

# Penicillin og aminoglykosid ved febril nøytropeni

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Feber hos nøytropene pasienter kan være uttrykk for en alvorlig, dødelig underliggende bakteriell sepsis. I Norge er behandling med penicillin og aminoglykosid førstevalg ved febril nøytropeni. I de fleste land startes monoterapi med et bredspektrret betalaktamantibiotikum.

**Materiale og metode.** Litteraturgjennomgang og forespørsel blant eksperter identifiserer fem norske studier som evaluerer behandling med penicillin og aminoglykosid ved febril nøytropeni. Disse studiene presenteres og vurderes med hensyn til behandling med penicillin og aminoglykosid ved febril nøytropeni.

**Resultater.** Dødeligheten ved febril nøytropeni er ca. 5 % både i de norske studiene og i internasjonale større materialer. Behovet for å modifisere antibiotikaregimet er noe større ved initial behandling med penicillin og aminoglykosid (60 %) enn ved bredspektrret betalaktammonoterapi (40 %). De norske studiene strekker seg over 20 år. Kliniske blodkulturisolater fra denne pasientgruppen viser stabile resistensforhold.

**Fortolkning.** Tross metodologiske svakheter har alle studiene samme konklusjon: penicillin og aminoglykosid er effektiv og sikker initial empirisk behandling, forutsatt at behandlingen justeres ved utilfredsstillende klinisk respons.

> Se også side 2690

Cellegiftbehandling i forbindelse med kreftsykdom fører ofte til beinmargsuppresjon og nøytropeni (nøytrofile granulocytter  $< 1,0 \times 10^9/l$ ). Disse pasientene får ofte feber (i praksis definert som temperatur  $> 38,0^\circ\text{C}$  over flere timer eller  $> 38,5^\circ\text{C}$  ved en enkeltmåling). Selv om pasientene initialt kan ha lite symptomer, kan en bakteriell infeksjon hos nøytropene pasienter raskt forverre seg til en dødelig tilstand. For 40–50 år siden var det opptil 90 % dødelighet ved febril nøytropeni med gramnegativ sepsis (1). I 1970- og 80-årene ble det gjennomført store prospektive, randomiserte internasjonale multisenterstudier som lærte oss mye om epidemiologien ved febril nøytropeni og om hvordan febril nøytropeni best skal behandles (2–5). Påvisbar bakteriemi forekommer i 20–30 % av tilfellene, men infeksjoner antas å være årsak til feber hos 70–80 % (2). De resterende episodene skyldes transfusjonsreaksjoner, reaksjoner på kjemoterapibehandlingen og andre medikamenter og immunreaksjoner knyttet til underliggende sykdom og behandling. Ved bakteriemi er grampositive infeksjoner noe vanligere enn gramnegative. De mest alvorlige infeksjonene skyldes fortsatt gramnegativ sepsis og av og til sepsis med grønne (orale) streptokokker. Infeksjoner med *Pseudomonas* og med gule stafylokokker var mest vanlig for 40–50 år siden. I dag er *pseudomonas*infeksjoner relativt sjeldne.

I de fleste nyere studier er dødeligheten ved febril nøytropeni ca. 5 % og enda lavere hvis man kun vurderer dødelighet av den initiale årsaken til den febrile nøytropeniepisoden (6). Nøkkelen til reduksjon i dødelighet er først og fremst at vi har lært å starte bredspektrret antibiotikabehandling raskt (innen en time) (7–8). De store studiene i 1970- og 80-årene lærte oss at kombinasjonen av et betalaktam, fortrinnsvis et betalaktam virksomt mot *Pseudomonas*, og et aminoglykosid var god og sikker initial empirisk behandling (9). 50–60 % av pasientene i disse studiene kom gjennom episoden med febril nøytropeni uten at man endret den initiale antibiotikabehandlingen, som var kriteriet for suksess.

I Norge har det vært tradisjon å velge penicillin G og et aminoglykosid ved potensielt alvorlige bakterielle infeksjoner. Ved febril nøytropeni er det viktig å velge en kombinasjon som både har baktericid effekt mot gramnegative staver og som har effekt mot grampositive kokker, i første rekke mot streptokokker (10). En slik kombinasjon er

også erfaringsmessig adekvat initial behandling mot gule stafylokokker.

Nyere studier har vist at monoterapi med et bredspektrret betalaktam, som for eksempel kombinasjonen piperacillin-tazobactam, et tredje generasjons kefalosporin eller et karbapenem er god og sikker initial behandling (7, 11). Metaanalyser viser også noe mindre bivirkninger når det ikke gis aminoglykosid (11). Dette er etter hvert blitt førstevalgsbehandling i de fleste land. I Norge er monoterapi med et bredspektrret betalaktam annenlinjebehandling ved persisterende feber og/eller klinisk forverring. Penicillin og aminoglykosid er mindre resistensdrivende enn bredspektrret betalaktam (12). Dette har vært et viktig argument for å holde på penicillin og aminoglykosid som førstevalg. Flere norske studier har hatt som mål å studere om initial behandling med penicillin og aminoglykosid er sikker og effektiv ved febril nøytropeni (tab 1) (11, 13–17). Vi presenterer disse studiene og gir anbefaling for antibiotikabehandling.

## Materiale og metode

Ved litteraturgjennomgang identifiserer vi fem norske studier som evaluerer behandling med penicillin og aminoglykosid ved febril nøytropeni. Et datasøk i Medline og i EMBASE identifiserer ingen liknende studier utført i de andre nordiske landene. Disse studiene presenteres og vurderes med henblikk på behandling med penicillin og aminoglykosid ved febril nøytropeni.

## Norske studier

De fem studiene presenteres i tabell 1. Den første studien er en prospektiv, randomisert studie fra Rikshospitalet. Den ble presentert i 1990 på GlaxoSmithKlines Norsk ceftazidimsymposium (13), men resultatene er ikke publisert i et tidsskrift med fagfelleevaluering.

## Hovedbudskap

- Ubehandlet febril nøytropeni har høy dødelighet
- Penicillin og aminoglykosid er god og sikker initial empirisk behandling ved febril nøytropeni
- Ved utilfredsstillende klinisk respons bør antibiotikabehandlingen endres og bred gramnegativ dekning opprettholdes

## Dag Torfoss

dag.torfoss@radiumhospitalet.no  
Kreftklinikken  
Fagområde onkologi  
Radiumhospitalet  
Rikshospitalet  
Montebello, 0310 Oslo

## E. Arne Høyby

Divisjon for smittevern  
Nasjonalt folkehelseinstitutt

## Harald Holte

Stein Kvaløy  
Kreftklinikken  
Fagområde onkologi, Radiumhospitalet

Bredspektret betalaktammonoterapi, bl.a. i form av ceftazidim, var på vei inn i behandlingen ved febril nøythropeni i mange land, og hypotesen var at ceftazidim var minst like bra som standardkombinasjonen benzylpenicillin pluss netilmicin hos pasienter med akutt leukemi, granulocytopeni og mistenkt infeksjon. De to behandlingsgruppene var sammenliknbare. Pasientene kunne inkluderes flere ganger. Av 144 febrile episoder var 116 evaluerbare. 96 % (53 av 55) av episodene i ceftazidimgruppen og 89 % (54 av 61) av episodene i penicillin-netilmicin-gruppen ble vellykket behandlet. Tillegg av kloksacillin og/eller metronidazol var tillatt og ble gitt 25 ganger. I 28 episoder (19 %) ble det gitt annen antimikrobiell behandling (ofte empirisk aminoglykosid i tillegg til ceftazidim), og disse ble vurdert som ikke evaluerbare. I ceftazidimgruppen var det to dødsfall, og i penicillin-netilmicin-gruppen var det fire dødsfall. Alle dødsfall ble bedømt som en følge av underliggende sykdom eller av medisinske komplikasjoner uten relasjon til antibiotikaterapien. Bakteriell etiologi ble påvist i mindre enn 30 % av tilfellene. Etiologisk agens ble uten unntak eliminert i begge behandlingsgruppene. Medikamentrelaterte bivirkninger forekom i begge grupper. Ingen av reaksjonene ble vurdert som alvorlige. Studien konkluderte med at initial monoterapi med ceftazidim ved feber hos granulocytopenne leukemipasienter var et akseptabelt alternativ til behandling med penicillin og netilmicin (S. Frøland, personlig meddelelse).

To retrospektive studier ble publisert i slutten av 1990-årene. Hammerstrøm og medarbeidere så på 84 episoder med dokumentert bakteriemi hos leukemipasienter med nøytrofile granulocytter  $< 0,5 \times 10^9/l$  i minst én uke (14). 54 % av blodkulturisolatene var gramnegative staver, som alle var følsomme for aminoglykosider, og nesten alle var følsomme for ceftazidim og imipenem. Penicillin og aminoglykosid ble brukt

som initialbehandling i 43 % av episodene. Bare 15 % av pasientene som fikk penicillin og aminoglykosid, hadde infeksjon med penicillinfølsomme mikrober. Ingen pasienter døde av den initiale bakteriemi med penicillinresistente mikrober under penicillin og aminoglykosidbehandlingen. Total infeksjonsdødelighet hos leukemipasientene med bakteriemi var 8 %. Pasienter som døde hadde oftest leukemi i terminal fase. Gjennombruddsinfeksjoner med *Stenotrophomonas maltophilia* og *Pseudomonas aeruginosa* forårsaket 50 % av de dødelige infeksjonene.

Tangen og medarbeidere undersøkte 276 febrile episoder hos 85 nøytropenne pasienter med akutt myelogen leukemi (15). 72 % av episodene ble behandlet empirisk med penicillin og aminoglykosid, og 94 % av disse episodene ble vellykket behandlet. Vellykket behandling omfattet også dem som fikk endret antibiotikaregimet, hvilket skjedde i 69 % av tilfellene. Gramnegative mikrober ble påvist i blodkultur i 44 av episodene, og to av disse hadde dødelig utgang.

Konklusjonen til begge disse studiene var at penicillin og aminoglykosid syntes å være god og sikker initial empirisk antibiotikabehandling forutsatt at behandlingen ble modifisert ved utilfredsstillende klinisk respons.

Sigurdardottir og medarbeidere fulgte prospektivt 282 episoder med febril nøythropeni hos 243 pasienter fra fem sykehus, i all hovedsak pasienter med hematologiske maligniteter (16). Målsettingen med studien var å analysere mikrobiologiske funn og resistensmønstre fra blodkulturisolater til pasienter med febril nøythropeni i forhold til behandling med penicillin og aminoglykosid. I 95 episoder (34 %) ble det påvist bakteriemi. Gramnegative organismer var årsak til 41 % av disse episodene, grampositive var årsak til 40 %, og i 19 % var episodene polymikrobielle. De vanligste mikroberne var *Escherichia coli* (26 %), alfa- og ikke-hemolytiske streptokokker (16 %), koagulasenegative stafylo-

kokker (12 %) og *Klebsiella*-arter (7 %). Ingen av de gramnegative isolatene var resistente mot gentamicin, meropenem, ceftazidim eller ciprofloksacin. I 59 % av episodene ble det gitt initial behandling med penicillin og et aminoglykosid. Total dødelighet var 7 %, og dødelighet ved bekreftet bakteriemi infeksjon var 1,2 %. Ingen dødsfall var relatert til gramnegativ sepsis. Fem av blodkulturisolatene ble funnet å være *Pseudomonas*-arter. Fire av disse ble initialt empirisk behandlet med penicillin og aminoglykosid. Det var ingen dødsfall hos pasienter med *Pseudomonas* i blodkultur (K. Sigurdardottir, personlig meddelelse).

Torfoss og medarbeidere publiserte en prospektiv, randomisert multisenterstudie der tobramycin én gang daglig ble sammenliknet med tobramycin tre ganger daglig (17). I begge armene av studien ble tobramycin 6 mg/kg per døgn gitt sammen med penicillin 5 mill. IE  $\times 4$ . 174 av 210 randomiserte pasienter var evaluerbare. 155 pasienter hadde lymfom eller leukemi som underliggende cancerdiagnose. Pasientene i begge behandlingsgrupper var sammenliknbare. Primært endepunkt for studien var, i tråd med liknende internasjonale studier, endring av antibiotikaregimet. I begge armer av studien ble 40 % behandlet uten endring av antibiotikaregimet (bortsett fra tillatte doseendringer av tobramycin). I klinisk praksis er det reelle kriterium på vellykket behandling at feber og infeksjonstegn går tilbake uansett endring av antibiotikaregimet. Med modifisering av antibiotikaregimet ble alle pasienter i denne studien vellykket behandlet med oppfølging til dag 30 etter randomisering. Gjennomsnittlig tid til endring av antibiotikaregimet var fem dager. 18 pasienter (10 %) endret regime de første tre dager. De vanligste endringene var bytte til ceftazidim (70 pasienter) og/eller til et karbapenem (35 pasienter). Det ble ikke registrert hvorfor man valgte å bytte til det ene eller det andre regimet. Andre bredspekt-

**Tabell 1** Oversikt over norske studier av antibiotikabehandling ved febril nøythropeni

Studie, år (referanse)	Pasientenes diagnoser	Pasienter/episoder behandlet med penicillin G + aminoglykosid	Endring eller tillegg av andre antibiotika i prosent av pasienter behandlet med penicillin G + aminoglykosid	Response rate (%) med og uten endring av antibiotika	Dødelighet (%) første 30 dager etter febril nøythropeni	Dødelighet som følge av den initiale infeksjonen (%)
Frøland, 1990 (13)	Akutt leukemi	72 pasienter	25	89	6	0
Hammerstøm, 1998 (14)	Leukemipasienter med bakteriemi	34 pasienter	52	-	8	-
Tangen, 1999 (15)	Akutt myelogen leukemi	198 episoder	69	94	8	-
Sigurdardottir, 2005 (16)	Flest hematologiske maligniteter	166 episoder	-	-	7	0,8
Torfoss, 2007 (17)	Flest lymfom- og leukemipasienter	174 pasienter	60	100	0,6	0
Norske studier samlet			Ca. 60	90–100	5–10	0–1
Internasjonal, bredspektret betalaktam <sup>1</sup> -behandling (11)	Cancerpasienter		Ca. 40	90–100	5–10	0–1

<sup>1</sup> Bredspektrede betalaktamer = Tredjegenasjons kefalosporiner, antipseudomonaspenicilliner med eller uten betalaktamaseinhibitorer og karbapenemer

rede betalaktamantibiotika og fluorokinoloner ble sjelden brukt. 31 pasienter hadde oppvekst i blodkultur. Seks av disse ble behandlet uten endring i antibiotikaregimet. For ingen gruppe var det forskjell i resultatene mellom de to behandlingsarmene. Økningen i serumkreatinin var liten og lik i begge gruppene.

Blant disse fem studiene med 932 episoder med febril nøyropeni, hvorav 644 ble behandlet med penicillin og aminoglykosid, er det bare to prospektive studier. Dette svekker kunnskapsgrunnlaget som kan trekkes ut av det norske materialet. Imidlertid har alle studiene, utført over en periode på 20 år, i all hovedsak like konklusjoner: Initial empirisk behandling med penicillin og aminoglykosid ved febril nøyropeni synes effektiv og sikker, forutsatt at behandlingen modifiseres ved utilfredsstillende klinisk respons. Videre synes forekomsten av resistens i blodkulturisolatene å være stabil i denne perioden.

### Behandlingsanbefalinger

Ut fra dagens resistensepidemiologi i Norge er penicillin og aminoglykosid fortsatt effektiv og sikker initial behandling ved febril nøyropeni. Gramnegative stavbakterier og grampositive streptokokker (både alfa- og betahemolytiske) er de mikrober som erfaringsmessig kan gi de mest fulminante kliniske forløp ved febril nøyropeni. Så lenge de gramnegative stavbakteriene er følsomme for aminoglykosider, og så lenge de aktuelle streptokokkene er følsomme for penicillin og/eller aminoglykosider, synes dette å være en rimelig anbefaling. Gule stafylokokker produserer ofte betalaktamase og er resistente mot vanlig penicillin, men aminoglykosidresistens er svært sjelden i Norge (18). Initial behandling med penicillin og aminoglykosid er erfaringsmessig adekvat ved bakteriemi med gule stafylokokker, men oftest vil det være rimelig å bytte ut penicillin med kloksa- eller dikloksacillin ved gule stafylokokker i blodkultur. Fortsatt gramnegativ dekning må opprettholdes (aminoglykosid) selv om blodkulturen kun viser vekst av grampositive bakterier.

Underdosering med aminoglykosider er vanlig. For å sikre serumtoppkonsentrasjoner av aminoglykosid på minst  $10 \times \text{MIC}$  (minste inhiberende konsentrasjon til bakterien), må høye doser gis initialt. I henhold til norsk mikrobiologisk epidemiologi vil dette som oftest bety toppkonsentrasjoner på 10–15 mg/l (18). Dosering én gang i døgnet sikrer adekvate toppkonsentrasjoner i de aller fleste tilfeller og er sannsynligvis like effektivt som flergangsdosering i henhold til studien til Torfoss og medarbeidere (17). I alle fall bør første dose være høy. Det er også verdt å merke seg at aminoglykosidene har en raskere innsettende baktericid effekt og medfører mindre endotoksinfrigjøring enn kefalosporinene (19). Vi anbefaler at det gis minst 6 mg/kg første døgn, og at hele

dosen gis samtidig. Noen sykehus gir 7,5 mg/kg første døgn. Senere må dosen justeres etter serumkonsentrasjonsmålinger.

Dersom det foreligger kontraindikasjoner mot å velge et aminoglykosid (nyresvikt, massiv ascites, planlagt behandling med et aminoglykosid), tilsier erfaringen (10) at man bør velge et antibiotikum som har baktericid effekt mot gramnegative stavbakterier, dvs. et bredspektrert betalaktam eller et fluorokinolon. Både piperacillin-tazobactam (20), cefotaksim eller ceftriaxon (21) og ceftazidim (5) er erfaringsmessig gode alternativer. Karbapenemer bør spares til annen- eller tredjelinjehandling. Velges et fluorokinolon, bør det gis streptokokkdekning ved siden av, med for eksempel penicillin eller klindamycin. Klindamycin virker bakteriostatisk, men det er sannsynligvis adekvat ved infeksjoner med grampositive bakterier (10).

Initial soppbehandling er ikke nødvendig. Først etter flere dager med bredspektrert antibiotikabehandling kan det være aktuelt med empirisk behandling mot systemiske Candida-infeksjoner hos pasienter med persisterende feber eller økende kliniske symptomer. *C. albicans* er det dominerende funnet ved systemiske candidainfeksjoner i Norge, og disse er erfaringsmessig følsomme for flukonazol (22, 23). Aspergillusinfeksjoner er sjeldne og blir først et problem etter 14 dager eller mer med nøyropeni.

### Konklusjon

I Norge er penicillin og et aminoglykosid effektiv og sikker initial antibiotikabehandling ved febril nøyropeni. Sammenliknet med initial behandling med et bredspektrert betalaktam, må kanskje antibiotikabehandlingen modifiseres noe oftere (tab 1) avhengig av klinisk respons, men ingen antibiotikaregimer garanterer vellykket utfall alene. Nøye daglig klinisk oppfølging er av avgjørende betydning for et vellykket utfall. Antibiotikabehandlingen må starte raskt hos nøyropene pasienter som utvikler feber, og den må derfor med nødvendighet være empirisk. Det må velges et middel med baktericid effekt mot gramnegative staver, dvs. et aminoglykosid, et fluorokinolon eller et bredspektrert betalaktam. Det er grunn til å tro at kombinasjonen av penicillin og aminoglykosid er mindre resistensdrivende enn bredspektrerte betalaktamantibiotika. Vi bør holde på penicillin og aminoglykosid som førstevalg ved febril nøyropeni.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

### Litteratur

1. Bodey GP. The evolution of antibiotic therapy for neutropenic patients. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2660–5.
2. Klastersky J, Gaya H, Glauser MP et al. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis* 1978; 137: 14–29.
3. Zinner SH, Gaya H, Glauser MP et al. Combination of amikacin and carbencillin with or without cefazolin as empirical treatment of febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 1983; 1: 597–603.

4. Klastersky J, Glauser MP, Schimpff SC et al. Prospective randomized comparison of three antibiotic regimens for empirical therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 263–70.
5. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of Gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1692–8.
6. Paul M, Yahav D, Fraser A et al. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 176–89.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. IDSA guidelines. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730–51.
8. Torfoss D, Høiby EA. Diagnostikk og behandling av infeksjoner hos pasienter med kreft. Oslo: Det Norske Radiumhospital, 2004.
9. Klastersky J. Empirical antibiotic therapy in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; 29A: S6–10.
10. Finberg RW, Moellering RC, Tally FP et al. The importance of bactericidal drugs: future directions in infectious disease. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1314–20.
11. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; nr. 2: CD003038.
12. de Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA et al. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000; 355: 973–8.
13. Frøland SS, Myrvang B, Evensen S et al. Monoterapi med ceftazidim hos pasienter med akutt leukemi og granulocytopeni. Erfaringer fra Rikshospitalet. Norsk ceftazidimsymposium. Oslo: Glaxo-SmithKline, 1990: 45–50.
14. Hammerstrøm J, Jacobsen T. Bakteriemi ved granulocytopeni – mikrobiologi og empirisk antibiotikabehandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 4370–5.
15. Tangen JM, Berentsen S, Dahl IM et al. Empirisk antibiotikabehandling hos pasienter med akutt myelogen leukemi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 35–8.
16. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 455–64.
17. Torfoss D, Høiby EA, Tangen JM et al. Tobramycin once versus three times daily, given with penicillin G, to febrile neutropenic cancer patients in Norway: a prospective, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 711–7.
18. NORM/NORM-VET 2006. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. [www.vetinst.no/nor/Forskning/Rapporter/Norm-Norm-Vet-rapporten](http://www.vetinst.no/nor/Forskning/Rapporter/Norm-Norm-Vet-rapporten) (12.6.2008).
19. Gosciski G, Lundholm M, Odenholt I et al. Variation in the propensity to release endotoxin after cefuroxime exposure in different gram-negative bacteria: uniform and dose-dependent reduction by the addition of tobramycin. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 40–6.
20. Cometta A, Kern WV, De Bock R et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 382–9.
21. Karthaus M, Cornely OA. Ceftriaxone in febrile neutropenia. *J Chemother* 2003; 15: 311–9.
22. Sandven P, Bevanger L, Digranes A. The Norwegian Yeast Study Group. Candidemia in Norway (1991 to 2003): Results from a nationwide study. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1977–81.
23. Torfoss D, Sandven P. Invasive fungal infections at The Norwegian Radium Hospital 1998–2003. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 585–9.

*Manuskriptet ble mottatt 7.11. 2007 og godkjent 12.6.2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.*