekvansert og genomdata kobles til resistens- og kliniske data. Målet er å identifisere mikrobielle og/eller kliniske risikofaktorer for



*NOR-KLEB-NET samlet på Utstein Kloster i 2018*

alvorlig *K. pneumoniae* infeksjon og død. Denne studien forventes publisert våren 2022.

Det norske *Klebsiella pneumoniae* nettverket (NOR-KLEB-NET) ble etablert i 2017. Det er finansiert av forskningsrådet og ledes av SUS i samarbeid med UiT. Dette er et Æn-helse nettverk hvor vi har som målsetning å studere *K. pneumoniae* og antibiotikaresistens på tvers av ulike nisjer, dvs. hos mennesker, dyr og i det marine miljøet. Gjennom dette nettverket har vi etablert et godt samarbeid med Veterinærinstituttet (VI) og Havforskningsinstituttet (HI) med flere. Vi har også knyttet til oss internasjonale samarbeidspartnere med relevant og komplementær kompetanse innen forskning på *K. pneumoniae*, antibiotikaresistens, patogenese, bakteriofager og bioinformatikk.

KLEB-GAP-prosjektet («*Klebsiella pneumoniae* – en sentral aktør i den globale spredningen av antibiotikaresistens og målbakterie for nyskapende diagnostikk, overvåking og alternativ behandling») er utgående fra NOR-KLEB-NET og inkluderer seks nasjonale (HI, SUS, UNN, UiT, VI og industripartner STIM) og fire internasjonale partnere (Karolinska, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Institut Pasteur i Paris, og Queens University Belfast. Prosjektet er finansiert av Trond Mohn stiftelsen (2019-24) og ledes av UiT i samarbeid med SUS. Prosjektet består av fire arbeidspakker:

WP1 “*K. pneumoniae* ecology and AMR in a One Health perspective”: Arbeidspakken inkluderer ca 3500 *K. pneumoniae* genomer fra mennesker, dyr og det marine miljøet, og har som målsetning å fremskaffe ny kunnskap om *K. pneumoniae* og assosiert antibiotikaresistens knyttet til forekomst, populasjonsstruktur og pangenom i et Æn-helse perspektiv. Ved hjelp av modellering vil vi undersøke om spesifikke kloner er adaptert til spesifikke nisjer eller om de beveger seg på kryss av nisjer.

WP2 “Next generation AMR-diagnostics and surveillance”: Målsetningen er å sammenligne tradisjonell dyrkning med qPCR og metagenomikk i påvisning og karakterisering av klonale linjer av *K. pneumoniae* involvert

i AMR-spredning og patogenisitet, inkludert resistomanalyser. Prøvematerialet inkluderer avføringsprøver fra dyr i norsk kjøttproduksjon og longitudinelle avføringsprøver fra voksne deltakere i Tromsundersøkelsen.

WP3 “Geno- and phenotype associations in AMR and virulence prediction”: Målsetningene er 1) å identifisere nye virulensfaktorer hos *K. pneumoniae* ved å kombinere genotypiske og kliniske data med in vitro immunologiske analyser ved hjelp av «genome wide association studies» (GWAS), og 2) å predikere antibiotikaresistens og virulens basert på genotypiske data ved hjelp av kunstig intelligens.

WP4 “Phage therapy against MDR *K. pneumoniae*”: Målsetningen er å isolere og karakterisere strikt lytiske *K. pneumoniae* spesifikke bakteriofager for så å gjøre prekliniske effektstudier av bakteriofager som behandling av kolonisering og infeksjon med multiresistente *K. pneumoniae* i dyremodeller.

### Referanser:

1. Cassini A et al., Lancet Infect Dis, 2018.
2. NORM/NORM-VET 2020: <https://unn.no/fag-og-forskning/norm-norsk-overvakingssystem-for-antibiotikaresistens-hos-mikrober>
3. Shon AS et al., Virulence, 2013.
4. Lam MMC et al, J Antimicrob Chemother, 2019.
5. Wyres KL, Holt KE, Curr Opin Microbiol, 2018.
6. Fostervold A et al., J Antimicrob Chemother, accepted Oct. 2021. (available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.16.452602v1> )
7. Raffelsberger RN et al., Gut Microbes, 2021.



**Innblikk i vår forskning...**

**”LacZymes”: Hvordan kan den tre dimensjonale strukturen til resistens-enzymene hjelpe å forstå beta-laktam resistens?**

**Av Hanna-Kirsti Schrøder Leiros**

**Bakgrunn**

Det er mange grunner til at bakterier er resistente mot penicillin lignede beta-laktam antibiotika, men hovedgrunnen er at bakteriene produserer enzymer kalt beta-laktamaser. Disse enzymene utgjør en stor klasse av beta-laktamaser der noen bruker metallet zink og andre aminosyren serin, for å utføre enzym katalysen.

Bakteriene kan utveksle DNAet til beta-laktamasen(e) og det samme DNAet kan brukes av flere bakterier, noe som tilsammen at gjør spredningen av resistens er relativt enkelt.

I forskningsgruppa **LacZymes** [https://en.uit.no/prosjekter/prosjekt?p\\_document\\_id=467132](https://en.uit.no/prosjekter/prosjekt?p_document_id=467132) har vi jobbet med en serin beta-laktamse som heter OXA-48. Den ble først påvist i *Klebsiella pneumoniae*, men finnes nå i mange gramnegative bakterier.

**Formål**

Formålet med forskningen på det serine enzymet OXA-48, er å forstå hvordan enzym funksjon og resistens profilen endrer seg ved eksponering av ceftazidim, en tredje generasjons cefalosporin med hovedsakelig aktivitet mot grampositive bakterier og Pseudomonas. Her fokuserte vi på protein evolusjon ved lav antibiotika konsentrasjon, og hvordan dette kan drive antibiotika resistens fremover.

**Resultater**

Vi har gjort protein evolusjon

i bakterier med lav konsentrasjon av ceftazidim, sekvensert og funnet 7 mutasjoner i OXA-48, de fleste rundt aktivt sete serinen og i nærliggende looper. Vi laget rent enzym med nye mutasjoner karakterisert de nye resistens profilene til mutantene på bakterie nivå (minimum inhibitory concentration (MIC)), med høyere oppløsning ved dose-respons målinger (IC50) i *Escherichia coli*, biokjemisk (1 mutant og 1 antibiotikum) og på atom nivå med 3D strukturen av mutasjon løst med røntgen krystallografi.

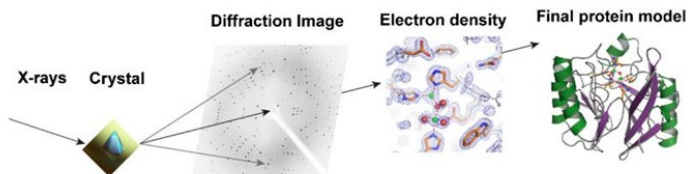
Den atomære 3D strukturen av mutasjon viste nye konformasjoner av looper rundt det aktive setet, en loop med 3 mutasjoner ble helt fleksibel og kunne ikke struktur bestemmes. En av grunnene kan være at ceftazidim er et kjemisk stort molekyl, så økt fleksibilitet og mer optimale konformasjoner av nært liggende aminosyrer, gjør det enklere å binde og enklere å bryte ned

**Research**

When searching for new inhibitors we have successfully screened 500 fragments, which are parts of a future inhibitor, and found hits inhibiting VIM-2 (a MBL) or NDM-1 (a MBL) or OXA-48 (a SBL). These fragments will be grown into bigger molecules with more atoms, aiming for better inhibitor properties. During the inhibitor design, we use the solved crystal structures of our drug targets, since the new inhibitors should fit into these enzymes.

We are a part of The Norwegian Structural Biology Centre (NorStruct), at UIT The Arctic University of Norway.

So far, we have successfully solved for several new metallo- $\beta$ -lactamases crystal structures, including MYO-1, ECV-1, TMB-1, VIM-7, AIM-1, GIM-1 and VIM-26. And also VIM-2 and OXA-48 in complex with fragments.



*Fra hjemmesiden til LacZymes - generelt om forskningen*



ceftazidim. Dose-respons målinger (IC<sub>50</sub>) og den biokjemiske karakteriseringen viste økt ceftazidim resistens for mange mutasjoner.

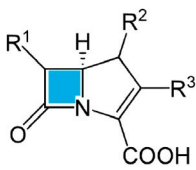
Samtidig viste flere av mutantene økt følsomhet for noen penicilliner og carbapenemer.

## Konklusjon

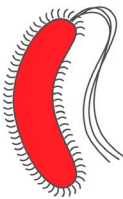
Mutasjonene i enzymet OXA-48 gav marginalt høyere resistens mot ceftazidim på bakterie nivå (MIC), men ved bedre ”oppløsning” viste dose-respons kurvene i *E. coli* økt ceftazidim

”stille pandemien” og selvsagt kommer i skyggen av Corona epidemien, er den viktig for mange pasienter også COVID-19 pasienter. Vi håper våre resultater kan hjelpe til å gi en mest mulig bærekraftig bruk av dagens antibiotika, og andre behandlings regimer med et eller flere antibiotikum.

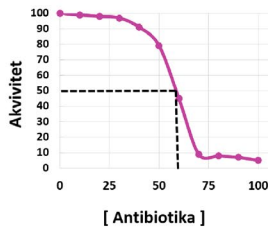
Mange av våre resultater kommet igjennom et langvarig og fruktbart samarbeid mellom kjemi og farmasi på UiT Norges arktiske universitet, og Nasjonal kompetansetjeneste



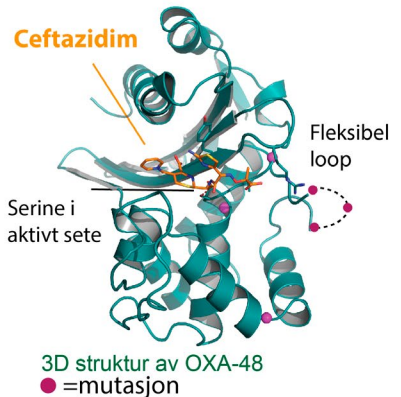
Beta-laktam



MIC i *E. coli*



IC<sub>50</sub> i *E. coli*



3D struktur av OXA-48  
● = mutasjon

**Molekyl strukturen til beta-laktam, *E. coli* bakterien brukt til betemme MIC, dose-respons kurve med høyere oppløsning for IC<sub>50</sub> målinger og 3D strukturen av OXA-48 med aktivt sete serin, bindings setet til ceftazidim, mutasjoner og en flexible loop.**

resistent, men med økt følsomhet for penicillin og carbapenemer. Forsøkene innen protein evolusjon, mikrobiologi, biokjemi og atomære 3D strukturer, har til sammen forklart at mutantene gir høyere resistens mot ceftazidim som brukes mot OXA-48 resistente bakterier. 3D strukturen viser på atom nivå effektene av mutanter, dette også for mulige fremtidige mutasjoner.

Selv om antibiotika resistens kalles for ”den

for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) på Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN).

## Referanse

Fröhlich C, Gama JA, Harms K, Hirvonen VHA, Lund BA, van der Kamp MW, Johnsen PJ, Samuelson Ø and Leiros HKS (2021) mSphere. 6(2):e00108-21. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00108-21>



# Tropespalten

## Tropesentersamarbeid med Mnazi Mmoja sykehus på Zanzibar

Av Kristine Mørch



*Tropesenteret og medisinsk avdeling på Haukeland har samarbeidet om kompetansebygging med Mnazi Mmoja sykehus (MMH) på Zanzibar siden 2010. Vårt felles mål er at norske og zanzibariske leger får økt kunnskap og erfaring i diagnostikk og behandling av indremedisinske sykdommer i et tropisk perspektiv.*



Den viktigste metoden for kompetansebygging er utveksling av helsepersonell og klinisk forskning. Leger i spesialisering (LIS) og sykepleiere ved HUS har vært utstasjonert til medisinsk avdeling ved MMH i 6-12 måneders perioder, med en arbeidsbeskrivelse som konkretiserer metoden for kompetansebygging: Arbeide i team med lokale kolleger, fokus på undervisning, medisinskfaglige retningslinjer, bedret logistikk ved diagnostiske tester og behandling, god kommunikasjon for gjensidig utveksling av kunnskap og klinisk forskning. Tilsvarende har leger og sykepleiere ved MMH hospitert ved HUS i samme periode.

Overleger fra hele Norge har vært rekruttert for mentorstøtte, og arbeidet i kortere eller lengre perioder ved MMH. Tropesenteret har veiledet alle utstasjonerte LIS.

Den første utvekslingen foregikk i 2012, da **Dr. Abdulrahman Said** som nå er assisterende direktør ved MMH hospiterte ved HUS, og **Trond Engjom** som nå er seksjonsoverlege på gastromedisinsk seksjon ved HUS arbeidet ved MMH. Trond og medarbeidere publiserte da en fin beskrivelse av Zanzibar og av samarbeidet i Tidsskriftet (Tidsskr Nor Lægeforen 2013 Jan.). Senere har flere norske leger bygget



*Lymfatisk filariasis er endemisk på Zanzibar*

vitenskapelig kompetanse om tropiske infeksjonssykdommer ved MMH i samarbeid med ulike samarbeidspartnere i Norge. PhD prosjekter om tuberkulose pågår, og **Melissa Davidsen Jørstad** som var utstasjonert i 2012-13 disputerte i 2021 med en avhandling om diagnose og behandling av ekstrapulmonal tuberkulose fra Zanzibar.

Flere har bidratt til feberstudie av malaria og bakteremi i PhD prosjekt til **Annette Onken** ved Vestre Viken sykehus. Pilotstudien i dette prosjektet viste en alarmerende forekomst av ESBL ikke tidligere rapportert fra Zanzibar og bidro til fokus på rasjonell antibiotikabruk på MMH (Prevalence and antimicrobial resistance of microbes causing bloodstream infections in Unguja, Zanzibar. PLoS One 2015). Det pågår arbeid med analyser av overraskende høy



*Blek håndflate hos 15 år gammel jente med alvorlig malaria. Zanzibar opplevde et stort malariautbrudd i 2020-21 etter i 20 år å ha hatt god malariakontroll.*

forekomst av falciparum malaria, og alarmerende høy forekomst av tyfoid feber med nedsatt følsomhet for ciprofloxacin i denne studien.

Den kliniske nytten av erfaring fra arbeid og hospitering for oss norske leger har vært uvurderlig. MMH har begrensede diagnostiske muligheter tilgjengelig, men man får likevel erfaring med sykdommer vi sjelden eller aldri ser i Norge, og lærer mye i samarbeid med kolleger ved MMH som har trening i klinisk vurdering ofte uten å kunne støtte seg til raskt tilgjengelig blodprøvesvar eller radiologi.

Medisinsk faglig ledelse ved MMH fremholder undervisning og faglige retningslinjer som verdifulle bidrag fra HUS samarbeidet. Utstasjonerte leger har bidratt i samarbeid med kollegene ved MMH og overleger ved HUS om oppdatering av akuttmedisinsk metodebok og har vært pådrivere for organisering av rutiner for fast internundervisning.



*Teamarbeid er nødvendig for utveksling av kunnskap. Her LIS fra HUS, assistentlege ved MMH og overleger fra Ullevål og HUS under visitt på medisinsk avdeling MMH.*

Utteksling av personell har vært hemmet av pandemien, men begynner nå å ta seg opp igjen, og vi ser frem til et godt og langvarig samarbeid med Mnazi Mmoja sykehus også i årene fremover. Norske infeksjonsleger som er interessert i å arbeide på Mnazi Mmoja, er velkomne til å ta kontakt med Tropesenteret på Haukeland for å diskutere mulighet for det.



## 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 §PC.

**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  $\geq 65$  år: Dosejustering ikke nødvendig.

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

### 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, filmdrasjerte 50 mg/200 mg/25 mg:** Hver tablett inneholder Biktegravinatrium tilsv. biktegravir 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 glemte dose ikke tas, og normal doseringsplan følges. Ved oppkast <1 time etter inntak skal ny dose tas. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering ved lett/moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og B). Ikke studert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), og anbefales derfor ikke. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering ikke nødvendig ved ClCR ≥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 ≥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 ≥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. **Leversykdom:** 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 nukleosidanalogen in utero og/eller postnatal 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, krampor, unormal atferd); ukjent om dette er forbigående eller permanent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t) idanalogen 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. **Immunreakteringsyndrom:** Hos hiv-infiserte med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptotiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og gi alvorlige kliniske tilstander, eller symptomforverring. Slike reaksjoner er særlig sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirusretinit, generaliserte og/eller lokale mykobakterieinfeksjoner og Pneumocystis jirovecii-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og, om nødvendig, behandles. Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er sett. Tid til inntreden er varierende, og kan være mange måneder etter behandlingsstart. **Oppportunistiske 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 langtidsseponering overfor CART. Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved leddverk og smerter, leddstivhet eller bevegelsesproblemer. **Nefrotoksitet:** Potensiell risiko for nefrotoksitet 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. **Biljøring 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, tenofovirdisoproksil, lamivudin eller adefovirpivoksil brukt til behandling av HBV-infeksjon. Biktegravir er et substrat av CYP3A og UGT1A1. Samtidig bruk av potente induktorer av både CYP3A og UGT1A1 kan gi redusert plasmakonsentrasjon av biktegravir, 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, rifapentin og sukralfat. Biktegravir 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 jentilskudd på tom mage. Skal tas ≥2 timer før, eller med mat 2 timer etter antacida som inneholder magnesium/aluminium. Skal tas ≥2 timer før jentilskudd eller sammen med mat.

**Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Skal bare brukes dersom mulige fordeler oppveier mulig risiko. **Amming:** Biktegravir 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	Diaré, kvalme
Generelle	Fatigue
Neurologiske	Hodepine, svimmelhet
Psykiske	Depresjon, unormale drømmer
Mindre vanlige	
Blod/lymf	Anemi
Gastrointestinale	Abdominalsmerte, dyspepsi, flatulens, oppkast
Hud	Angiødem, pruritus, urticaria, utslett
Lever/galle	Hyperbilirubinemi
Muskel-skjelettsystemet	Artralgi
Psykiske	Angst, selvmordsatferd, søvnforstyrrelser

Vekt og metabolske parametre kan øke i løpet av behandlingen Immunreakteringsyndrom kan oppstå. Osteonekrose er rapportert. Se Forsiktighetsregler og ev. SPC for ytterligere informasjon.

**Overdosering/Forgiftning:** Opptil 30% av emtricitabin dosen og ca. 54% av tenofovir dosen kan fjernes ved hemodialyse. Se Giftinformasjonens anbefalinger for nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere J05A F og emtricitabin J05A F09 på www.felleskatalogen.no.

**Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Skal ikke brukes hvis forseglingen 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). Kostnadsrikt i henhold til blåreseptforskriften/smittevernloven.

**Refusjon:** H-resept: J05A R20. 1 Emtricitabin, tenofoviralfenamid og biktegravir. **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

*Når det oppstår en litt "brå annonsetørke" og liknende, benyttes anledningen til en liten faksimile fra tidligere tider. Det dreier seg om en leder i pest-POSTEN nummer 4-2003, året da SARS-viruset dukket opp for første gang....*

# REDAKSJONELT

## pest-VIRUS, virus-POSTEN



Når disse setninger tastes inn på PC-en går det med raske skritt mot jul og nytt år.

De første måneder av 2003 var preget av angsten for SARS som lenge såg ut til å spre seg mer eller mindre ukontrollert. Så langt har vi hørt lite til den nye virusvarianten denne vinteren, i den grad vi da kan snakke om vinter i disse forjuls måneder.

I stedet er det gamle gode influensavirus som har satt sitt preg på sydomspanoramæet, - i alle fall i nyhetsmedia. Denne gang heter virus Fujian. Det har vært Midt- og Vest- Norge som har vært hardest rammet til nå, men resten av fedrelandet går neppe fri.

Som vanlig har vi lest dystre meldinger om hvor mange som vil rammes, om mangel på vaksine som kanskje ikke virker likevel og vi har blitt minnet om mortaliteten ved gamle minner som spanskesyken og Hong-Kong influensaen.

Litt pussig er det kanskje at det er så liten interesse for nevraminidasehemmere som jo har vist seg både å ha en viss forebyggende og sykdomsforkortende effekt.

Så liten er interessen at apotekene ikke i særlig grad har tatt medikamentet inn i hyllene sine. "Gamle Noreg, nørst i grendom" er kanskje litt tungnem og griper ikke så fort til det nye. Hva vet vi?

Det offentlige helsevesen sliter som vanlig i forjultida. Statlig overtakelse har ikke endret et dugg på at økonomien er minst like vanskelig å handtere nå som tidligere.

Det eneste vi har opplevd er en mengde forslag som først og fremst bærer preg av et hysterisk ønske om å vise handlekraft, koste hva det vil, og mindre av gjennomtenkt og meningsfull omstrukturering. Kravene til kostnadsreduksjoner

er flere steder så strenge at det vil føre til nedleggelse og oppsigelser, samtidig med at man opprettholder kravene om kortere ventetid og «bort med korridorssengene». Det kan bli tunge tider framover.

I vårt vesle miljø var det med vemod vi mottok meldingen om at vår kollega og foreningens tidligere formann, Stein Lund-Tønnesen var gått bort. Vi visste jo om sykdommen og at det var alvorlig. Likevel var det med stor sorg vi mottok meldingen om hans alt for tidlige død. Vi sørger med hans familie og miljøet på Haukeland.

Med dette nummer avsluttes bladets niende årgang. Kanskje er det mot mange odds at vi har holdt ut så lenge. Redaksjonen arbeider på rent ideell basis, men føler likevel en viss forpliktelse for å nå ut med fire nummer årlig. Dette har ikke alltid lyktes, men ville vært svært mye enklere å få til dersom flere hadde følt seg kallet til å sende noen ord til redaksjonen. Kanskje årgang nummer X kan bli et løft i så måte. Vi kan håpe!

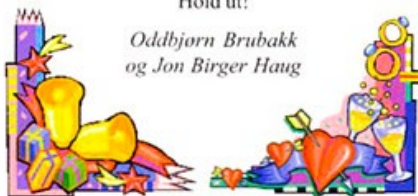
Som følge av nevnte mangel på skrevne bidrag har vi fylt dette nummer til randen med fargerike inntrykk fra et eventyr i Amazonas som fire av våre kolleger nylig deltok på.

Diktspaltens redaktør er en trofast bidragsyter. Denne gang med riktig fin gammel årgang.

Vi håper leserene har opplevd en riktig god jul og ønsker alle et fortsatt godt nytt år.

Hold ut!

*Oddbjørn Brubakk  
og Jon Birger Haug*





Norsk forening for  
infeksjonsmedisin

DEN NORSKE LEGEFORENING

## Referat fra Årsmøtet på Voss, 30.09.2021

### Deltagere

**Styret:** Olav Lutro, Kristin Vardheim  
Liyandarachi, Gry Klouman Bekken, Hanna  
Eilertsen, Hedda von der Lippe, Kristian Tonby

**Andre medlemmer:** 27

**Referent:** Kristin Vardheim Liyandarachi

**Dato for referat:** 05.10.21

**Sted:** Fleischer's Hotel, Voss

### Saksliste

1. Godkjenning av møteleder og referent

Årsmøtet godkjente møteleder og referent

2. Godkjenning av innkalling og saksliste

Årsmøtet godkjente innkalling og saksliste

3. Valg av møteleder og referent

Årsmøtet valgte Olav Lutro som møteleder

Årsmøtet valgte Kristin Vardheim Liyandarachi  
som referent

4. Årsberetning for 2020-2021

Olav Lutro gjennomgikk årsberetningen.  
Årsmøtet tok årsberetningen til orientering.

5. Regnskap 2020

Hanna Eilertsen redegjorde for regnskapet  
som ble godkjent av Styret i september 2021.  
Årsmøtet tok regnskapet til orientering.

6. Budsjett 2022

Hanna Eilertsen redegjorde for budsjettet.  
Årsmøtet vedtok budsjett 2022.

7. Engasjement i fordelingsspørsmål

Ida Tveter, LIS ved OUS/Lege i MSF Access

Campaign innledet. Hun presenterte et initiativ/  
opprop som er igangsatt i forhold til den globale  
covid-19 -vaksinefordelingen, og det er et ønske  
om at NFIM skal støtte en uttalelse. Det var  
laget ulike forslag til dette. Man hadde først en  
kort debatt om hvorvidt og hvordan NFIM skal  
engasjere seg i slike spørsmål, før det ble avholdt  
2 avstemninger: 1) hvorvidt vi bør gi støtte i en  
slik sak, og 2) eventuelt med hvilken ordlyd. Det  
var full enighet om at vi som forening bør kunne  
ha mening i slike saker. Det ble så stemt over  
ordlyd, og følgende utsagn blir støttet, med 26 av  
34 stemmer:

Vi stiller følgende krav til den norske  
regjeringen:

- Norge må støtte forslaget om unntak fra  
patentrettigheter på vaksiner, medisiner og  
medisinsk utstyr mot covid-19 i Verdens  
Handelsorganisasjon (WTO).
- Norge må forplikte seg til  
omfordeling av vaksinedoser for å øke  
vaksinasjonsdekningen globalt i tråd med  
Verdens helseorganisasjons målsetning.

8. Valg av nytt styre og valgkomite

Valgkomiteen hadde følgende forslag til  
sammensetning av Styret i Norsk forening for



Foto: Shutterstock

infeksjonsmedisin 2021–2023. Alle ble applaudert av årsmøtet:

- Kristian Tonby, Oslo universitetssykehus, Ullevål (leder)
- Kristin Vardheim Liyanarachi, St. Olavs hospital, Trondheim
- Hanna Eilertsen (Fuxx), Nordlandssykehuset
- Hedda von der Lippe, Akershus universitetssykehus
- Håkon Kinck Borén, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

*Varamedlemmer:*

- Torleiv Kvalvik, Haukeland universitetssykehus
- Olav Dalgard, Akershus universitetssykehus

Avgått leder: Olav Lutro

**Valgkomité 2021–2023** består av Olav Lutro (leder), Gry Klouman og Jørn-Åge Longva. Valgkomiteen applauderes av årsmøtet.

**Pris og stipendkomiteen** består fortsatt av Ingvild Nordøy og Jan Kristian Damås.

Olav Lutro og Gry Klouman Bekken takkes for innsatsen.

### **a. Orientering om dekning av utgifter og honorar ved foredrag på Vår møte**

Olav orienterer. Det er besluttet av styret å legge seg på samme linje som NFMM, retningslinjen presenteres derfor til styret til orientering:

Følgende retningslinjer bør vedlegges ved invitasjon av foredragsholdere. De er ikke bindende. Hvis foredragsholder stiller andre betingelser enn skissert her må dette formidles til arrangør i det avtale om foredrag inngås. Vår møtearrangør står fritt til å avtale annen kompensasjon med foredragsholder.

**Kategori 1:** Mikrobiologer/infeksjonsmedisinere (medlemmer av NFMM/NFIM), inkludert LIS i disse spesialitetene. Unge forskere/frie foredrag/egeninnmeldte foredrag. Vår møte er et samarbeidsprosjekt blant medlemmer av foreningene og det forutsettes at alle uansett har tenkt å delta på møtet. Foredragsholder får en gave som takk for innsatsen, men får ikke honorar eller refundert reise eller opphold. Deltakeravgift for Vår møte dekkes ikke av arrangør.

Også foredragsholdere fra arrangerende sykehus og arrangementskomiteen får gave.

**Kategori 2:** Norske foredragsholdere fra andre spesialiteter eller ikke-leger. Det betales honorar etter Legeforeningens takster. Reiseutgifter refunderes. Foredragsholder betaler ikke for å delta på Vår møte den dagen foredraget holdes, heller ikke for lunsj. Ved ønske om å delta den andre dagen, overnatte og/eller delta på festmiddagen dekkes dette ikke av arrangør.

**Kategori 3:** Utenlandske foredragsholdere, uansett spesialitet og profesjon. Det betales honorar etter Legeforeningens takster. Reise og overnatting refunderes. Eventuell deltagelse på møtet begge dager, lunsj og festmiddag dekkes av arrangør.

**9.** Stipend –årets utdelinger og muligheter fremover

Ingvild Nordøy orienterer. Det har kommet inn flere søknader for reisestipend for å delta på Vår møte i år, ellers har det, naturlig nok, vært lite reisevirksomhet.

**10.** Eventuelt

Ønske om at NFIM skal ha representant i LIS anbudsguppen for hiv-legemidler. Denne saken kom inn sent og krever ordentlig forberedelse/gjennomgang, vil derfor bli tatt opp som ordinær sak på neste Vår møte i mai.

-----

Møtet ble så avsluttet med en kort presentasjon fra Sørlandet Sykehus, som blir arrangør for neste Vår møte, i Kristiansand, i mai 2022.



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



En god jul og et godt nytt år ønskes alle pest-POSTENS lesere fra

Oddvar, Kristian, Olav, Jon Birger, Ida, Trond og Bent

Referat fra

# Årsmøte og 50-års jubileum: Norsk forum for smittevern i helsetjenesten

*Hotel Clarion, Gardermoen 19.-20. oktober 2021*

---

**Av Maria Vandbak-Ruether og Laila Aarnes**

---

*I år feiret vi at vår organisasjon fyller 50 år, -- HURRA!*

*Det var en glede å ønske velkommen til en fysisk konferanse etter 1 ½ år med pandemi. Det ble startet med musikalske innslag, først Dr Radkes karusell ("Dr. Radtkes metode", se YouTube!) og en livat bursdagssang, ledet av vårt kreative styremedlem Laila Aarnes.*



Det ble i år for første gang avholdt en to dagers konferanse da vi har fått tilbakemelding at tre dager ofte har vært problematisk å få avsatt tid til, vi ønsker selvfølgelig at så mange som mulig av våre medlemmer får mulighet til å delta. Generalforsamling ble avholdt kvelden før. Valg av styre og valgkomite forløp uddramatisk. Alle som holdt faglige innlegg fikk jubileumssjokolade og et gavekort til vaksiner fra Leger uten grenser.

Årets konferanse startet med et tilbakeblikk i vår 50 års historie

av **Jon Birger Haug**. På 30 min. beskrev han en sped begynnelse av faget med få aktører på 70-tallet, der Statens institutt for folkehelse med

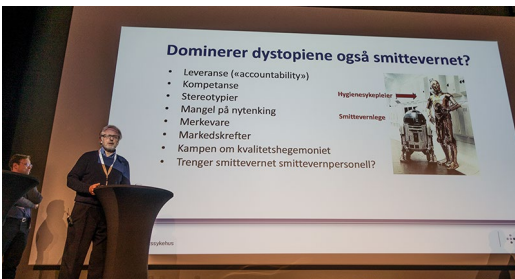


Arve Lystad som frontfigur førte til utdanning av hygienesykepleiere, opprettelse av MSIS og en generelt økt oppmerksomhet rundt smittevern i og utenfor sykehus. Så kom hiv/AIDS-epidemien med fokus på blodsmitte, og videre en lovforsakring med ny Smittevernlov, forskrifter og veiledere samt et fokus på overvåkning av sykehusinfeksjoner og antibiotikabruk. De to siste ti-år har vært preget av en rekke nasjonale og internasjonale hendelser som også ble beskrevet med mye bilder og utklipp som bakgrunnsmateriale.

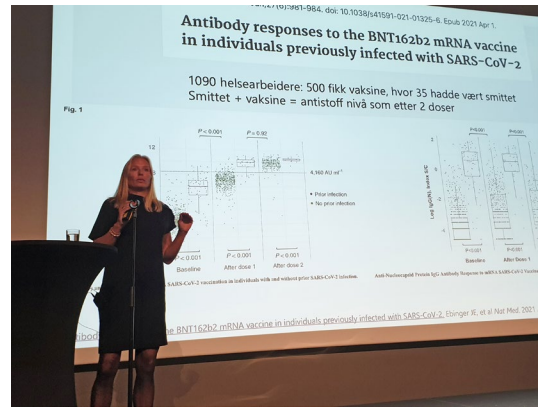


Fra det historiske tilbakeblikket gikk man naturlig over i en engasjerende paneldebatt om smittevernet de neste 50 årene. Deltagere var **Egil Lingaas**, smittevernoverlege OUS, **Lars Kåre Kleppa**, smittevernoverlege Helse Stavanger, **Bettina Fossberg**, kommuneoverlege i Lillestrøm kommune, lege **Oliver Kacelnik** som representant for FHI, og direktør medisin og helsefag **Ellen H Pettersen** ved Sykehuset Innlandet HF.

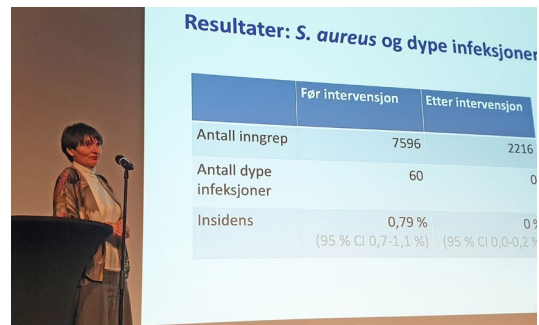
Debattleder var **Silje Bakken Jørgensen**, smittevernoverlege ved Akershus universitetssykehus. Deltagerne løftet fram flere muligheter og utfordringer. Særlig oppmerksomhet fikk nok Lingaas sitt innlegg der han kastet frem tanken om et paradigmeskifte for hele tenkningen bak smittevernet i Norge. Friskt med noe nytt...



## Jubileumskonferanse Smittevern Smittevernforum



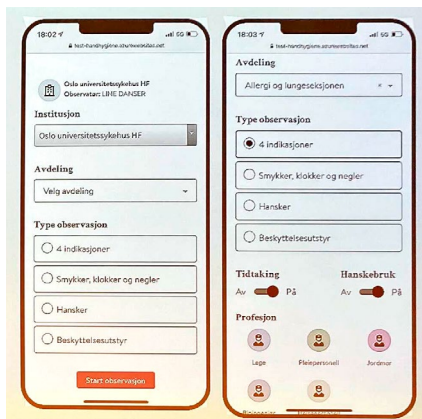
Vi kom selvsagt ikke utenom Covid-19, her med teamet immunitet og vaksinerespons. **Kristin Greve-Isdahl Mohn**, førsteamanuensis, Influenzasenteret Helse-Bergen hadde et fremragende innlegg om Immunitet og vaksinerespons (bildet over). Vi stilte også spørsmålet ”Blir det et stikk hvert år” til **Sara Watne** ved FHI.



**Mette Walberg**, smittevernoverlege, Vestre Viken snakket om Sanering av stafylokokker for operasjon (bildet over). Mupirocin profylakse viste i VV fantastiske resultater for infeksjoner etter hofteoperasjoner.

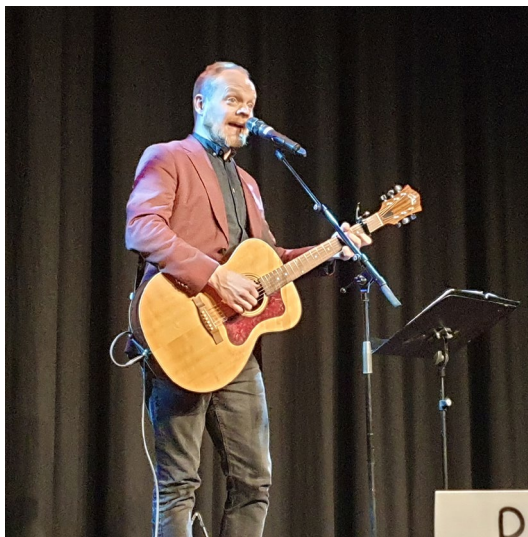
**Anne Dalheim**, rådgiver, Seksjon for pasientsikkerhet, FoU-avd., Helse Bergen fortalte om arbeidet med ny veileder PVK/SVK

En webløsning for registrering av håndhygiene og personlig beskyttelsesutstyr arbeides med ved FHI i henhold til Handlingsplan for et bedre smittevern”. Seniorrådgiver **Mette Fagernes**, redegjorde for dette, og viste bla. en egen app som skal underlette registrering og rapportering av etterlevelse blant helsepersonell.



Etter fagprogrammet ble det avholdt generalforsamling NSFS og årsmøte MASS.

Jubileumsmiddagen var det mange som så fram til. God mat og morsom underholdning fra vår konferansier **Jon Niklas Rønning** gjorde kvelden til en flott opplevelse for oss alle.



Det var en glede å dele ut både stipend og pris for **Årets Smitteverner**. ”Smitteverneren” for året 2021 ble den samlede avdelingen for smittevern ved Folkehelseinstituttet, som har gjort en fantastisk innsats og nedlagt mye arbeid under pandemien. Fra Forumets leder mottok avd.leder **Hanne-Merete Eriksen** til stor applaus prisen på vegne av svært mange (der fem av dem kan sees i det nederste bildet), .



Professor emeritus **Arve Lystad** (bildet neste side) fikk en hyllest- og jubileumssjokolade- for sin lange og betydningsfulle innsats i smittevernet. Innsatsen hadde nok fortjent en enda større markering under jubileumsmøtet. Men hva han har betydd for utviklingen gjennom 30 av de siste 50 årene, var redegjort tydelig for under jubileumsforedraget tidligere på dagen.



Dag to startet med innlegg fra vår søsterforeninger i Danmark og Sverige og vi fikk høre litt om deres smittevern-utfordringer. Fra Finland måtte representanten avlyse på kort varsel men vi fikk overbrakt en hyggelig hilsen.

Første tema var *Antibiotikastyring og resistens*; her fikk vi presentert plan for "Hvor veien går videre?" av **Ingrid Smith**, leder, Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten og **Sigurd Høye**, leder, Antibiotikasenteret for primærmedisin. Stikkord er ny handlingsplan, samarbeid med smittevern, satse på kvalitet over kvantitet, riktigere antibiotikabruk på sykehjem. Nye områder for kvalitetsforbedring er legevakt og hjemmetjenesten.

Hvordan er "ståa" i sykehus? Dette ble gjort rede for av **Brita Skodvin**, overlege, Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten. Funn fra revisjonene viser at mange av strukturene er på plass, men mangler blant annet sykepleierinvolvering.

Temaet ble avsluttet med **Gunnar Skov Simonsen**, leder, Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) og tittelen - Antibiotikaresistens i lys av pandemi. Det viser seg at antibiotikabruken har gått ned og at pandemien kan ha skapt nye muligheter i kampen mot AMR grunnet økt interesse for infeksjoner og smittevern.

I år hadde vi et nytt og spennende tema: Internasjonalt smittevern i fremtiden. **Mireille Wulf**, smittevernoverlege, Oslo universitetssykehus gav oss noen spennende innspill om smittevern i Norge vs. Europa. Da **Øyunn Holen**, feltarbeider, Lege uten grenser gikk på podiet, fikk vi en realitetsorientering om smittevernets utfordringer ute i verden. Innleggets tittel: Utfordringer og fremtidsblikk innen internasjonalt smittevern.

Det var innlevert et ti-talls gode postere til årets konferanse, og årets **postervinner** ble UNN – KORSN med posteren "Fri flyt av Covid-19 informasjon". De glade vinnere sees under.



Siste hovedtema, "Godt og blandet", ble virkelig godt og blandet. Har pandemien endret samhandlingen i smittevernet? **Jan Helge Dale**, kommuneoverlege/smittevernlege, Kinn kommune delte sine erfaringer med samhandling i Sogn og Fjordane.

Innlegget om Luft, dråpe eller aerosol – hva er hva? Her fikk vi et innblikk i hva som påvirker dråpers og aerosolers "flukt". Meget interessant forklart av **Espen Åkervik**, forsker ved Forsvarets forskningsinstitutt (FFI).



Hvordan formidle smittevern på en folkelig måte? En av de mest markante frontfigurene under pandemien, assisterende helsedirektør **Espen Rostrup Nakstad** har på sin enkle måte klart å være en tydelig stemme ut til folket.

Til temaet ”Kunsten å gi god kommunikasjon”

svarte Nakstad ut slik: ”Det viktige har vært å formidle informasjon som jeg ville gjort det til en pasient, og ikke minst; å svare på alle spørsmål.”

Et tankevekkende innlegg leverte han absolutt, og med sorte svaner og mer til var dette en verdig avslutning på jubileumskonferansen!



# DIKTSPALTEN

## *Dikt om Mozart*



*Claes Gill*



*Eirik Lodèn*

Desember er **Wolfgang Amadeus Mozarts** døds måned, han døde i Wien den 5. desember 1791 bare 35 år gammel. Flere lyrikere har diktet om hans liv og død, og i dette nummer av pest-POSTEN tar jeg frem to norske poeter hvis produksjon kanskje ikke er særlig kjent for våre lesere.

**Claes Gill** (1910-73) var nok først og fremst skuespiller og teaterinstruktør, men utga også to diktsamlinger (Fragment av et magisk liv 1939 og Ord i jærn 1942.)

Hans ”Samlede Dikt” ble utgitt på Cappelen forlag 1989 og omfattet 43 dikt, altså ingen stor produksjon. Hans lyrikk er særegen og betagende og kan anbefales på det aller varmeste. Som skuespiller var han en av sin generasjons aller største, og da jeg opplevde ham resitere «Bendik og Årolilja» i Frognerparken tidlig på 70-tallet gjorde det et uutslettelig inntrykk på meg; det gjorde også hans filmrolle som biskop Helmer i Axel Kiellands baserte film «Herren og hans tjener» (regissert av Arne Skouen).

**Eirik Lodèn** (født 1975) er en bråmoden norsk lyriker som debuterte 18 år gammel med «Preludium», dikt og gjendiktninger på Aschehoug forlag 1993. Han skriver både på riksmål og nynorsk, som rogalending (født på Hjelmeland) behersker han begge språk. 1996 kom hans andre diktsamling (Svaner til Stratford) på samme forlag, og i 2004 ”Ren Powell: Mixed states / Rødøret terrapin” (parallell engelsk og norsk tekst), deretter ”Ren Powell: An intimate Retribution” (parallell engelsk og norsk tekst) i 2009.

– Bent von der Lippe

**Mozart** (av Claes Gill)

Død i December..... til applaus  
av trøtte hjertes tunge slag:  
en åpen dør som slår og slår  
i vinterstormens hvite drag.



Hvitere enn! den evige vår  
- stormende lys – om en glemt grav;  
det skjønn under: forårsflor  
- tidløst som tårens liv i rav-  
suser i græsset over din grav.  
Du alt beåndende!- Varm jord.....  
lindeløv lysende.... vild sødme  
av vild viol.... dæmringens spor  
av morgenskimrende skjær rødme  
linnt over duggens kjølige flor,  
alt gror av hint unders vårhvite  
spor i Decembers frosne jord.

Død i December.... hvor din seir:  
Det trøtte hjertes siste slag,  
vendes i vinterstormens hvite  
jag, om til dødens tapte slag.

**Mozart** (av Eirik Lodèn)

Og når skal dette maskespill ta slutt?  
-en pantomimisk skyggelek som denne  
i spinkle trinn på marmor, og kanhende  
et matt da capo i et sent minutt....

Og når skal lysets rest, tiloversblitt  
I vinterrettermiddagen, forsvinne?  
Når rødmer et desembergry på kinnet  
i seier ved en sykdomsblek fallitt?

Si, når? Ja nå: By opp til menuett  
- den siste dans i stiliserte trinn  
til toner fra en sorgmild klarinett-

by døden opp til dans! Musikken din  
vil evig stå der som en hvit oktav  
-som tunge liljer på en massegrav.



**- fra samlingen "Pestskrift"****Av Bård Reiakvam Kittang**

*Tuberkulose ble ofte kalt «den hvite død/pest», sannsynligvis på grunn av det bleke utseende hos mennesker som ble rammet. Sykdommen tok omkring 250 000 menneskeliv i Norge i løpet av første halvdel av 1900-tallet. I 2020 døde omkring halvannen million mennesker av tuberkulose på verdensbasis. Min oldefar var gårdbruker i Naustdal, en bygd i Sunnfjord. Dette er en av nabobygdene til Jølster, der maleren Nikolai Astrup vokste opp og tilbrakte store deler av livet sitt. Astrup, min oldemor og to av hennes døtre døde i ung alder, alle fire av tuberkulose.*

**Den beinhvite farsott**

en  
betraktning gjennom jonsokbålets flammende tunger  
den brennhete, flimrende luften  
som i et Astrup-bilde

fjellets buktende reisverk  
over gården i dalens bunn  
solbrent gress over hesjstrenger  
elvens skummende kropp skyver fisk  
mot svartglatte berg under buebroen

der en mann er i taktfast gange  
lar seg elvestryke med mørke hår  
på pergamentaktige hender  
omkring hestens grimetau

leder kjerren fylt med spinkle kister  
to små og en voksen  
mot gravstedets åpne gap

jernbladet utfører sitt  
spar over  
tre under jorden  
røttenes intrikate ferd gjennom svart mold  
tuberkelbasillens uforutsigbare spredning gjennom glassklar luft

hvor kommer den fra?  
kapslet inn og usynlig for  
det blotte, sorgfulle øyet  
som bare så livene  
langsomt tæret til størknet marg  
i beinhvite rasverk av kalk



*Illustrasjon: N. Astrup, Jonsokbål (Nasjonalmuseet)*

# Doktorgrad

Nye metoder for diagnostikk av ekstrapulmonal tuberkulose

**Ida Marie Hoel**

disputerte for ph.d-graden  
den 23.09.2021 ved

Universitetet i Bergen



**Avhandlingens tittel:** *Challenges in diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis*

Tuberkulose (TB) er et globalt folkehelseproblem. Diagnostikk av ekstrapulmonal TB er ofte utfordrende på grunn av uspesifikk klinisk presentasjon og lav sensitivitet av rutinediagnostikk. To nye diagnostiske tester, MPT64-testen og Xpert MTB/RIF Ultra, har vist lovende resultater for påvisning av ekstrapulmonal TB i lav-ressurssettinger. MPT64-testen er basert på deteksjon av det mykobakterielle antigenet MPT64 i pasientprøver ved hjelp av immunhistokjemi. Xpert MTB/RIF Ultra er en PCR-test for påvisning av *Mycobacterium*



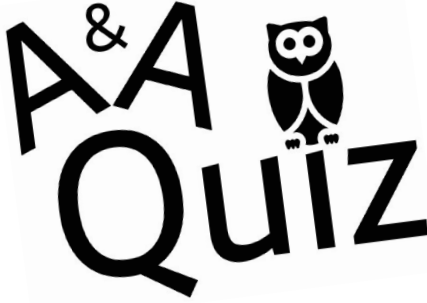
Illustrasjon: Colourbox

tuberculosis-komplekset og rifampicinresistens. Testen er anbefalt av Verdens helseorganisasjon som førstevalg for diagnostikk av lunge-TB og visse former for ekstrapulmonal TB.

Hovedmålet med doktorgraden var å undersøke nytten av MPT64-testen og Xpert MTB/RIF Ultra for påvisning av ekstrapulmonal TB i en høy-ressurssetting med lav TB-forekomst. Ekstrapulmonalt prøvemateriale innsendt til TB-diagnostikk ved Avdeling for mikrobiologi og Avdeling for patologi ved flere norske sykehus i løpet av ett år ble inkludert i studien og undersøkt med de to nye testene parallelt med rutinediagnostikk. Resultatene indikerte at Xpert MTB/RIF Ultra har potensiale til å forbedre diagnostikk av ekstrapulmonal TB i Norge, da den var nesten like sensitiv som dyrkning, samtidig som den hadde en betydelig kortere svartid. MPT64-testen ga også raskere diagnostikk, men var signifikant mindre sensitiv enn dyrkning i vår setting. Nyten av å implementere MPT64-testen i Norge er trolig begrenset.

I doktorgradsarbeidet ble det også undersøkt om den humane biomarkøren IP-10, målt i tørkede bloddråper fra pasienter med ekstrapulmonal TB på Zanzibar, kan brukes til å vurdere respons på tuberkulosebehandling. Studien viste at fall i IP-10-nivåer samsvarte med klinisk bedring etter avsluttet behandling. For HIV-negative pasienter så man denne sammenhengen allerede etter 2 måneders behandling. Funnene indikerer at IP-10 kan fungere som markør på behandlingsrespons, men dette må studeres nærmere i pasienter med terapivikt. Tørkede bloddråper er en enkel metode for prøvetaking og transport av blodprøver i lav-ressurssettinger.

# A & A Quiz




***Julen er en travel tid for alle, og særlig for Julenissen. Ekstra stress ble det denne gang at alvene måtte lage alle gavene selv, da leveransene fra Kina var forsinket...***

Men Julenissen kom seg av gårde og dro bokstavelig talt land og strand rundt med sin slede, den store sekken og et gyldig koronapass. Turen var strevsom, han ble blant annet plaget av mygg i Egypt og kink i ryggen over Indonesia. Men heldigvis var ikke jula bare strev og mas. Julenissen fikk seg også en og annen hyrdestund i adventstiden, og han rakk å nyte en nydelig carpaccio av lokalt isbjørnkjøtt hjemme på Nordpolen og en deilig, myk saucost på Malta. Men etter den søt kløe kommer som kjent den sure svie.

Svarene på oppgavene sendes som vanlig til Pesta-Quiz@gmail.com

**Oppgave 1:** To dager etter julaften fikk Julenissen lett feber, hodepine og smerter i øynene, i tillegg til slapphet og hudutslett. Var det all akevitten som hadde skylden? Han gikk til Nissemor, som var lege og drev Nordpolhospitalet. Hun gjorde en PCR-test av blod og urin og en serologitest. «Å nei Nissefar, denne gangen er det nok myggen og ikke fylla som må ta skylda!» sa hun.

Hvilket myggoverført virus kan det være snakk om?

**Oppgave 2:** Ti dager etter julaften fikk Nissen akutte muskelsmerter og stivhet, feber og ødem (særlig rundt øynene). Nissemor skjønte straks hva det kunne være. «Du spiser for mye rart Nissefar, vær litt mer forsiktig» sa hun.

Hvilken infeksjonssykdom kan det være snakk om?

**Oppgave 3:** Verre ble det for Nissen 18 dager etter julaften. Det oppstod da en smertefri vesikkel «der nede». Etter hvert fikk han også lymfeknutesvulst i lysken. Hadde det ikke vært for Nissemons store fagkunnskap (og liberale og tilgivende holdning), ville Nissen uten

behandling ha kunnet få kroniske abscesser og lymfeobstruksjon.

Hvilken infeksjonssykdom kan det være snakk om her?

**Oppgave 4:** Et par uker senere ble Nissen igjen sjaber. Denne gangen kom sykdommen snikende med feber og leddsmerter. Nissemor måtte skifte sengetøyet hans hver morgen på grunn av svettelukka. Feberen kom og gikk i uker, og Nissefar klagde fælt over hodepine, ryggsmerte og uvelhet. Snart var det tydelig at han mistet vekt også, nissedrakta hang løst over den slunkne magen. Dr. Nissemor inkuberte blodkulturer og dyrket til og med nissefars benmarg, og klarte til slutt å påvise en liten gram-negativ stav. Hvilken?

**Fasit fra Quiz i utgave nummer 3.**

*Oppgave 1.* Virus som smitter via flaggermusavføring i gjæret palmesevje er Nipah-virus.

*Oppgave 2.* Bakterien som kan gi multiorgansvikt, lungeblødninger og ikterus er *Leptospira*. Tilstanden heter Weils sykdom (oppkalt etter Adolf Weil).

*Oppgave 3.* Det antiparasitære middelet som irskamerikaneren William C. Campbell og japaneren Satoshi Omura fikk nobelprisen i 2015 for er Ivermectin.

*Oppgave 4.* Bakterien hvis navn gir assosiasjoner til sur melk er *Streptococcus dysgalactiae*.

Vi anerkjenner også at *Lactobacillus acidophilus* kan gi en lignende assosiasjon, men her er det vel ingen mye brukt bokstavkombinasjon.

Det var flere gode svar denne gangen, men den imaginære vandrepokalene går denne gangen til Håkon, Mai og Malin på LIS-kontoret på mikrobiologisk avdeling på Rikshospitalet.

# Nye antibiotikaretningslinjer for urinveisinfeksjoner - *Highlights* -

**Av Stina Jordal**



*På tross av stadige forstyrrelser av ulike virus, fortsetter arbeidet med å revidere Nasjonale retningslinjer for bruk av antibiotika i sykehus for fullt. Kapittelet om «Febril nøytropeni» er høstens foreløpige høydepunkt og ble publisert 05.10.21.*



Fagnettverket har bestått av ressurspersonene innen fagfeltet med god geografisk spredning og representasjon. Kreftsykdommer behandles i Norge av svært ulike fagmiljøer med store ulikheter i praksis og tilhørighet både lokalt og nasjonalt. Vi har følgelig inkludert fagfelt som lungekreft, onkologi og hematologi i tillegg til mikrobiologi, farmasi og infeksjonssykdommer nettopp med tanke på å nå flest mulige disipliner som behandler pasienter med ulike former for kreft og med svært ulike sykdomsforløp. Representanter fra gynekologi som behandler en stor gruppe med underlivskreft burde retrospektivt også vært invitert inn i dette fagnettverket.

Utfordringen med mange fagmiljø, er at de fleste følger egne retningslinjer og protokoller. Vi har med denne samhandlingen forsøkt å lage en behandlingsanbefaling som vil være nyttig for alle og som forhåpentligvis kan bidra til å standardisere antibiotikabehandlingen hos disse pasientene.

Den viktigste endringen er en betydelig forenkling av kapittelet som nå kun består av to deler: «Febril nøytropeni, høy risiko for alvorlig forløp» og «Febril nøytropeni, lav risiko for alvorlig forløp».

Det er i internasjonale retningslinjer bred enighet om bruk av betalaktam med effekt på *Pseudomonas aeruginosa* som første behandlingsvalg for pasienter med nøytropen feber og høy risiko for alvorlig forløp. I Norge er imidlertid forekomsten av *P. aeruginosa* svært lav og empirisk regime med benzylpenicillin i kombinasjon med gentamicin har hittil vært brukt.

Det er ingen internasjonale retningslinjer som støtter dette valget men flere nasjonale studier og årelang klinisk erfaring har ikke vist behandlingssvikt som et problem hos denne gruppen som ofte har annen årsak enn infeksjon til sin feber. Utifra ovennevnte erfaring og etablert tradisjon, har fagnettverket valgt å opprettholde benzylpenicillin i kombinasjon med gentamicin som første behandlingsvalg ved nøytropen feber. Her er det selvsagt mulig det blir endringer i årene fremover.

Vi har gjort et forsøk på å definere pasienter med lav risiko for alvorlig forløp hvor rask overgang til oral behandling og utskrivelse med poliklinisk oppfølging er aktuelt. Den såkalte MASCC-skår, som er en risikostratifisering av pasienter basert på enkle parametre og tilgrunnliggende kreftsykdom, kan være til hjelp for denne seleksjonen og er foreslått mer rutinemessig brukt enn det som nå er praksis.

Ryktene sier kapittelet allerede er mye i bruk i de ulike kreftmiljøene rundt omkring; nok en gang tusen takk for strålende innsats av ikke-tilfeldig selekterte infeksjonsmedisinere fra både nord og sør!

---

**Redaksjonen beklager** at navnet var falt ut på presentatøren av de nye urinveisretningslinjene i forrige nummers spalte: **Bjørn Waagsbø**, leder av arbeidsgruppen for UVI, hadde skrevet innlegget. Feilen er rettet opp i nettutgaven.

---

# 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". Sebraer er en sjeldenhets, selv i de Vestfold'ske bøkeskogen, så nedstående diagnose kommer i kategorien "sjeldent sette"... Fortløpende kommentering følges opp fra forrige nummer, det er en form mange lesere har likt godt.

## *Sebra i bøkeskogen*

***En tidligere frisk mann i 40-årene fra øst-Afrika ble innlagt akutt med hodepine og forvirring. Forløpet ble langt mer alvorlig enn forventet.***

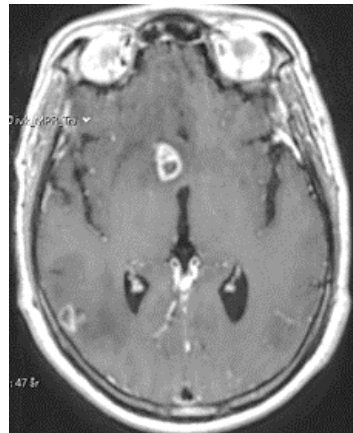
Han hadde følt seg syk de siste to ukene med hodepine, nakkesmerter og ryggsmarter. På direkte spørsmål fortalte han også om et betydelig vekttap den siste måneden. Pårørende (en venn) syntes han hadde vært forvirret de siste dagene. Han hadde ingen nylig utenlandsreise.

I akuttmottaket fremsto han plukkete og noe forvirret. Han hadde ikke feber og var heller ikke nakkestiv, men hadde vedvarende svært forhøyet blodtrykk. Blodprøver viste Hb 16,1, leukocytter 3,4, CRP 20, SR 9, kreatinin 57 og natrium 125.

Det ble tatt en CT caput som viste tre tumorsuspekterte lesjoner med omkringliggende ødem høyre side, men uten tegn til herniering. Videre utredning med CT av thoraks/abdomen/bekken avslørte utbredt

lymfadenopati og han ble lagt på onkologisk avdeling med mistanke om lymfom eller annen malignitet med hjernemetastaser.

Det ble igangsatt behandling med deksametason 16 mg IV daglig, hyponatremi ble korrigert, og det ble tatt lymfeknutebiopsi fra halsen. MR caput ga samme funn som ved CT. Det ble "i forbifarten" tatt en IGRA-test som var positiv.



*MR caput tatt 3 dager etter innkomst*

**Kommentar:** Det kan være vanskelig å skille neoplasier fra infeksiose lesjoner i CNS. Hos pasienter fra høyendemiske land, må tuberkulose stå høyt på listen over differensialdiagnoser. IGRA er nærmest verdiløs i utredningen siden de aller fleste som er oppvokst i høyendemiske strøk vil være positive.

Tuberkuløs meningitt diagnostiseres ved spinalpunksjon, der typiske funn er lav glukose, høyt protein og høyt leukocyt-tall. *M.tuberculosis* PCR er positiv i CSF hos minst halyparten. Ved isolerte tuberkulomer er sensitiviteten lavere. Det kan være fornuftig å sikre mykobakterie-diagnostikk fra andre lokalisasjoner (urin, luftveier) parallelt.

Pga positiv IGRA-test ble infeksjonsmedisiner kontaktet. Den kliniske tilstanden var litt bedre de første dagene etter innkomst, sannsynligvis som følge av initial steroideffekt, for deretter å fallere betydelig med høy feber og økende forvirring.

Seks dager etter innkomst ble han tilsett av infeksjonslege som fant en alvorlig syk mann med tydelig nakkestivhet og svekket sensorium. Den første lymfeknutebiopsien ble besvart uten tegn til malignitet, men med funn av fibrose, inflammasjon og enkelte granulomer. Dette styrket mistanken om tuberkulose, og vi startet opp empirisk behandling med et modifisert regime i form av isoniazid 300 mg x 1, rifampicin 600 mg x 2, pyrazinamid 2000 mg x 1 og moksifloksacin 800 mg x 1. Vi avsto fra spinalpunksjon pga nedsatt GCS og romoppfyllende prosesser i hjernen.

**Kommentar:** Flere av de vanlige tuberkulosemedikamentene har dårlig CNS-penetrasjon. Isoniazid og pyrazinamid penetrerer godt, mens rifampicin-konsentrasjonen i CSF kun er 20% av serum-verdi og dosen bør derfor

økes til 15-20 mg/kg/d. Etambutol penetrerer dårlig og kan erstattes med et kinolon (levofloxacin og moxifloxacin) i denne settingen. Moksifloksacin må dessuten gis i økt dose ved samtidig bruk av rifampicin.

Det ble sikret en ny lymfeknutebiopsi påfølgende dag som var *M.tuberculosis* PCR positiv. Det ble ikke påvist genotypisk rifampicin-resistens. HIV-test var negativ.

Pasienten var på dette tidspunktet alvorlig syk og preget av sin CNS-infeksjon. Det var utfordrende å få i ham tablettene, men ved hjelp av gode og tålmodige sykepleiere lyktes dette stort sett. Nasogastrisk sonde ble forsøkt, men han autoseponerte denne flere ganger. Det ble gitt vanlig støttebehandling med total parenteral ernæring og lavmolekylært heparin i profylaksedoser. Han fikk dessuten deksametason 24 mg daglig IV, pluss pyridoksin 40 mg x 1 for å hindre perifer nevropati.

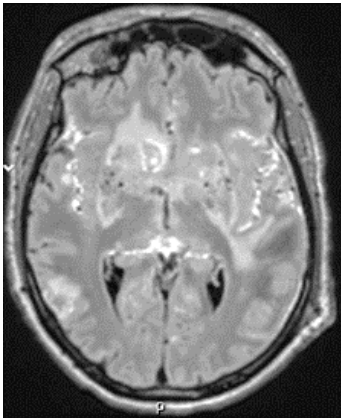
**Kommentar:** Samtidig dekning med dexametason er anbefalt ved tuberkuløs meningitt for å hindre komplikasjoner. Pga interaksjon med rifampicin må man dosere dobbelt. Litteraturen er ikke entydig, men initial dose på 0,4 mg/kg/d (max 24 mg daglig) med gradvis nedtrapning over 6-8 uker er i tråd med britiske retningslinjer.

Til vår skuffelse tilkom det ingen klinisk bedring de neste par ukene. Snarere ble han enda mer svekket mentalt, og nytt CT caput tatt 3 uker etter innkomst viste hydrocephalus-utvikling. Han ble derfor overført til nevrokirurgisk avdeling ved Rikshospitalet, der det ble anlagt ekstern cerebral ventrikeldrenasje (EVD) og deretter ventriculo-peritoneal shunt. Han ble så tilbakeført til vårt sykehus etter en uke.

**Kommentar:** Hydrocephalus er en vanlig komplikasjon ved tuberkuløs meningitt og kan skyldes både redusert

absorpsjon av CSF i subarachnoidea (kommuniserende hydrocephalus) eller avklemning av ventrikkelsystemet (obstruktiv hydrocephalus) pga inflammasjon/eksudat ved skallebasis eller paradoksalt vekst av intracerebrale tuberkulomer. Man bør ha lav terskel for å repetere CT caput ved nye neurologiske symptomer - eller forverring av eksisterende symptomer - også lenge etter oppstart av behandling.

I ukene som fulgte så vi fortsatt ingen bedring, han var nærmest paralytisk i beina, og var 100% pleietrengende. Det ble tatt et nytt MR caput som viste multiple bilaterale infarkter av varierende alder sentralt i hjernen. CT angiografi viste ingen vaskulitt. Acetylsalisylsyre ble lagt til behandlingsopplegget.



MR caput tatt etter 9 ukers antituberkuløs behandling

**Kommentar:** Cerebrale infarkter er en fryktet komplikasjon til tuberkuløs meningitt. Infarktene rammer typisk i kjerneområdene der tilførende arterier «bader i» inflammasjon og eksudat. Rasjonale baksteroidbehandling er nettopp å forhindre dette, men det er ikke vist at høyere doser har noen effekt på sykdomsprosessen når den først er etablert.

I ukene som fulgte var tilstanden stasjonær.

Han hadde vedvarende forhøyet CRP rundt 80, og for å utelukke shunt-infeksjon ble det gjort spinalpunksjon (for første gang i forløpet) ca 7 uker etter innleggelse. Denne viste 702 leukocytter (88% mononukleære), lett redusert glukose (1/3 av serum-verdi) og ekstremt høyt protein (>20 g/L). Det var ingen vekst av bakterier, og negativ M.tuberculosis PCR og 16s-sekvensering.

Tilstanden virket ikke lystelig og en snikende uro for at vi hadde oversett noe krøp inn. Kunne det være slik at han hadde en helt banal glandel-TB og en helt annen sykdomsprosess i hjernen? Han kommer fra øst-Afrika der flere parasittsykdommer kan ramme hjernen. Vi sikret serologi til cysticercose, echinococcose og schistosomiasis, som alle ble sendt til nasjonal referansefunksjon for parasitt-serologi ved UNN. De to førstnevnte kom ut negativt, men han var positiv for anti-schistosoma IgG. Vi sjekket schistosoma PCR i urin og fæces som begge var negative. Ny MR caput 9 uker etter igangsatt antituberkuløs behandling viste betydelig progresjon av patologiske forandringer.

**Kommentar:** Sentralnervøs schistosomiasis er velkjent i endemiske strøk og skyldes inflammatorisk reaksjon mot ektopiske egg. Dette er imidlertid ingen raskt progredierende sykdom og passet egentlig dårlig med vår pasient. Positiv schistosoma antistoff hos en mann oppvokst i Afrika, kan være et serologisk "arr" og har ikke nødvendigvis kausal sammenheng med aktuell sykdom. Når forløpet ikke blir som forventet, kan det uansett være lurt å ringe en venn. I dette tilfellet konfererte vi med Ullevål sykehus og ble enige om at hjernebiopsi ville være klargjørende.

Tre måneder etter igangsatt TB-behandling ble det gjort hjernebiopsi. Denne var positiv



for *M.tuberculosis* PCR. Vi kunne dermed konkludere med at vår initiale diagnose var korrekt. Det er foreløpig ingen vekst av mykobakterier, og vi antar at positiv PCR-analyse ikke er uttrykk for tilstedeværelse av viable mykobakterier. Det ble imidlertid likevel lagt til amikacin til behandlingen slik at han per i dag får 5 aktive medikamenter. Tanken er å trappe ned til standard duoterapi (rifampicin og isoniazid) dersom det ikke er vekst av mykobakterier i hjernebiopsien. Pasienten er fortsatt inneliggende og preget av hjerneorganisk sykdom.

### **Oppsummering:**

Denne litt deprimerende kasuistikken illustrerer en sjelden infeksjons-sykdom, der korrekt diagnose er avgjørende for å forhindre kalamiteter. Spinalpunksjon ved innkomst ville sannsynligvis fremskyndet diagnosen, men man kan forstå at vaktteamet gjorde CT caput i forkant siden det ikke egentlig var noen mistanke om bakteriell meningitt. Og da CT caput viste romoppfyllende prosess med ødem, ble spinalpunksjon ansett som kontraindisert. Det ble en ytterligere "doctor's delay" ettersom han ble liggende som onkologisk pasient i flere dager.

**Jeg vil driste meg til å påstå at en afrikaner som innlegges med noe litt underlig, alltid skal tilsees av infeksjonsmedisiner.**



Ved mistanke om alvorlig tuberkulose, slik som sentralnervøs- eller miliær tuberkulose, må man starte TB-behandling empirisk. Det er selvsagt også viktig å sikre adekvat materiale slik at diagnosen kan bekreftes i etterkant. Hos vår pasient var det vekst av *M.tuberculosis* i lymfeknutebiopsi, og det ble ikke påvist resistens.

Vår pasient fikk flere alvorlige komplikasjoner til CNS-tuberkulose. Tillegg av dexametason ved TB-meningitt anbefales for å forhindre hjerneinfarkter. Årvåkenhet og repetert CT caput ved nevrologisk forverring er nødvendig for å oppdage hydrocephalus-utvikling.

Pasientens pårørende har samtykket til publikasjon.

*Asgeir Johannessen,  
Infeksjonsmedisinsk avdeling,  
Sykehuset i Vestfold, Tønsberg*







## 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 !