



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING



Antibiotika- resistens

Vi trenger bedre evidens for
anbefalinger om antibiotikabruk

SIDE 910, 950, 957

Bør svært skrøpelige
pasienter få koronavaksine?

SIDE 963

Fra Legeforeningens
landsstyremøte

SIDE 984, 1010-19

Hør de nyeste episodene av Tidsskriftets podkast



KJØNNSINKONGRUENS OG TRANSPERSONERS MØTE MED HELSEVESENET

Gjest: Esben Esther Pirelli Benestad

ENDOMETRIOSE

Gjester: Mette Haase Moen og Guri Bårdstu Majak

HVOR GODT FUNKER VIDEOKONSULTASJONER?

Gjester: Anne Therese Tveter og Nina Østerås

I tillegg forteller Are Brean annenhver uke om siste nytt fra internasjonale medisinske tidsskrifter.

Stetoskopet finner du der du lytter til podkast, på tidsskriftet.no/podkast eller via QR-koden til venstre



Lat-Hans



ARE BREAN
SJEFREDAKTØR

At vi alle skal gå litt mer, bør være helseøkonomenes våte drøm. Moderat fysisk aktivitet i form av gange forebygger en lang rekke sykdommer, og Transportøkonomisk institutt regnet i 2009 ut at den positive helseeffekten av økt gange i befolkningen er tre kroner per gatte kilometer. I dag følger bare én av tre nordmenn gjeldende minimumsanbefalinger for moderat fysisk aktivitet. Norge er nå det landet i Norden med høyest andel voksne innbyggere med fedme.

Samtidig tilbyr et titalls aktører elsparkesykler i norske byer. Sparkesyklene til bare én av aktørene ståfraktet oss nesten 6 millioner kilometer i 2020. Alternativet ville vært å gå for nærmere 60 % av de stående, viser en studie.

Der Lat-Hans går foran, kommer Smal-Hans etter, lyder et gammelt norsk ordtak. Nåtidens Lat-Hans står rett opp og ned. Men Smal-Hans kommer fortsatt etter.

LES I DETTE NUMMERET

Antibiotikabruk og antibiotikaresistens

Andelen urinveisinfeksjoner med *E. coli* med resistens mot trimetoprim er høyere hos barn enn hos voksne. Dette viser en studie basert på flere enn 13 200 urinisolater registrert i Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM). Forfatterne anbefaler at trimetoprim kun bør brukes etter resistensbestemmelse.

Evidensgrunnlaget for retningslinjer for antibiotikabruk må styrkes, skriver Sigurd Høie i sin lederkommentar. Han leder arbeidet med å revidere de nasjonale retningslinjene for bruk av antibiotika. I en global sammenheng trengs strengere tiltak, bl.a. bekjempelse av fattigdom og strengere regulering av legemidler.

SIDE 910, 950, 957

Bør svært skrøpelige pasienter få koronavaksine?

Vaksinasjon mot covid-19 er trygt, også for de aller fleste sykehjemspasienter. Hos noen få pasienter med høy skrøpelighet er det sannsynlig at vaksineringsen bidro til å akselerere en allerede pågående dødsprosess. Dette viser en vurdering av 100 meldinger om mistenkte fatale bivirkninger av vaksinen, gjennomført av fire spesialister i geriatri. Deres vurderinger er usikre, men tilsier at nytte versus risiko bør vurderes nøye hos de mest skrøpelige pasientene.

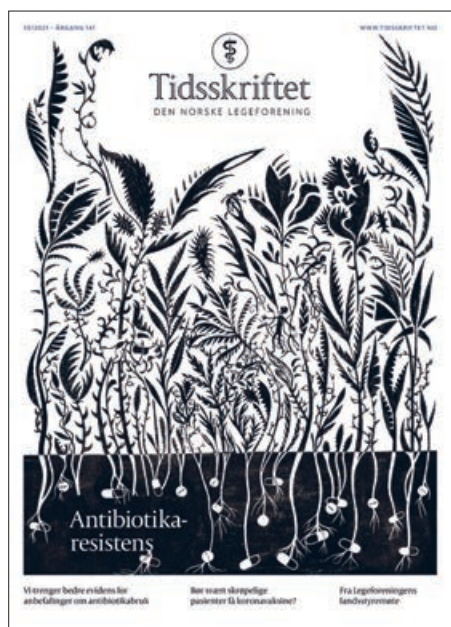
SIDE 963

Fra Legeforeningens landsstyremøte

«Om det er smittesporing, livredning, opplysning, forskning eller kritisk tenkning, så står legene i front. For leger tar ledelsen. Leger har ansvaret og tar ansvaret.» Dette sa Marit Hermansen, avtroppende president, i sin tale på Legeforeningens landsstyremøte, som også i år ble holdt digitalt. Landsstyret valgte Anne-Karin Rime fra Overlegeforeningen til ny president og Nils Kristian Klev fra Allmennlegeforeningen til ny visepresident og vedtok nytt arbeidsprogram for perioden 2021–23. Geir Riise takker av etter tolv år som foreningens 13. generalsekretær.

SIDE 984, 1010–19

FORSIDE



Illustrasjon © Kristina Farstad Bjerkek

Antibiotikaresistens vokser ukontrollert. Uten at det tas grep, er vi på vei mot en postantibiotisk æra, der vanlige infeksjoner og små skader igjen vil kunne drepe. «Utfordringen min lå i å vise at antibiotika i seg selv ikke er en negativ ting, men at vi har blitt fanget i noe vi ikke kunne forutse, noe vi ikke kommer oss ut av», sier Kristina Farstad Bjerkek, som har illustrert forsiden. «Ved første øyekast ser illustrasjonen kanskje ut som en pen botanisk tegning, men når man ser nærmere etter, er det både mennesker og dyr i stor fare. De sitter fast i en aggressiv jungel som gror opp fra piller og medisiner», sier Bjerkek. Flere av hennes arbeider kan du se her: www.kristinabjerkek.com

Fra redaktøren

909 Først registrere, så rapportere
Are Breaun

Leder

910 Bedre grunnlag for bærekraftig antibiotikabruk
Sigurd Høye

DEBATT

Kommentarer

912 Kvalitetssikrede kostholdsråd
Erik K. Arnesen og medarbeidere

Omega-3-tilskudd og hjerte- og karsykdommer
Dag Tveiten og medarbeidere
Tilsvaret: *Peder Myhre og medarbeidere*

914 Retten til å delta i arbeidslivet
Jon Fiske

Baserer synspunkter på myter
Lars Øivind Krafft Sande, Lars Kristian Gullestad

915 Nye veier å gå for bedre epilepsibehandling
Kjell Heuser og medarbeidere

916 Rettelser

Debatt

918 Covid-19 og epilepsi
Kjell Heuser, Toni Christoph Berger, Oliver Henning, Sigrid Svalheim, Jørn Mandla Sibeko, Karl O. Nakken, Erik Taubøll

922 Norge må si ja til rettferdig tilgang til covid-19-vaksiner
Katarina Foss-Solbrekk

924 Kolleger drept i Gaza
Hanne Heszlein-Lossius, Sidsel Gilbert, Mina Adampour, Inger Sandanger, Anne Berit Guttormsen, Grete Alrek Iversen, Vegard Andersen, Vilde Ravnsborg Gurigard, Mette Løkeland, Svein Are Osbakk, Tori Husum, Marit Tuv, Gro Lillegraven, Kristine Wærhaug, Ebba Wergeland, Emmelinn Bråtane, Live Helbæk

927 På vei mot en multiresistent seksuelt overførbar infeksjon?
Usha Hartgill, Karianne Nodenes, Harald Moi

930 Alle typer hjerneslag må gjenkjennes prehospitalt
Maren Ranhoff Hov, Mona Guterud, Helge Fagerheim Bugge, Karianne Larsen, Kristi C.G. Bache, Kjell Otto Fremstad, Else Charlotte Sandset

934 Teknologi redder fosterliv
Anne Eskild, Irene Skau, Camilla Haavaldsen, Jostein Grytten

935 Basalcellekarsinomer i ansiktet feilbehandles for ofte
Ingrid Roscher, Trine Brevig, Petter Gjersvik

938 Å gjøre det enklere å ta gode matvalg
Ingrid Laukeland Djupegot

Kronikk

942 Se opp for endometriose
Mette Haase Moen, Guri Bårdstu Majak, Ingrid Marie Ringen, Anne Veddeng

945 Justissektorens inntog i norsk psykiatri
Øyvind Holst, Stine Kilden

947 Motivasjon og selvbestemmelse
Eivind Meland, Gro Beate Sandal

950 Resistens roper på revolusjon
Amanda Hylland Spjeldnæs

VITENSKAP

Fra andre tidsskrifter

954 Slik ble psykiatri mer biologisk orientert

955 En vaksine som beskytter mot alle influensaformer?

956 Hvordan best bevare en lever under transplantasjon
Fødselsdepresjon er vanligere hos kvinner med multipel sklerose

Originalartikler

957 Antibiotikaresistens ved urinveisinfeksjoner hos barn i Norge
Christian Magnus Thaulow, Paul Christoffer Lindemann, Claus Klingenberg

963 Dødsfall i sykehjem etter covid-19-vaksine
Torgeir Bruun Wyller, Bård Reiakvam Kittang, Anette Hysten Ranhoff, Pernille Harg, Marius Myrstad

Klinisk oversikt

968 Diagnostikk og behandling av autoimmun hepatitt
Mette Vesterhus, Kristine Wiencke, John Willy Haukeland, Svein Oskar Frigstad, Lars Normann Karlsen, Kristin Kaasen Jørgensen, Trine Folseraas

Noe å lære av

972 En mann i 40-årene med rask forverring av kronisk fotsår
Thomas Tetens Moe, Marcus Gürgen, Erling Undersrud, Rune Klepp, Harald Sola

Kort kasuistikk

977 Akutt appendisitt i et femoralbrokk
Ingrid Thobro Schiøtz, Rafael Georg Breuer

979 Subakutt tyreoiditt etter covid-19
Eirik Tjønnfjord, Ragnar Bekkhus Moe, Waleed Ghanima, Saad Aballi

Medisinen i bilder

982 Panners sykdom
Hege Nordlie, Maja Rognstad, Hege Iveland

Medisin og tall

983 Type I-feil og type II-feil
Stian Lydersen

MAGASIN

Intervju

984 En general går av
Marit Tveito

Essay

988 De sultet seg for å hjelpe andre
Lasse Bang, Øyvind Rø

Legelivet

994 «Du er lege, er du ikke?»
Karl O. Nakken

995 Selvmord under en pandemi
Erlend Hem

Språkspalten

996 Type I-feil og type II-feil – eller falskt positive og falskt negative funn?
Stian Lydersen

Tidligere i Tidsskriftet

998 Viktig vaksinasjon
Julie Didriksen

Anmeldelser

1000 Bøker

Minneord

1001 Minneord

ANNONSER

1003 Legejobber

1009 Spesialister

AKTUELT I FORENINGEN

Fra presidenten

1011 Et samlet landsstyre setter retning
Marit Hermansen

Aktuelt

1012 Anne-Karin Rime blir Legeforeningens nye president
Nytt arbeidsprogram vedtatt

- 1013 – Det er dere som har stått i front
Svein Aarseth gjenvalgt som leder i Rådet for legeetikk
- 1014 Beredskap under lupen
- 1015 Til kamp mot for små sykehus
Endring av lånerente i Lånefond for privat legepraksis
- 1016 Glimt fra landsstyremøtet
- 1018 Forsknings-prisdrøys til leger under landsstyremøtet
- 1019 Hun er vinneren av Legeforeningens lederpris 2021

Norges mest komplette stillingsportal for leger

UTVALGTE STILLINGER

TINN KOMMUNE

Fastlege

Frist 7. august

NORDREISA KOMMUNE

Fastlege

Frist 15. juli

SØRLANDET SYKEHUS HF

Overlege, radiologi

Frist 15. august

SYKEHUSET ØSTFOLD HF

LIS, onkologi

Frist 31. juli

NORDRE FOLLO KOMMUNE

Fastlege

Frist 25. juli

JEVNAKER KOMMUNE

Sykehjemslege

Frist 4. juli



Først registrere, så rapportere

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Antall kliniske studier i Norge skal dobles frem mot 2025. Det hjelper lite dersom resultatene ikke rapporteres.

Klinisk forskning bidrar til bedre og tryggere behandling, gir pasienter tilgang til ny diagnostikk og nye behandlingsmetoder, bidrar til å effektivisere helsetjenesten og øke verdiskapningen i norsk helse-næring. Helseforetakene har et lovpålagt ansvar for klinisk forskning. Det er en oppgave mange har tatt lett på. Blant de 2 500 styresakene som helseforetakene behandlet i 2019, hadde kun 23 forskning som hovedtema (1). Universitetssykehusene var ikke stort bedre: Forskning var hovedtemaet i kun 3 av 586 styresaker dette året (1). Og oppmerksomhet og ressursbruk ser ut til å følges ad: De fleste helseforetakene brukte samme år mindre enn 1 % av drifts-kostnadene på forskning (1).

«Rapportering av resultater fra kliniske studier i Norge var klart lavere enn i noe annet land»

I januar 2021 ble Nasjonal handlingsplan for kliniske studier lansert (2). Klinisk forskning skal heretter «være en integrert del av all klinisk praksis og pasientbehandling». Målet er at antallet kliniske studier skal dobles og at 5 % av alle pasienter i spesialisthelsetjenesten skal delta i kliniske studier innen 2025 (2).

Dersom forskningen skal komme pasientene til gode, må det imidlertid ikke bare forskes. Resultatene må også publiseres og rapporteres. For forskning som ikke offentliggjøres, er meningsløs. Det ser mange helseforetak og andre offentlige forskningsfinansierer ut til å ha glemt. Mens studieregistrering er blitt obligatorisk før man setter i gang kliniske studier, finnes det ingen som helst oversikt over hvorvidt resultatene blir publisert – eller om studiene i det hele tatt blir fullført.

Unntaket skal ifølge det felleseuropeiske regelverket være klinisk forskning på legemidler. Fra 2004 skal nemlig alle kliniske legemiddelstudier og deres resultater registreres i den europeiske databasen EudraCT (3). Nylig har initiativet TranspariMED gjennomgått registreringen i EudraCT for en rekke europeiske land, for Norges del i samarbeid med Stiftelsen Dam (4). Resultatene er nedslående. Rapportering av resultater fra kliniske studier i Norge var klart lavere enn i noe annet land. 13 norske studiesponsorer har registrert til sammen 204 kliniske studier siden 2004. Bare for 6 av disse 204

finnes det tilgjengelige resultater i registeret. Verstingene er norske universitetssykehus. Dårligst ut kommer Oslo universitetssykehus, som har unnlatt å rapportere resultatene fra 44 av sine igangsatte kliniske studier (4).

Konsekvensene kan være alvorlige. Publiserte resultater kan alltid gjenfinnes ved søk i PubMed eller andre forskningsdatabaser. Men når en registrert klinisk studie ikke lar seg finne på denne måten, er det umulig å avgjøre om den er fullført, men ikke publisert, om den fortsatt pågår eller om den er prematurt terminert.

Dermed øker faren for skjvhet både i systematiske oversiktsartikler og i øvrig legemiddeldokumentasjon. Det er godt dokumentert at industrisponsete legemiddelstudier i større grad oppviser fordelaktige resultater enn studier med ikke-kommersiell sponsor (5). Da er det et problem når det viser seg at resultatene fra 68 % av europeiske kliniske studier sponset av legemiddelfirmaer ble rapportert, mens bare 11 % av studiene med ikke-kommersiell sponsor ble det (6). Dette er ikke bare et norsk eller europeisk problem. I USA ble kun 41 % av kliniske studieresultater forskriftsmessig registrert i ClinicalTrials.gov, og også der langt oftere når studien var sponset av legemiddelindustrien enn av en ikke-kommersiell sponsor (7). Om manglende norsk resultatregistrering bidrar til å øke skjvheten i den samlede kunnskapen om legemiddeleffekter og -bivirkninger, kan vi ikke vite. Vi vet jo ikke hvilke av de 204 norske studiene uten registrerte resultater som er publisert – eller hvorfor de eventuelt ikke er det.

Skal vi nå målet om at 5 % av pasientene deltar i kliniske studier innen 2025, må pasientene og deres leger ha mulighet til å finne ut hvilke kliniske studier som er åpne for inklusjon. Det skal de kunne på Helsenorge.no (8). Men en gjennomgang av 100 studier som ifølge den internasjonale forskningsdatabasen ClinicalTrials.gov var åpne for rekruttering i Norge per januar 2021, viste at kun halvparten av dem var registrert på Helsenorge.no (1). Denne frivillige tjenesten erstatter derfor på ingen måte behovet for at helseforetak og universiteter følger opp sin plikt til å rapportere studieresultater der de skal rapporteres. Først da kan vi være sikre på at resultatene blir en «integrert del av klinisk praksis» (2). «Spør først, forsk siden», skrev jeg på lederplass for snart ti år siden (9). «Og rapporter til slutt», burde jeg ha lagt til.



ARE BREAN

are.brean@tidsskriftet.no

er sjefredaktør i Tidsskriftet. Han er ph.d. og spesialist i nevrologi.

Foto: Einar Nilsen

LITTERATUR

- Riksrevisjonens undersøkelse av kliniske behandlingsstudier i helseforetakene. Riksrevisjonens dokument 3:9 (2020–2021). Lest 16.6.2021.
- Nasjonal handlingsplan for kliniske studier 2021–2025. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet, 2021. Lest 16.6.2021.
- Eudra CT. Lest 16.6.2021.
- Bruckner T. Clinical trial transparency in Norway. Mapping unreported drug trials. Oslo/Bristol: TranspariMED, 2021. Lest 16.6.2021.
- Lundh A, Lexchin J, Mintzes B et al. Industry sponsorship and research outcome. Cochrane Database Syst Rev 2017; 2: MR000033.
- Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C et al. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. BMJ 2018; 362: k3218.
- DeVito NJ, Bacon S, Goldacre B. Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. Lancet 2020; 395: 361–9.
- Helse Norge. Kliniske studier. Forskning på effekten og bivirkningene av nye legemidler og behandlingsmetoder. Lest 16.6.2021.
- Brean A. Spør først, forsk siden. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 1425.

Bedre grunnlag for bærekraftig antibiotikabruk

Se også originalartikkel side 957
Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Det er behov for å styrke evidensgrunnlaget for norske antibiotikaretningslinjer. Helst bør grunnlaget baseres på klinisk effekt.

Antibiotikabehandling er ingen statisk øvelse. Det kommer stadig nye studier, gamle sannheter utfordres, leie uvaner – og gode vaner – rotes opp i og resistensforholdene endres. Antibiotikaretningslinjene diskuteres flittig – både fordi antibiotika brukes hyppig og dermed involverer mange pasienter og en stor andel av klinikerne, og fordi uheldig bruk skader både enkeltpasienter og samfunn.

Det vi alle ønsker, er et bedre evidensgrunnlag for anbefalingene. I Tidsskriftet kommer Thaulow og medarbeidere nå med et viktig bidrag: et forsøk på å styrke grunnlaget for anbefaling av empirisk behandling av urinveisinfeksjoner hos barn (1). Basert på resistensbestemmelse av urinisolater finner forfatterne blant annet at det er høyere andel av trimetoprimresistens i *E. coli* hos barn sammenlignet med voksne. De foreslår derfor å fjerne trimetoprim som empirisk behandling ved urinveisinfeksjoner hos barn.

I Norge er vi velsignet med en fornuftig og bærekraftig bruk av antibiotika. Etter all sannsynlighet er dette en viktig grunn til at vi legger på en heldig fjerde ssteplass i Europa når det gjelder byrde av infeksjoner forårsaket av resistente bakterier (2). Denne fornuftige og bærekraftige bruken videreføres gjennom de nasjonale faglige retningslinjene. Men anbefalingene er stadig under press – nettopp fordi vi i Norge for en del tilstander anbefaler mer smalspektrerte behandlingsregimer enn i mange andre land.

Den europeiske komiteen for resistensbestemmelse av bakterier (EUCAST) er en viktig aktør som blant annet definerer brytningspunkt, altså grensene for når en bakteriestamme defineres som følsom eller resistent for et antibiotikum. I 2019 endret EUCAST definisjonene for kombinasjonen *Haemophilus influenzae* og amokisillin, med den følge at eksisterende norske retningslinjer over natten anbefalte en for lav dose amokisillin. For sykehusene er det en stor utfordring at EUCAST ikke lenger gir ut oppdaterte brytningspunkt for visse bakterie-antibiotika-kombinasjoner. Konsekvensen er at det sàs tvil om behandlingsregimer vi i flere tiår har benyttet i Norge.

Et annet forhold som legger press på norsk behandlingstradisjon er sviktende tilgang til smalspektrerte medikamenter. Dette er særlig uttalt hos barn. Barneformuleringer av antibiotika er det heldigvis lite behov for, men dette medfører også lavt salg og liten inntjening. Stadig flere barneformuleringer forsvinner derfor fra markedet (3).

Det er vanskelig å anbefale midler som ikke har markedsføringstilatelse i Norge, og det har skjedd flere ganger at gode preparater er fjernet fra retningslinjene av denne grunn. Dette problemet er løftet frem av politikere (4), og det utredes om Norge selv bør produsere smalspektret antibiotika (5).

Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk både i primærhelsetjenesten og på sykehus er nå under revisjon. Reviderte retningslinjer for primærhelsetjenesten sendes ut på åpen høring i sommer. I den pågående revisjonen er det lagt ekstra vekt på å samordne anbefalinger fra ulike norske kilder. Fullstendig samstemning på alle felt er ikke mulig – og heller ikke ønskelig. Anbefalingene blir gitt i ulike settinger, og det kan være gode grunner til at pasienter med en bestemt tilstand bør behandles annerledes på sykehus enn i en allmennpraksis. Det er derfor et viktig poeng i retningslinjene for primærhelsetjenesten at leger med ståsted utenfor sykehus har en sentral rolle.

Anbefalingene Thaulow og medarbeidere refererer til, er ikke samstemte. Norsk barnelegeforenings akuttveileder (6) fraråder trimetoprim som empirisk behandling ved urinveisinfeksjon hos barn, mens Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten (7) anbefaler trimetoprim som et likestilt førstevalg ved nedre urinveisinfeksjon. Foreløpig har vi levd godt med dette – barn som behandles for mistenkt urinveisinfeksjon i allmennpraksis er en annen gruppe enn barn som behandles for denne tilstanden på sykehus. Det er derfor en svakhet at dataene studien baserer seg på, ikke skiller mellom allmennpraksis og sykehus.

Hverken økning av amokisillindosering eller fjerning av trimetoprim som empirisk urinveisinfeksjonsbehandling hos barn velter Norges heldige resistenssituasjon. Men vi må vite hva vi gjør. Den skandinaviske terapitradisjonen blir beundret internasjonalt, og vi bør spre den heller enn å tilpasse oss. Det er godt mulig at trimetoprim bør ut av Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten som empirisk behandling ved nedre urinveisinfeksjoner hos barn. Funnene til Thaulow og medarbeidere vil være til stor nytte når dette skal diskuteres (1). Men i tillegg kunne vi ønsket oss data fra primærhelsetjenesten, og ikke minst – gode kliniske studier der effekt av behandling ble vurdert.

Mottatt 27.5.2021, godkjent 4.6.2021.

SIGURD HØYE

sigurd.hoye@medisin.uio.no

er allmennlege, førsteamanuensis, leder av Antibiotikasenteret for primærmedisin og medlem av redaksjonen for Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk for primærhelsetjenesten.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Thaulow CM, Lindemann PC, Klingenberg C et al. Antibiotikaresistens ved urinveisinfeksjoner hos barn i Norge. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi:10.4045/tidsskr.20.0889.
- 2 Cassini A, Högberg LD, Plachouras D et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis 2019; 19: 56–66.
- 3 Thaulow CM. De yngste trenger barnevennlig antibiotika. Dagens Medisin 18.5.2021. Lest 4.6.2021.
- 4 Stortinget. Representantforslag om en styrket nasjonal og internasjonal satsing på arbeidet mot spredning av antibiotikaresistente bakterier. Lest 1.6.2021.
- 5 Steenbuch B, Dommerud T. Norge utredet nå å produsere viktig antibiotika selv. Aftenposten 8.6.2020. Lest 1.6.2021.
- 6 Norsk barnelegeforening. Akuttveileder. Lest 1.6.2021.
- 7 Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. Lest 1.6.2021.

Andre generasjons selektiv S1P modulator til behandling av RRMS

- **Signifikant reduksjon i antall angrep, MRI-lesjoner og hjerneatrofi,** vs. Interferon β -1a²
- **Enkel bruk** - én kapsel daglig og ingen monitorering ved oppstart annet enn for de med underliggende hjertesykdom*¹
- **Ingen øyeundersøkelse før oppstart** for de fleste**¹
- **Godt tolerert** - lav seponeringsrate på grunn av bivirkninger (3% over to år)²

* Monitorering kreves for pasienter med enkelte underliggende hjerteproblemer (se preparatomtalen for mer informasjon).
** Pasienter med diabetes mellitus, uveitt eller en sykehistorie med retinasykdom anbefales å gjennomgå øyeundersøkelse før oppstart

VIKTIG SIKKERHETS- OG FORSKRIVNINGSPERFORMASJON¹

Zeposia (ozanimod)

Indikasjon:

Behandling av voksne med relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske funn eller billediagnostiske funn.

Dosering:

1 tablett daglig. Innledes med 7 dagers doseøkingsregime (startpakning).

Vanligste bivirkninger

Nasofaryngitt, lymfopeni, økt alaninaminotransferase, økt gammaglutamyltransferase, hypertensjon og bradykardi. Vanligste bivirkninger som medførte seponering var relatert til leverenzymøkninger (1,1 %).

Kontraindikasjoner:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene
- Immunsviktilstander
- Pasienter som de siste 6 månedene har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina, slag, transitorisk iskemisk anfall (TIA), dekomponert hjertesvikt som krever sykehusinnleggelse eller hjertesvikt av NYHA (New York Heart Association)-klasse III/IV.
- Pasienter med tidligere eller nåværende andregrads atrioventrikulært (AV)-blokk type II eller tredjegrads AV-blokk eller syk sinus-syndrom, med mindre pasienten har en fungerende pacemaker.
- Aktive alvorlige infeksjoner, aktive kroniske infeksjoner slik som hepatitt og tuberkulose
- Aktiv malignitet.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).
- Under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon

Interaksjoner:

Samtidig bruk av brystkrefresistensprotein (BCRP)-hemmere, monoaminoksidase (MAO)-hemmere eller CYP2C8-indusere (rifampicin) er ikke anbefalt.

Advarsler og forsiktighetsregler:

Før oppstart av skal det tas EKG av alle pasienter for å fastslå om det foreligger underliggende hjerteforstyrrelser. Hos pasienter med visse underliggende tilstander anbefales overvåking etter første dose (se preparatomtalen). Økning i leververdier kan oppstå hos pasienter som får Zeposia og skal måles regelmessig. Ozanimod gir en gjennomsnittlig reduksjon i absolutt antall lymfocytter i perifert blod til 45 % av baseline, på grunn av en reversibel opphopning av lymfocytter i lymfoide vev. Ozanimod kan derfor øke for infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner og maligniteter. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter seponering av behandlingen. Bruk av levende svekkede vaksiner skal unngås under og i 3 måneder etter behandling. Det anbefales at pasienter med diabetes mellitus, uveitt eller en sykehistorie med retinasykdom gjennomgår en øyeundersøkelse før behandlingsstart.

Pakninger, priser, refusjon:

Zeposia 0,23 mg + 0,46 mg (7 dagers startpakning): 5 458,00 kr

Zeposia 0,92mg, 28 pk: 21 723,10 kr

Zeposia inngår i anbud på MS med rabatterte priser

Reseptgruppe: C

Se felleskatalogen/preparatomtalen for fullstendig forskrivningsinformasjon og opplæringsmaterie/sjekkliste før forskrivning.

Zeposia er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til Statens Legemiddelverk på www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Kvalitetssikrede kostholdsråd

Jensen og Lindseth etterlyser strengere krav til rapporter som begrunner de norske kostholdsrådene om fett med referanse til tre publikasjoner fra Nasjonalt råd for ernæring mellom 2011 og 2021 (1). De hevder at *det er umulig for leseren – uavhengig av faglig kompetanse – å vurdere hvorfor de oppgitte konklusjonene ble trukket* i alle de tre publikasjonene.

Den første rapporten, *Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer* (2), danner grunnlaget for de gjeldende norske kostrådene. Rapporten var basert på systematiske kunnskapsoppsummeringer fra store, uavhengige faglige organisasjoner valgt ut etter definerte kriterier (f.eks. WHO og World Cancer Research Fund). Ut fra dette ble tiltroen til de kausale sammenhengene mellom kostholdsfaktorer og endepunkter rangert som «overbevisende», «sannsynlig», «mulig» og «usannsynlig». Når samlet dokumentasjon kunne karakteriseres som «overbevisende» eller «sannsynlig» så kunne dokumentasjonen benyttes som grunnlag for spesifikke kostråd. Dette er en anerkjent metode som grunnlag for retningslinjer (benyttet av bl.a. WRCF og Nordic Nutrition Recommendations (3)). Selv om rapporten fra 2011 hadde et matvarefokus, kunne man basert på foreliggende dokumentasjon konkludere med at utbytting av mettet fett med flerumettet fett var overbevisende knyttet til redusert risiko for insidens og død av koronar hjertesykdom. En senere kunnskapsoppsummering som var grunnlag for de nordiske næringsstoffanbefalingene fra 2014 (4), kom til samme konklusjon.

Den andre rapporten, *Kostråd om fett – en oppdatering og vurdering av kunnskapsgrunnlaget* fra 2017, hadde et begrenset mandat, nemlig å vurdere om anbefalingene i den første rapporten om mettet fett holdt mål eller trengte revidering (5). Denne rapporten var ikke en systematisk kunnskapsoppsummering og ikke ment som en erstatning for hverken de norske kostrådene fra 2011 eller de nordiske næringsstoffanbefalingene fra 2014. Her ble det utført grundige litteratursøk på både systematiske kunnskapsoppsummeringer og faglige retningslinjer fra internasjonale organisasjoner samt nyere kostråd fra en rekke andre land. Vi søkte å belyse om det forelå ny informasjon som krevde at kostrådene om fett burde endres. Det gjorde det ikke.

Den tredje rapporten er en *Ekspertuttalelse om fett* (2021) som baserer seg hva en gruppe i Nasjonalt råd for ernæring har svart på innsendte spørsmål fra både befolkningen og fagmiljøene (6). Svarene baserer seg i stor grad på de to første rapportene.

I ettertid har andre kunnskapsoppsummeringer med metodisk sett mer rigide analyser enn våre kommet fram til tilsvarende konklusjoner som støtter kostrådene (referert til i ekspertuttalelsen (6)).

Jensen og Lindseth påpeker at vi i 2017-rapporten inkluderte én systematisk oversiktsartikkel fra 2010, men ikke to fra hhv. 2013 og 2016 utgitt av de samme forfatterne (Ramsden og medarbeidere). De to sistnevnte var imidlertid ikke systematiske kunnskapsoppsummeringer (selv om begge inkluderer en metaanalyse) og oppfylte altså ikke inklusjonskriteriene. Plassbegrensninger tillater ikke en nærmere diskusjon av disse, men de ville uansett ikke ha endret våre overordnede konklusjoner.

ERIK K. ARNESEN

e.k.arnesen@medisin.uio.no
er ph.d.-stipendiat, Avdeling for ernæring, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo og medlem i Nasjonalt råd for ernæring.

**LIV ELIN TORHEIM
JØRAN HJELMESÆTH**

LITTERATUR

- 1 Jensen HS, Lindseth IA. Manglende kvalitetssikring av kostholdsrådene. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0214.
- 2 Nasjonalt råd for ernæring. Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer: Metodologi og vitenskapelig kunnskapsgrunnlag. Oslo, Helsedirektoratet, 2011. Lest 2.6.2021.
- 3 Christensen JJ, Arnesen EK, Andersen R et al. The Nordic Nutrition Recommendations 2022 - principles and methodologies. Food Nutr Res 2020; 64.
- 4 Schwab U, Lauritzen L, Tholstrup T et al. Effect of the amount and type of dietary fat on cardiometabolic risk factors and risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer: a systematic review. Food Nutr Res 2014; 58: 25145.
- 5 Arnesen EK, Retterstøl K, Hjelmæsæth J. Kostråd om fett – en oppdatering og vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Oslo: Nasjonalt råd for ernæring, 2017. Lest 2.6.2021.
- 6 Ekspertuttalelse om fett. Oslo: Nasjonalt råd for ernæring, 2021. Lest 2.6.2021.

Omega-3-tilskudd og hjerte- og karsykdommer

Vi tillater oss å komme med noen kommentarer til artikkel av Myhre et al. om effekt av omega-3 fettsyrer (1). Omega-3 fettsyrer kan ikke evalueres ved hjelp av tradisjonelle randomiserte kontrollerte intervensjonsforsøk. Alle mennesker har et minimumsnivå av omega-3-fettsyrer i kroppen (2, 3, 4). Dette nivået blir vanligvis estimert som en prosentandel av EPA og DHA i røde blodlegemer, fortrinnsvis ved bruk av en standardi-

sert og veldokumentert analysemetode (HS-Omega-3 Index®) (2, 3, 4).

Så langt har kliniske data fra epidemiologiske studier eller intervensjonsforsøk og nivået av omega-3-fettsyrer korrelert godt, men kun når man hensyntar utgangsnivået av omega-3-fettsyrer i blodet (4, 5). Man kan ikke se bort fra baseline nivåer og bruke ensartede og faste doser, som i en medikamentstudie. Den nylig publiserte Cochrane metaanalysen som vurderte omega-3-fettsyrer som medikament, fant likevel en signifikant reduksjon av kardiovaskulær dødelighet (8 %), koronar hjertesykdomsdødelighet (10 %) og koronare hjertesykdomshendelser (9 %) med marine omega-3-fettsyrer (6). Resultatet ble svekket på bakgrunn av inklusjon av mange nøytrale studieresultater, slik som ASCEND-studien, som rekrutterte deltakere med en Omega-3-Indeks ved baseline nesten innenfor målområdet, og etterlot derfor ikke store rom for bedring.

I REDUCE-IT studiet sammenlignet man effekten av legemiddelet etyl-EPA med placebo, samt etyl-EPA med placebo justert for omega-3 nivået i blodet: Sammenligning av etyl-EPA med placebo viste 25 % reduksjon på primære endepunkt, total dødelighet med 13 %, kardiovaskulær dødelighet med 20 %, hjerneslag med 28 % og dødelig eller ikke-dødelig hjerteinfarkt med 31 %. Til sammenligning, når effekten ble evaluert ut fra oppnådd nivå av omega-3 i blod, oppnådde primære endepunkt 75 % reduksjon, total dødelighet med 40 %, kardiovaskulær dødelighet med 40 %, hjerneslag med 50 % og dødelig eller ikke-fatalt hjerteinfarkt med 55 % reduksjon.

Det er etter vår mening meningsløst å undersøke effekten av tilskudd med marine Omega-3 fettsyrer i prospektive randomiserte placebokontrollerte studier uten å korrelere med Omega-3 fettsyre nivået i blod.

DAG TVEITEN

dt@lab1.no

er bioingeniør og laboratoriesjef ved Lab1.

JON NORSETH CLEMENS VON SCHACKY

Forfatterne har oppgitt følgende interessekonflikter: Interessekonflikt: Dag Tveiten og Jon Norseth er ansatt i Lab1 medisinske laboratorium, Clemens von Schacky er leder av Omegamatrix, et laboratorium for fettsyre-analyser og mottar honorarer for presentasjoner og konsulentvirksomhet for BASF/Pronova, EPAX og Norsan.

LITTERATUR

- 1 Myhre PL, Seljeflot I, Arnesen H. Omega-3-tilskudd forebygger ikke hjertesykdom. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0033.
- 2 von Schacky C. Omega-3 fatty acids in cardiovascular disease—an uphill battle. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2015; 92: 41–7.
- 3 Rice HB, Bernasconi A, Maki KC et al. Conducting omega-3 clinical trials with cardiovascular outcomes: Proceedings of a workshop held at ISSFAL 2014. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2016; 107: 30–42.
- 4 von Schacky C. Confusion about the effects of omega-3 fatty acids: Contemplation of study data taking the omega-3 index into consideration. Internist (Berl) 2019; 60: 1319–27.
- 5 von Schacky C. Importance of EPA and DHA blood levels in brain structure and function. Nutrients 2021; 13: 1074.
- 6 Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2020; 3: CD003177.

MYHRE, SELJEFLOT OG ARNESEN SVARER

Vi takker Tveiten et al. for interesse i vår kronikk om omega-3 tilskudd og kardiovaskulær risiko. Vi er enige med forfatterne at det antakelig spiller en rolle hvilket nivå EPA og DHA man har som utgangspunkt. Vi er imidlertid uenig at randomiserte kontrollerte studier (RCT) ikke kan brukes til å evaluere dette.

RCT er den eneste måten å etablere kausalitet på. Dersom man har en hypotese om at en spesiell gruppe (for eksempel de med lave nivåer av omega-3 fettsyrer i blodet) vil ha best effekt, må studien designes slik at inklusjonskriteriene reflekterer dette. Som Tveiten et al påpeker har det blitt vist

i REDUCE-IT (4 g/dag EPA) at høyere oppnådd EPA-nivå var assosiert med lavere risiko for kardiovaskulære hendelser (1). Det motsatte ble imidlertid nylig vist i STRENGTH (4 g/dag EPA/DHA), der de altså ikke fant noen sammenhenger mellom endringer i EPA og DHA og kardiovaskulær risiko (2). Lignende analyser fra vår egen studie OMEMI, der vi målte fettsyrer i serum fosfolipider ved inklusjon og ved studieslutt, pågår nå.

En fremtidig «drømmestudie» ville vært en RCT med 3 armer: høydose EPA, høydose EPA/DHA og maisolje-placebo (REDUCE-IT har blitt kritisert for å bruke mineralolje-placebo). Endepunktene burde i tillegg til vaskulære hendelser også inkludere atrieflimmer, som man har sett økt forekomst av hos pasienter som ble randomisert til omega-3 tilskudd i flere av de nyere studiene (3). Lave omega-3 nivåer i blodet som et av inklusjonskriteriene ville nok økt sannsynligheten for utslag i en slik tenkt studie.

PEDER MYHRE

p.l.myhre@medisin.uio.no
er lege og postdoktor.

INGEBJØRG SELJEFLOT HARALD ARNESEN

Forfatterne har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Bhatt DL, Miller M, Steg PG et al. Achieved eicosapentaenoic acid levels strongly predict cardiovascular benefit in REDUCE-IT. Presented at the 2020 American College of Cardiology/World Congress of Cardiology. Abstract 20-LB-20501-ACC. 2020.
- 2 Nissen SE, Lincoff AM, Wolski K et al. Association between achieved ω -3 fatty acid levels and major adverse cardiovascular outcomes in patients with high cardiovascular risk. JAMA Cardiol 2021; 6: e211157.
- 3 Curfman G. Omega-3 fatty acids and atrial fibrillation. JAMA 2021; 325: 1063.

Retten til å delta i arbeidslivet

I essayet «Hva skal til for å få flere i arbeid» publisert i Tidsskrift for Den norske legeforsening 22.02.21, er Steinar Krokstad (professor i sosialmedisin) kritisk til NAV sin aktivitetsplikt (1).

Jeg forstår Krokstad sin kritikk av NAV sin aktivitetsplikt ved mottak av enkelte ytelser. Krav og plikt kan for mange virke lite motiverende sammenlignet med selvdrevne mål. Likevel kan det å leve opp til andres krav og plikter også virke tilfredsstillende. Vi har eksempelvis sett arbeidssøkere som har stått fram i media og uttalt at NAV sin aktivitetsplikt har virket positivt fordi de opplever det positivt å være i aktivitet, og kunne bidra og gi noe tilbake når de mottar en ytelse. Uansett er ikke NAV sin veiledningsmetodikk for samhandling med brukere basert på plikt, men myndiggjøring der personen utarbeider en aktivitetsplan basert på egne interesser og styrker.

«Forskning viser at troen på jobbmestring, som er nært knyttet til arbeidshåp og mestringstro, er mer avgjørende for retur til jobb enn symptomnivå»

Krokstad skriver at et ekskluderende arbeidsmarked er hovedårsaken til at ikke flere er i arbeid. Det er riktig at arbeidsgivere har en viktig rolle i å inkludere flere. Derfor er det positivt at flere arbeidsgivere bidrar i inkluderingsdugnaden og jobber sammen med NAV med jobbskaping for personer med helsemessige- og sammensatte utfordringer. Det er likevel mer sammensatte årsaker til at ikke flere er i arbeid enn et ekskluderende arbeidsmarked.

Krokstad peker på viktigheten av å møte mennesker med anerkjennelse og mulighet til å oppleve mestring og at dette bør bli et nytt faglig og vitenskapelig grunnlag for

NAV. Som ansatt i NAV opplever jeg at vi nettopp har et slikt faglig og vitenskapelig grunnlag. Dette baserer seg på kunnskap om hva som bidrar til jobbmestring gjennom arbeidshåp og mestringstro.

Langvarig utenforskap der man forhindres fra å delta i arbeid og utdanning er forbundet med dårligere psykisk helse. Jeg synes Krokstad i for stor grad peker på NAV og arbeidsgivere som årsaken til utenforskap. NAV og arbeidsgivere er også avhengig av et godt samarbeid med helse, da helsemestring og jobbmestring er gjensidig knyttet sammen.

Jeg er enig med Krokstad i at de som står utenfor er avhengig av tilgjengelige mestringserfaringer. I tillegg er mestringstro avhengig av støtte og forventninger fra omgivelsene, og helsemestring.

Forskning viser at troen på jobbmestring, som er nært knyttet til arbeidshåp og mestringstro, er mer avgjørende for retur til jobb enn symptomnivå (2). Her er det avgjørende at sentrale aktører rundt personen som NAV, fastlege og arbeidsgiver også viser at de har tro og håp for personen det gjelder.

NAV sitt samarbeid med fastleger og behandlere er her svært viktig. NAV er avhengig av at fastleger og behandlere har arbeidsfokus og kartlegger arbeidsmuligheter på tross av funksjonsnedsettelse. Mange blir stående for lenge sykemeldt uten aktivitet og mister over tid troen på at de skal kunne komme tilbake i jobb. En samordnet plan med støtte fra NAV og fastlege kan være avgjørende for troen på jobbmestring. I tillegg må arbeidsgivere kunne tilrettelegge arbeidet slik at ansatte kan fungere i jobb på tross av helseplager.

Et godt samarbeid mellom NAV og helse er avgjørende for å kunne utvikle gode modeller for integrert jobb- og helsemestring. Vi kan i NAV vise til gode resultater med integrert jobb- og helsemestring ved Senter for jobbmestring (3). Vi har også god erfaring med IPS- tiltak der jobbspesialister fra NAV bistår i behandlingsteam i helsetjenesten.

Jeg vil betrygge Krokstad med at NAV deler hans grunnleggende holdninger om å møte mennesker med anerkjennelse og fokus på ressurser og muligheter for jobbmestring. Men for at flere skal få muligheten til å delta i arbeidslivet må vi se på hvordan NAV, helse og arbeidsgivere sammen kan gi flere tro og håp på jobbmestring. Mange av de vi skal bistå har helseutfordringer som gjør det krevende å opprettholde arbeidshåpet alene.

Jeg vil utfordre leger til å se på hvordan vi

kan samarbeide om å hindre utenforskap og inkludere flere i arbeid og skole. I stedet for å diskutere krav og plikt til å delta i arbeidslivet, bør vi sette søkelys på retten til å delta i arbeidslivet.

JON FISKE

jon.fiske@nav.no

er psykologspesialist i klinisk arbeidspsykologi og arbeids- og organisasjonspsykologi, avdelingsdirektør for Arbeid og helse i Nav Øst-Viken.

Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Krokstad S. Hva skal til for å få flere i arbeid? Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi:10.4045/tidsskr.20.0760.
- 2 Lørvik C, Shaw W, Øverland S et al. Expectations and illness perceptions as predictors of benefit reciprocity among workers with common mental disorders: secondary analysis from a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014; 4: e004321.
- 3 Reme SE, Grasdal AL, Lørvik C et al. Work-focused cognitive-behavioural therapy and individual job support to increase work participation in common mental disorders: a randomised controlled multicentre trial. *Occup Environ Med* 2015; 72: 745–52.

Baserer synspunkter på myter

Vår president, Marit Hermansen, innleder forbilligelig i sin kommentar «En legeforsening for alle leger» i Tidsskriftet på nett 25 mai 2021 (1). Det er trygt å vite at Legeforseningens står bak alle sine medlemmer og det er lett å stille seg bak Legeforseningens mål om å hindre en økt todeling av helse-tjenesten.

Men hva ligger egentlig i begrepet todeling av helsetjenesten?

Det er betalingsvilje for helsetjenester i befolkningen, og om lag 650 000 har tegnet private helseforsikringer. Bekymringen om en todelt helsetjeneste handler om at flere kjøper undersøkelser og behandling hos private aktører, enten ved selv å betale eller ved å bruke helseforsikring. Dette skjer gjerne dersom det er lange ventetider i den offentlige helsetjenesten. Dette skaper et skille mellom pasienter basert på betalings-

evne, der de med tykk lommebok eller behandlingsforsikring kan kjøpe seg ut av køen.

Når president Hermansen omtaler Fritt behandlingsvalg (FBV) i samme åndedrag som hun snakker om todeling, begår hun samme feilen som enkelte politikere, som baserer sine synspunkter på myter og ikke fakta.

FBV er ikke en privatiseringsreform. Det er først og fremst en viktig pasientrettighet, forankret i pasientrettighetsloven. Ordningen er en del av det offentlige tilbudet, under offentlig styring og under offentlig kontroll. Det offentlige beslutter hvilke pasienter som har rett til helsehjelp. Det offentlige beslutter hvilke behandlingssteder som kan tilby helsehjelpen. Og det offentlige fastsetter prisene for tjenestene som inngår i ordningen. Pasientene betaler vanlig offentlig egenandel uansett hvilket behandlingssted som velges. Ordningen er et eksempel på et godt innrettet samspill mellom den offentlige helsetjenesten og de private aktørene.

Vi har selv erfaring fra å tilby somatiske tjenester i FBV-ordningen. Pasientene som bruker ordningen, får kortere ventetid. De får raskere diagnose og behandling. Det gir kortere sykefravær, men også bedre livskvalitet, og helsegevinster. Helsehjelpen som gis gjennom ordningen er kostnadseffektiv. Vi får mer helse for hver krone. Det er også et viktig moment i en helsesektor som har økonomisk bærekraft som fremtidig utfordring.

Samtlige pasienter som utredes og behandles via FBV må henvises for å bli tildelt en rettighet. Det er derfor ingen autonomi eller «rekruttering av pasienter fra gata». I de somatiske løpene er risikoen for overdiagnostisering og overbehandling svært begrenset. Flere offentlige sykehus bruker ordningen aktivt, for å ivareta pasientene best mulig, når de selv har kapasitetsutfordringer.

Det er ikke tykkelsen på lommeboken som ligger til grunn for pasientenes mulighet til å benytte FBV. Fritt behandlingsvalg er en derfor en ordning som motvirker en todelt helsetjeneste.

Som gir alle pasienter med rett til helsehjelp, en rettighet til å velge behandlingssted. Ikke bare de med tykk lommebok eller helseforsikring.

Vi er tilhengere av å gjøre kloke valg, men vi håper også at Legeforeningen kan gjøre kloke valg. Formidle riktig, balansert infor-

masjon og gjøre som vi leger skal gjøre; søke hjelp hos gode kolleger når vi ikke har nok innsikt eller erfaring til å sette en diagnose.

LARS ØIVIND KRAFFT SANDE

lars@moloklinikken.no
er kardiolog.

LARS KRISTIAN GULLESTAD

Forfatterne har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Hermansen M. En legeforening for alle leger. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0345.

Nye veier å gå for bedre epilepsi-behandling

Takk til Nakken og Brodtkorb for en flott oversikt om nye medisiner mot epilepsi (1). Det konkluderes med at de nye legemidlene ikke har innfridd forventningene og at det fortsatt ikke er oppnådd anfallsfrihet hos mer enn rundt to tredjedeler av pasientgruppen. Som forfatterne riktig beskriver virker de nye medisinene kun symptomatisk, uten virkning på årsaken til epilepsiene. Således er uttrykket «anti-epileptisk medisin», feilaktig og internasjonalt er uttrykket antiepileptic drugs nå erstattet av antiseizure medication. På norsk er det foreslått å gå over til uttrykket anfallsforebyggende legemidler (2).

Mens andre nevrologiske fagområder de senere årene har hatt fremgang har vi dessverre enda ikke opplevd lignende gjennombrudd i epilepsifeltet. Det skyldes blant annet at epilepsi ikke er en enhetlig sykdom. Som oftest er epilepsi et symptom på en rekke hittil uavklarte sykdomsprosesser i hjernen med stor variabilitet fra pasient til pasient. Mekanismene som får hjernen til å generere epileptisk aktivitet kan altså være meget ulike. Det betyr at vi først må komme til bunns i mekanismene som ligger bak de ulike epilepsiformene, for å så kunne skred-

dersy nye medikamenter som kan reparere feilene. Forfatterne poengterer at det kan se ut til at man ikke kommer lenger med de tradisjonelle virkningsmekanismene i form av modulering av synaptisk transmisjon, og vi takker forfatterne for at de fremhever spesielt gliacellene som et potensielt nytt mål for fremtidig epilepsibehandling.

Det er nettopp i dette feltet, glia og epilepsi, det er etablert et fruktbart samarbeid mellom Epilepsy Research Group Oslo (ERGO) ved OUS og flere internasjonale miljøer (<http://www.eu-gliaphd.eu/>), og Glia Lab på Institutt for Medisinske Basalfag, UiO. Ny kunnskap om gliacellenes rolle i epilepsi har kommet ut av dette samarbeid, blant annet at gliaceller hos epilepsipasienter viser betydelige strukturelle forandringer (3), at tidlige endringer i genekspresjon til disse cellene kan bidra til sykdomsprosesser i hjernen som fører til epilepsi (4), og at glia ser ut til å bidra til spredning av epileptisk aktivitet i hjernen (5).

Mer satsning på epilepsiforskning knyttet til helt nye angrepspunkter for terapi må til for å komme frem til fremtidens medikamenter med bedre og kanskje endog helbredende effekter – en «kur» for epilepsi.

KJELL HEUSER

dr.heuser@gmail.com
er overlege, Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus.

**RUNE ENGER
TONI BERGER
ERIK TAUBØLL**

LITTERATUR

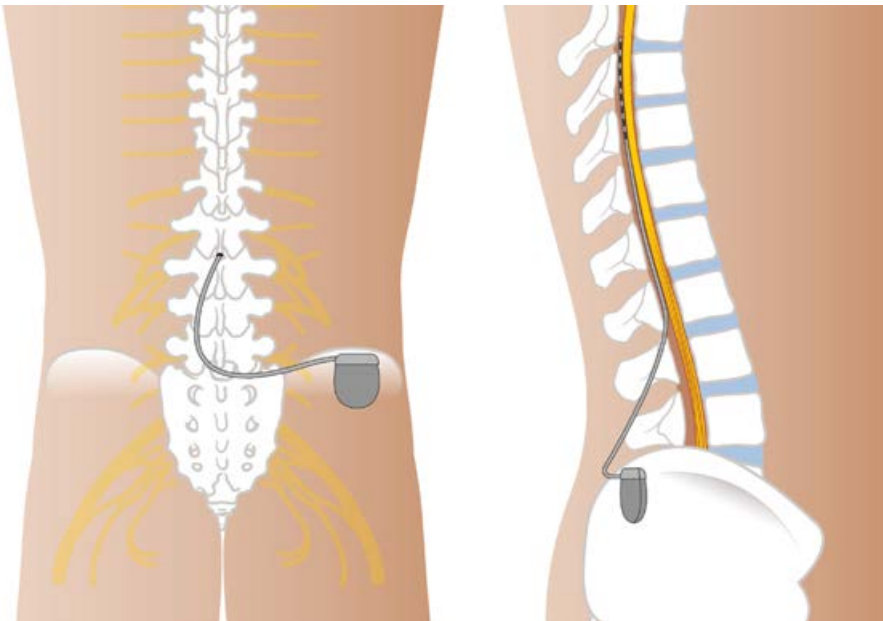
- 1 Nakken KO, Brodtkorb E. Er nye legemidler mot epilepsi bedre enn gamle? Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0657.
- 2 Nakken KO, Sætre E. Anfallsforebyggende legemidler, ikke antiepileptika. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0536.
- 3 Heuser K, Eid T, Lauritzen F et al. Loss of perivascular Kir4.1 potassium channels in the sclerotic hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. J Neuropathol Exp Neurol 2012; 71: 814–25.
- 4 Berger TC, Vigeland MD, Hjorthaug HS et al. Neuronal and glial DNA methylation and gene expression changes in early epileptogenesis. PLoS One 2019; 14: e0226575.
- 5 Heuser K, Nome CG, Pettersen KH et al. Ca²⁺ signals in astrocytes facilitate spread of epileptiform activity. Cereb Cortex 2018; 28: 4036–48.

RETTELSE

Ryggmargsstimulering mot perifere nevropatiske smerter

Bård Lundeland, Maren Toennis, Mark Züchner, Lars Janerås, Audun Stubhaug, Per Hansson
Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141: 858–61.

I Tidsskriftet nr. 9/2021, s. 860 skal Figur 1 se slik ut (merk liten endring i stiplet linje):



Figur 1 Ryggmargsstimuleringssystem med epidural elektrode og subkutan pulsgenerator. Illustrasjon: Øystein Horgmo, Universitetet i Oslo

Vi beklager feilen, den er rettet på nett.

Behandling som begrenser multippel sklerose

Trygve Holmøy, Gro Owren Nygaard, Kjell-Morten Myhr, Lars Bø
Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141: 723–6.

I Tidsskriftet nr. 8/2021, s. 724 skal det i tabellhodet i Tabell 1 stå: Reduksjon av angrep i fase III-studier (6), Administrasjon (6), Egned ved barneønske (7, 8), Betydningsfull reduksjon av vaskineresponser (9).

Videre skal det i raden Okrelizumab stå: 46–47% vs. interferon beta.

Det skal også stå i raden Ofatumumab: RRMS.

Vi beklager feilen, den er rettet på nett.

Trulicity «Lilly»

C Antidiabetikum, GLP-1-analog. ATC-nr.: A10B J0

N INJEKSJONSVEESKE, oppløsning i ferdigfylt penn 0,75 mg: Hver ferdigfylte penn (0,5 ml) inneholder 0,75 mg natriumstrat, sitronsyre, mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsveeske.

N INJEKSJONSVEESKE, oppløsning i ferdigfylt penn 1,5 mg: Hver ferdigfylte penn (0,5 ml) inneholder 1,5 mg natriumstrat, vann til injeksjonsveeske, mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsveeske. **Indikasjoner:** Til voksne med tilstrekkelig kontrollert type 2-diabetes, som tillegg til diett og mosjon. Som monoterapi når metformin ikke kan benyttes pga. intoleranse eller kontraindikasjoner. I tillegg til andre antidiabetika. Se SPC for resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og undersøkte populasjoner. **Dosering:** Mht. sportarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen.

Kombinasjonsbehandling: Voksne: Antidiabetisk dose er 1,5 mg 1 gang ukentlig. Ved tillegg til eksisterende behandling med metformin og/eller duglutid, og/eller natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere, kan gjeldende doseringer opprettholdes. Ved tillegg til et eksisterende sulfonylureapreparat eller insulin, kan dosereduksjon av sulfonylureapreparatet eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Egenmåling av blodglukose er ikke nødvendig med unntak av ved kombinasjon med sulfonylureapreparat eller insulin, der egenmåling er nødvendig for å justere dosen av sulfonylureapreparat eller insulin. **Monoterapi:** Voksne: Antidiabetisk dose er 0,75 mg 1 gang ukentlig. **Gjent dose:** Hvis en dose glemmes, bør den administreres så snart som mulig dersom det er minst 3 dager (72 timer) til neste planlagte dose.

Etter 3–4 dager (72 timer) til neste planlagte dose, skal den glemte dosen tilsettes, og neste dose administreres på opprinnelig planlagt dag. Pasienten kan i begge tilfeller glemte sin vanlige ukentlige doseringssjans. Hvis nødvendig kan ukedag for administrering endres, så lenge siste dose ble administrert ≥ 3 (72 timer) tidligere. **Spesielle pasientgrupper:** Nyfødt leverfunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig. **Arbeidsrytme:** Ingen ubetydelig påvirkning på evnen til moderat/aktivt arbeidstid. **Arbeidsrytme:** Arbeidstid ikke ved terminal nyresvikt, pga. svært begrenset erfaring. **Barn og ungdom <18 år:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Tilgjengelige data foreligger ikke. **Elde >65 år:** Dosejustering er ikke nødvendig. **Potensielt sårbare pasienter:** Startdose 0,75 mg 1 gang ukentlig kan vurderes. **Tilberedning/Håndtering:** Bruksanvisningen i pakningsvedlegget må følges nøye. Skal ikke brukes hvis oppløsningen er uklart og/eller farget eller inneholder partikler. Frosset preparat skal ikke brukes. **Administrering:** S.c. injeksjon i abdomen, låret eller overarmen. Skal ikke administreres i.v. eller i.m. Dosen kan administreres når som helst på dagen, uavhengig av måltider. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsikringsregler: Skal ikke brukes ved diabetes type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Diabetisk ketoacidose er rapportert hos insulinavhengige pasienter etter rask senepning eller dosereduksjon av insulin. Tinnvis tilnærmet til dosereduksjon av insulin anbefales. Anbefales ikke ved alvorlig gastrointestinale sykdom. Ev. dehydrering som følge av gastrointestinale bivirkninger bør tas med i vurdering mht. akutt nyresvikt eller forverring av nyrestillfunksjon, og pasienten skal informeres. Bruk av GLP-1-reseptoragonister er forbundet med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienten skal informeres om symptomene. Ved merkelige om pankreatitt skal dulaglutid suspensjonen. Dersom pankreatitt bekreftes, skal dulaglutidbehandling ikke gjenopptas. I fravær av andre tegn og symptomer på akutt pankreatitt, er forhøyede verdier av pankreasenzymene alene ikke predikativ for akutt pankreatitt. Ved kombinasjon med sulfonylureapreparat eller insulin, kan risiko for hypoglykemi økes. Risikoen kan reduseres ved å redusere dosen av sulfonylureapreparatet eller insulin. **Bivikning og bruk av maskiner:** Ingen ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved kombinasjon med sulfonylureapreparat eller insulin, bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi. **Hjelpesytter:** Inneholder <1 mmol natrium pr. 0,75 eller 1,5 mg dose, dvs. praktisk tatt natriumfritt. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Dulaglutid forsinket magefyllingen og har potensiale til å påvirke absorpsjonshastigheten av samtidig administrerte orale legemidler. Klinisk relevant påvirkning er ikke vist. Hos pasienter som får dulaglutid i kombinasjon med orale legemidler med rask gastrointestinale absorpsjon, eller visse depotpreparater, er det mulighet for økket legemiddaleksponering, spesielt ved behandlingstidspunkt. Dosejustering av paracetamol, atorvastatin, dipiksin, lisinopril, metoprolol, warfarin, orale antikonseptiva eller metformin er ikke nødvendig. DPP-4-hemmeren sitagliptin kan redusere nedtrykningen av dulaglutid, og samtidig administrering økte eksponering og C_{max} for dulaglutid med hhv. ca. 38% og 27%, og median T_{max} økte med ca. 24 timer. Økt eksponering kan forsterke effekten på blodglukoseverdi og bivikning. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Anbefales ikke. **Amning:** Bør ikke brukes. **Fertilitet:** Effekt på fertilitet er ukjent. **Bivirkninger:** Hypoglykemi rapportert for gastrointestinale, inkl. kvalme, oppkast og diaré. Disse reaksjonene er som regel milde eller moderate i alvorlighetsgrad, og forbigående. **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Gastrointestinale: Diaré, kvalme, magesmerter, oppkast. **Stofskifte/ernæring:** Hypoglykemi (når brukt i kombinasjon med insulin, glimperid, metformin eller metformin pluss glimperid). **Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10):** Gastrointestinale: Abdominal distensjon, dyspepsi, flatulens, forstoppelse, gastroesophageal reflusksykdom, raping, redusert appetitt. **Generelle:** Fatigue. **Stofskifte/ernæring:** Hypoglykemi (når brukt som monoterapi eller i kombinasjon med metformin pluss glimperid). **Undersøkelser:** AV-blink grad 1, srustekykardi. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til <1/100):** Generelle: Reaksjon på injeksjonsstedet, immunsystemet. **Overfølsomhet:** Levergalle, Gallestein, kolecyttitt, **Stofskifte/ernæring:** Dehydrering. **Sjeldne ($\geq 1/10000$ til <1/10000):** Gastrointestinale: Akutt pankreatitt, forsinket ventrikkelammning. **Hud:** Angioødem. **Immunsystemet:** Anafylaktisk reaksjon. **Ukjent frekvens:** Gastrointestinale: Ikke-mekanisk intestinal obstruksjon. **Utvælte bivirkninger:** 1,6% diaré, anfallstoffer mot dulaglutid, generelt lave nivåer. **Overfølsomhet (eks. urticaria, edem):** er rapportert hos 0,5%, ingen ukjent anfallstoffer mot dulaglutid. **Dokumentert, symptomatisk hypoglykemi og blodglukose $\leq 3,9$ mmol/liter:** For mer informasjon om forekomst av hypoglykemi, se SPC. **Overdosering/Forgiftning:** **Symptomer:** Gastrointestinale lidelser og hypoglykemi.

Behandling: Støttende iht. kliniske tegn og symptomer. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B J05 på www.legeliste.katalog.no. **Egenskaper:** **Klassifisering:** Langtidsvirkende glukagon-lignende peptid 1 (GLP-1) reseptoragonist med ukentlig dosering. **GLP-1-analoger:** har ca. 80% homolog med humant GLP-1. **Virkningsmekanisme:** Dulaglutid virker flere av virkningene til innværrhormonet GLP-1. **Insulinsekresjonen stimuleres ved forhøyet blodglukose, mens glukagonsekresjonen hemmes. Fastende og postprandiale blodglukoseverdier reduseres. Effekt inntrer etter første dose. Glykemisk kontroll målt ved HbA1c forbedres signifikant. Magefyllingshastigheten reduseres. Kroppsvekten reduseres. Reduksjon i systolisk blodtrykk er vist. Økning i kardiovaskulær risiko er ikke vist. **Absorpsjon:** C_{max} nås etter 48 timer. **Gjennomsnittlig C_{max} og total AUC er hhv. ca. 114 ng/ml og 14 000 ng/ml etter henholdsvis 0,75 mg-dose. **Sjeldne state nås etter 2–4 uker (1,5 mg). Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet etter en enkeltbehandling er 85% (0,75 mg) og 47% (1,5 mg). **Forbinding:** Gjennomsnittlig tilsvarende sentral og perifer Vd er hhv. 3,09 liter og 5,98 liter. **Hæmningstid:** Gjennomsnittlig tilsvarende clearance er 0,142 liter/time og 0,5 ca. 5 dager. Dulaglutid er motstandsdyktig mot degradering av DPP-4, og molekylets størrelse forsinket absorpsjon og reduserer renal clearance. 1% er forlenget i forhold til GLP-1, hvilket gjør den egnet for s.c. administrering 1 gang ukentlig. **Metabolisme:** Dulaglutid brytes i deparatene til aminosyrer og peptider ved generell proteolise. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2–8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Kan oppbevares utenfor kjøleskap i inntil 14 dager ved høyst 30°C. **Pakninger og priser:** 0,75 mg: 4 stk. (ferdigfylt penn) kr 1163,90. 1,5 mg: 4 stk. (ferdigfylt penn) kr 1163,90. **Refusjon:** A10B J05_2. Dulaglutid Refusjonsrettet bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene.******

Refusjonskode:

ICPC	Vikår nr	ICD	Vikår nr
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

Vikår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. Reseptgruppe C (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14 dag). Inntraver av markedsføringstatistikk: Eli Lilly Nederland B.V.

Sist endret: 16.04.2021
Basert på SPC godkjent av SLVEMA: 11.02.2021

Referanser:
1. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G. et al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1071-9; April, 2015
2. Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 11.02.2021
3. Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 11.02.2021
4. Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 11.02.2021
5. Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 11.02.2021
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.

Refusjonskode:

ICPC	Vikår nr	ICD	Vikår nr
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

Vikår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. Reseptgruppe C (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14 dag). Inntraver av markedsføringstatistikk: Eli Lilly Nederland B.V.

Sist endret: 16.04.2021
Basert på SPC godkjent av SLVEMA: 11.02.2021

Referanser:
1. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G. et al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1071-9; April, 2015
2. Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 11.02.2021
3. Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 11.02.2021
4. Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 11.02.2021
5. Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 11.02.2021
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.

Refusjonskode:

ICPC	Vikår nr	ICD	Vikår nr
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

Vikår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. Reseptgruppe C (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14 dag). Inntraver av markedsføringstatistikk: Eli Lilly Nederland B.V.

Sist endret: 16.04.2021
Basert på SPC godkjent av SLVEMA: 11.02.2021

Referanser:
1. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G. et al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1071-9; April, 2015
2. Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 11.02.2021
3. Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 11.02.2021
4. Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 11.02.2021
5. Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 11.02.2021
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.

Refusjonskode:

ICPC	Vikår nr	ICD	Vikår nr
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

Vikår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. Reseptgruppe C (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14 dag). Inntraver av markedsføringstatistikk: Eli Lilly Nederland B.V.

Sist endret: 16.04.2021
Basert på SPC godkjent av SLVEMA: 11.02.2021

Referanser:
1. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G. et al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1071-9; April, 2015
2. Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 11.02.2021
3. Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 11.02.2021
4. Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 11.02.2021
5. Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 11.02.2021
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.

Refusjonskode:

ICPC	Vikår nr	ICD	Vikår nr
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

Vikår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. Reseptgruppe C (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14 dag). Inntraver av markedsføringstatistikk: Eli Lilly Nederland B.V.

Sist endret: 16.04.2021
Basert på SPC godkjent av SLVEMA: 11.02.2021

Referanser:
1. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G. et al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1071-9; April, 2015
2. Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 11.02.2021
3. Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 11.02.2021
4. Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 11.02.2021
5. Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 11.02.2021
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.

Refusjonskode:

ICPC	Vikår nr	ICD	Vikår nr
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

Vikår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. Reseptgruppe C (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14 dag). Inntraver av markedsføringstatistikk: Eli Lilly Nederland B.V.

Sist endret: 16.04.2021
Basert på SPC godkjent av SLVEMA: 11.02.2021

Referanser:
1. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G. et al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1071-9; April, 2015
2. Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 11.02.2021
3. Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 11.02.2021
4. Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 11.02.2021
5. Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 11.02.2021
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.

Refusjonskode:

ICPC	Vikår nr	ICD	Vikår nr
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

Vikår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. Reseptgruppe C (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14 dag). Inntraver av markedsføringstatistikk: Eli Lilly Nederland B.V.

Sist endret: 16.04.2021
Basert på SPC godkjent av SLVEMA: 11.02.2021

Referanser:
1. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G. et al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1071-9; April, 2015
2. Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 11.02.2021
3. Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 11.02.2021
4. Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 11.02.2021
5. Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 11.02.2021
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.

Refusjonskode:

ICPC	Vikår nr	ICD	Vikår nr
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

Vikår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. Reseptgruppe C (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14 dag). Inntraver av markedsføringstatistikk: Eli Lilly Nederland B.V.

Sist endret: 16.04.2021
Basert på SPC godkjent av SLVEMA: 11.02.2021

Referanser:
1. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G. et al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1071-9; April, 2015
2. Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 11.02.2021
3. Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 11.02.2021
4. Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 11.02.2021
5. Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 11.02.2021
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.

Refusjonskode:

ICPC	Vikår nr	ICD	Vikår nr
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

Vikår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. Reseptgruppe C (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14 dag). Inntraver av markedsføringstatistikk: Eli Lilly Nederland B.V.

Sist endret: 16.04.2021
Basert på SPC godkjent av SLVEMA: 11.02.2021

Referanser:
1. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G. et al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1071-9; April, 2015
2. Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 11.02.2021
3. Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 11.02.2021
4. Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 11.02.2021
5. Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 11.02.2021
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.

Refusjonskode:

ICPC	Vikår nr	ICD	Vikår nr
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

Vikår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. Reseptgruppe C (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14 dag). Inntraver av markedsføringstatistikk: Eli Lilly Nederland B.V.

Sist endret: 16.04.2021
Basert på SPC godkjent av SLVEMA: 11.02.2021

Referanser:
1. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G. et al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1071-9; April, 2015
2. Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 11.02.2021
3. Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 11.02.2021
4. Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 11.02.2021
5. Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 11.02.2021
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.

Refusjonskode:

ICPC	Vikår nr	ICD	Vikår nr
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

Vikår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. Reseptgruppe C (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14 dag). Inntraver av markedsføringstatistikk: Eli Lilly Nederland B.V.

Sist endret: 16.04.2021
Basert på SPC godkjent av SLVEMA: 11.02.2021

Referanser:
1. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G. et al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1071-9; April, 2015
2. Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 11.02.2021
3. Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 11.02.2021
4. Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 11.02.2021
5. Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 11.02.2021
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.

Refusjonskode:

ICPC	Vikår nr	ICD	Vikår nr
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

NÅ med kardiovaskulære effektdata



GLP-1 analog med en enkel injeksjonsklar engangspenn¹



Trulicity reduserer risiko for alvorlige hjerte- og karhendelser*. Reduksjonen er konsistent for pasienter både med og uten tidligere hjerte- og karsykdom.⁶
- *Omfatter kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt hjerneslag.



HbA_{1c} Reduksjon inntil 1,6% etter 26 uker³



En penn som er designet med pasienten i tankene
- Ferdigfylt penn med autoinjektor. Nåler er påmontert og skjult for pasienten¹



Injeksjon 1 gang i uken²

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var gastrointestinale, inkludert kvalme (21,2%), diaré (13,7%) og oppkast (11,5%). Disse reaksjonene var som regel milde eller moderate i alvorlighetsgrad og forbigående.⁴

INDIKASJON Trulicity er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert type-2 diabetes, se Trulicity SPC avsnitt 4.1 for fullstendig indikasjonstekst.

REFUSJON Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene 232: Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

UTVALGTE FORSIKTIGHETSREGLER⁵ Skal ikke brukes ved diabetes type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Diabetisk ketoacidose er rapportert hos insulinavhengige pasienter etter rask seponering eller dosereduksjon av insulin. Trinnvis tilnærming til dosereduksjon av insulin anbefales. Anbefales ikke ved alvorlig gastrointestinal sykdom. Ev. dehydrering som følge av gastrointestinale bivirkninger bør tas med i vurdering mht. akutt nyresvikt eller forverring av nedsatt nyrefunksjon, og pasienten skal informeres. Bruk av GLP-1-reseptoragonister er forbundet med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienten skal informeres om symptomene. Ved mistanke om pankreatitt skal dulaglutid seponeres. Dersom pankreatitt bekreftes, skal dulaglutidbehandling ikke gjenopptas. Ved kombinasjon med sulfonylureapreparater eller insulin, kan risiko for hypoglykemi økes. Risikoen kan reduseres ved å redusere dosen av sulfonylureapreparater eller insulin.

DOSERING Tilleggsbehandling: Anbefalt dose er 1,5 mg én gang ukentlig. Potensielt sårbare pasienter: Startdose 0,75 mg 1 gang ukentlig kan vurderes *Monoterapi*: Anbefalt dose er 0,75 mg én gang ukentlig.

Covid-19 og epilepsi

Kan covid-19 forårsake epilepsi eller øke anfallstendensen hos dem som har epilepsi? Og er det trygt for personer med epilepsi å ta vaksine mot covid-19?

Epilepsiforbundets rådgivningstjenester har fått en markant økning i henvendelser etter utbruddet av pandemien. Først og fremst etterlyser pasienter og pårørende mer spesifikk informasjon om covid-19 og epilepsi. Mange har problemer med å applisere den generelle informasjonen til deres konkrete helse- og livssituasjon. Vi har foretatt et litteratursøk og gjort et skjønnsmessig utvalg av denne litteraturen for å gi svar på de mest sentrale spørsmålene.

Kan covid-19 gi opphav til epilepsi?

Covid-19 affiserer først og fremst lungene, men kan også ramme andre organer, deriblant hjernen. Ved cerebral affeksjon ses oftest redusert eller endret smaks- og luktesans, hodepine og hjerneslag. Risikoen for at covid-19-infeksjon forårsaker epilepsi eller forverrer en allerede bestående epilepsi, er svært lav. I likhet med andre nevrotrope virusinfeksjoner kan covid-19 forårsake epileptiske anfall. Infeksjonen gir en massiv økning i proinflammatoriske cytokiner.

«For mange pasienter med epilepsi har nedstengningen av samfunnet med høy terskel for sykehusbesøk og mindre kontakt med helsepersonell vært svært negativ»

Denne cytokinstormen kan gi lekkasje i blod-hjerne-barrieren, noe som gjør at virus kommer inn i hjernen og binder seg til angiotensinkonverterende enzym 2 (ACE2)-reseptorer. Slike reseptorer finnes på både nevroner og ulike gliaceller. Sluttresultatet er økt konsentrasjon av glutamat og aspartat og redusert konsentrasjon av gamma-aminosmørsyre (GABA) samt påvirkning av en rekke ionekanaler, noe som kan gi økt

eksitabilitet og dermed epileptiske anfall (1).

I pandemiens første fase foretok kineiserne en retrospektiv multisenterstudie der 304 hospitaliserte covid-19-pasienter ble inkludert, hvorav 108 med alvorlig sykdomsforløp. Ingen tilfeller av nyoppstått epilepsi ble registrert, heller ikke blant dem med påvist hjerneaffeksjon (2).

En metaanalyse basert på 39 studier og 68 362 covid-19-pasienter viste at rundt 21 % hadde nevrologiske symptomer. Hyppigst var hodepine (4,6 %) og hjerneslag (4,0 %). Epileptiske anfall forekom hos 0,7 % (3).

Fleire kasuistikker med refraktær status epilepticus er beskrevet som ledd i covid-19-infeksjon, hvorav to responderte på intravenøs immunoglobulinbehandling, og en var assosiert med anti-NMDA-reseptorencefalitt (4-6). Hos noen var anfallene og status epilepticus knyttet til selve infeksjonen, mens hos andre var de en følge av for eksempel hjerneslag.

Kan epilepsi forverres av covid-19?

Så langt er det ikke holdepunkter for at covid-19-infeksjon per se forverrer anfalls-situasjonen hos pasienter med en etablert epilepsi. Imidlertid er det en rekke faktorer knyttet til pandemien som indirekte kan påvirke anfallsfrekvensen. Tre studier viste at henholdsvis 8 %, 25 % og 27 % av deltagerne opplevde økt anfallsfrekvens under pandemien. Stress, angst, søvnmangel, depresjon, mindre fysisk aktivitet, dårligere livskvalitet og bekymring for å bli hospitalisert eller for å oppleve mangel på legemidler ble anført som grunn (7-9).

For mange pasienter med epilepsi har nedstengningen av samfunnet med høy terskel for sykehusbesøk og mindre kontakt med helsepersonell vært svært negativ.

I en retrospektiv italiensk studie fant man en nesten halvering av antall akuttinnleggelser blant epilepsipasienter under pandemien (10).

Telemedisin versus polikliniske kontroller

Under pandemien har det vært et mål å begrense pasienttilstrømmingen til sykehusene. Som erstatning for fysiske møter har telemedisin vist seg som et nyttig verk-

tøy for å monitorere epilepsibehandlingen (11). Eksempelvis har daglige videomøter med foreldre til barn med langvarig opphold på intensivavdeling på grunn av status epilepticus, vist seg svært verdifullt. Under slike telemedisinske konsultasjoner kan man for eksempel gi råd om bruk av anfallsstoppende legemidler hjemme og legge planer for videre oppfølging og behandling. En fullgod erstatning for fysiske møter mellom pasient og behandler er de likevel ikke. Epilepsiforbundets rådgivningstjenester har derfor sett en markant økning i henvendelser der pasienter etterlyser informasjon. Redusert tilgang på helsetjenester, men også til spesialpedagoger og avlastningstiltak er en utfordring for enkeltpersoner og familier.

«Vi anbefaler at personer med epilepsi får vaksinasjon på vanlig måte»

Forsvarlig med vaksinasjon

Det er ikke funnet noen direkte sammenheng mellom tilgjengelige vaksiner og epileptiske anfall (12). Hos noen kan vaksiner gi lett feber, noe som hos enkelte kan senke anfallsterskelen. Feber i tilslutning til infeksjon med covid-19 anses likevel som langt mer risikabelt for dem med epilepsi.

En mulig interaksjon mellom legemidler mot epilepsi og covid-19-vaksiner anses å være av liten klinisk betydning. Oppstår anfallsøkning eller tegn til bivirkninger de første dagene etter vaksinasjon, bør man måle serumkonsentrasjonen av legemidlene (13).

Konklusjon

Risikoen for at en covid-19-infeksjon gir opphav til nyoppstått epilepsi eller anfallsøkning blant dem som har epilepsi fra før, mener vi er svært lav.

Vi anbefaler at personer med epilepsi får vaksinasjon på vanlig måte.

Mottatt 23.5.2021, første revisjon innsendt 4.6.2021, godkjent 7.6.2021.

KJELL HEUSER

kjell.heuser@ous-hf.no
er ph.d., overlege og forsker ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TONI CHRISTOPH BERGER

er lege ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og ph.d.-stipendiat ved Universitetet i Oslo.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLIVER HENNING

er ph.d. og overlege ved Spesialsykehuset for epilepsi, Oslo universitetssykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SIGRID SVALHEIM

er ph.d. og overlege ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JØRN MANDLA SIBEKO

er assisterende generalsekretær i Epilepsiforbundet.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KARL O. NAKKEN

er pensjonert nevrolog. Han var i mange år medisinsk ansvarlig ved Spesialsykehuset for epilepsi, Oslo universitetssykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ERIK TAUBØLL

er professor, overlege og forskningsleder ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Nikbakht F, Mohammadkhanizadeh A, Mohammadi E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 46: 102535.
- Lu L, Xiong W, Liu D et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia* 2020; 61: e49–53.
- Cagnazzo F, Arquizán C, Derraz I et al. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: a systematic review of the literature. *J Neurol* 2020; 267: 1–10.
- Dono F, Nucera B, Lanzzone J et al. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2021; 118: 107887.
- Manganotti P, Furlanis G, Ajčević M et al. Intravenous immunoglobulin response in new-onset refractory status epilepticus (NORSE) COVID-19 adult patients. *J Neurol* 2021; 268: 1–5.
- Monti G, Giovannini G, Marudi A et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure* 2020; 81: 18–20.
- Zeng C, Meng H, Zhu Y et al. Correlation of seizure increase and COVID-19 outbreak in adult patients with epilepsy: Findings and suggestions from a Nationwide multi-centre survey in China. *Seizure* 2021; 88: 102–8.
- Casassa C, Moss R, Goldenholz DM. Epilepsy during the COVID-19 pandemic lockdown: a US population survey. *Epileptic Disord* 2021; 23: 257–67.
- Sanchez-Larsen A, Gonzalez-Villar E, Díaz-Maroto I et al. Influence of the COVID-19 outbreak in people with epilepsy: Analysis of a Spanish population (EPICOVID registry). *Epilepsy Behav* 2020; 112: 107396.
- Cheli M, Dinoto A, Olivo S et al. SARS-CoV-2 pandemic and epilepsy: The impact on emergency department attendances for seizures. *Seizure* 2020; 82: 23–6.
- Olivo S, Cheli M, Dinoto A et al. Telemedicine during the SARS-Cov-2 pandemic lockdown: Monitoring stress and quality of sleep in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021; 118: 107864.
- Lu L, Xiong W, Mu J et al. The potential neurological effect of the COVID-19 vaccines: A review. *Acta Neurol Scand* 2021; 144: 3–12.
- Kow CS, Hasan SS. Potential interactions between COVID-19 vaccines and antiepileptic drugs. *Seizure* 2021; 86: 80–1.

▼ Ozempic® (semaglutid) – ukentlig GLP-1-analog¹

Indikasjon⁵

Ozempic® er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet:
– Som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner
– I tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.
For resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt, se SPC avsnitt 4.4, 4.5 og 5.1.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon⁶

Ozempic® skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller gravide. Ozempic® er ikke et erstatningspreparat for insulin.

Gastrointestinale bivirkninger: Hyppigst rapporterte bivirkninger er gastrointestinale, inkludert kvalme (svært vanlig $\geq 1/10$), diaré (svært vanlig $\geq 1/10$) og oppkast (vanlig $\geq 1/100$ til $< 1/10$). De fleste tilfellene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad og av kort varighet.

Hypoglykemi: Kombinasjon med SU-preparater eller insulin kan øke risiko for hypoglykemi. Egenmåling av blodglukose er nødvendig for å justere dosen av sulfonylurea og insulin, spesielt når behandling med Ozempic® startes opp og insulin reduseres. En trinnsvis tilnærming til dosereduksjon av insulin anbefales.

Diabetisk retinopati: Rask forbedring av glukosekontroll er blitt forbundet med midlertidig forverring av diabetisk retinopati. Økt risiko observert hos pasienter med eksisterende diabetisk retinopati som behandles med insulin og Ozempic®, og forsiktighet bør utvises.

Diabetisk ketoacidose: Diabetisk ketoacidose har blitt rapportert hos insulinavhengige pasienter etter rask seponering eller dosereduksjon av insulin når behandling med en GLP-1 reseptoragonist ble startet.

	Kan benyttes uten dosejustering	Anbefales ikke
Alder	Ikke nødvendig med dosejustering Begrenset erfaring hos pasienter ≥ 75 år	Barn/ungdom under 18 år
Nyre-funksjon	Lett, moderat eller alvorlig nedsatt Begrenset erfaring med alvorlig nedsatt nyrefunksjon	Terminal nyresykdom*
Hjerte-svikt	NYHA klasse I-III	NYHA klasse IV
Lever-funksjon	Mild, moderat og alvorlig nedsatt Begrenset erfaring ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, forsiktighet bør utvises	

* eGFR (ml/min 1,73 m²) < 15

Dosering – én gang per uke¹

Ozempic® skal administreres én gang per uke, subkutant i abdomen, i låret, eller i overarmen, når som helst på dagen til måltid eller utenom måltid¹

START

0,25 mg
én gang pr uke
i 4 uker

TITRÉR

0,5 mg
én gang pr uke
i minst 4 uker

VEDLIKEHOLD

0,5 mg én gang pr uke
eller
1 mg én gang pr uke
for ytterligere glykemisk kontroll

Reseptgruppe, refusjonsvilkår og pris^{2,7}

C Antidiabetikum, GLP1-reseptoragonist. ATC-nr.: A10B J06

Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene.

Refusjonskode:

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
T90	Diabetes type 2	232	E11
			Diabetes mellitus type 2
			232

Vilkår:

232 Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Pakninger og priser:

0,25 mg: 1,5 ml ferdigfylt penn kr 1158,30

0,5 mg: 1,5 ml ferdigfylt penn kr 1158,30

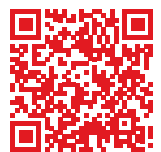
1 mg: 3 ml ferdigfylt penn kr 1158,30

(Pris per april 2021)

For ytterligere informasjon se fullstendig preparatomtale eller www.felleskatalogen.no

Referanser: **1.** Ozempic® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 22.03.2021) **2.** <https://www.felleskatalogen.no/t/medisin/blaarev-register/a10bj06-1> (22.04.2021) **3.** Ozempic® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 22.03.2021) **4.** Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844 **5.** Ozempic® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 22.03.2021) **6.** Ozempic® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 22.03.2021) **7.** <https://www.felleskatalogen.no/medisin/ozempic-novo-nordisk-653285> (22.04.2021)

Du kan lese mer om Ozempic® på vår nettside: www.ozempic.no



▼ Ozempic® (semaglutid) – ukentlig GLP-1-analog¹



Tilgjengelig på **blå resept** til behandling av voksne med diabetes type 2 etter metformin²

- har vist bedre glykemisk kontroll og større vektreduksjon enn Januvia®, Bydureon®, Trulicity® og Lantus®^{3*}
- har vist reduksjon i alvorlige kardiovaskulære hendelser^{3**}



**Større
HbA_{1c}-reduksjon^{3*†}**

**13-20 mmol/mol
(1,2-1,8%)[‡]**



**Større
vektreduksjon^{3*†#}**

3,5-6,5 kg[‡]



**Reduksjon i alvorlige
kardiovaskulære
hendelser^{3**}**

26% RRR[#]

Ozempic® er ikke indisert for vekttap

Relativ risikoreduksjon

* Behandling med Ozempic® viste vedvarende, statistisk overlegen og klinisk relevant reduksjon i HbA_{1c} og kroppsvekt sammenlignet med placebo og behandling med Januvia®, Lantus®, Trulicity® (Gjelder Ozempic® 0,5 mg versus Trulicity® 0,75 mg, og Ozempic® 1 mg versus Trulicity® 1,5 mg) og Bydureon®³

** **Kardiovaskulær sikkerhetsstudie:** 3297 pasienter med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko ble tilfeldig randomisert til Ozempic® eller placebo, begge i tillegg til standardbehandling for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer for å nå behandlingsmål.⁴

Primært endepunkt: Kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt, ikke-fatal hjerneslag (HR 0,74 95% KI 0,58-0,95, p=0,001 for non-inferiority, p=0,02 for superiority, testing for overlegenhet var ikke forhåndsdefinert) 26% relativ og 2,3% absolutt risikoreduksjon.⁴

† Ozempic® vedlikeholdsdose 0,5 og 1 mg. Dosen kan økes til 1 mg én gang per uke for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere.¹

‡ Intervallene viser gjennomsnittsverdier fra ulike studier.³

Norge må si ja til rettferdig tilgang til covid-19-vaksiner

Menneskers helse er viktigere enn produsentenes rettighetsbeskyttelse av covid-19-vaksiner.

2. oktober 2020 foreslo India og Sør-Afrika for Verdens handelsorganisasjon (WTO) å unnta alle relevante covid-produkter fra legemiddelfirmaenes immaterielle rettigheter. Dette vil innebære at produsentenes rettighetsbeskyttelse oppheves. Forslaget ble støttet av over 100 land. I mai ga både Biden-administrasjonen i USA og Europaparlamentet sin støtte til forslaget som vil åpne for at flere land kan produsere covid-19-vaksiner.

Forslaget ble fremmet etter at vestlige land hadde kjøpt opp vaksiner før utviklingslandene rakk å komme til forhandlingsbordet med de farmasøytiske selskapene. Biden og Europaparlamentets støtte til unntaket er historisk, men vil henge i en tynn tråd hvis ikke WTO-medlemmene enes.

Unntaket kan potensielt forbedre den globale fordelingen av vaksiner. 18. januar 2021 informerte Tedros Ghebreyesus, generaldirektøren i Verdens helseorganisasjon (WHO), at 39 millioner vaksinedoser var blitt satt i industriland, mens kun 25 doser hadde nådd borgere i utviklingsland (1). Lite har skjedd siden. I slutten av april hadde 0,3 % av vaksinene blitt distribuert til utviklingsland (2), til tross for at tusenvis dør hver dag i land som Brasil, India og Nepal.

Norge blokkerer

Norge er et av landene som blokkerer India og Sør-Afrika sitt forslag, og det er usikkert om Norge vil endre retning. Ifølge statssekretær Jens Frølich Holte i Utenriksdepartementet er ikke patenter «bremsen», men «teknisk infrastruktur hos mulige produsenter, kunnskap om svært komplisert vaksineproduksjon, og utfordringer med å nå kvali-

tetskravene som bremser utbredelsen. Dette løses best gjennom samarbeid mellom produsenter og frivillige ordninger» (3).

Dette kan nok diskuteres. Konkurrentene til originalprodusentene hjelper allerede til med produksjon av vaksiner. Eksempelvis har Sanofi annonsert at de vil hjelpe Pfizer i å produsere 100 millioner vaksiner til Europa (4). Merck hjelper Johnson & Johnson med å produsere sin vaksine i USA (5). Flere fabrikker rundt i verden meddeler at de står klare til å produsere vaksiner (6).

«I slutten av april hadde 0,3 % av vaksinene blitt distribuert til utviklingsland, til tross for at tusenvis dør hver dag i land som Brasil, India og Nepal»

I tillegg rapporteres det at firmaene Biolyse i Canada, Incepta i Bangladesh, Teva i Israel og Bavarian Nordic i Danmark nylig tilbød å produsere vaksiner, men farmasøytiske firmaer takket nei (7). Er produksjonsutfordringer da et faktum eller et valg? Skulle ikke India som i dag produserer 60 % av vaksinene i verden være i stand til å produsere flere covid-vaksiner?

Verdens helseorganisasjon ønsker også å utvikle kunnskapsdelingen slik at vaksine-teknologien kan deles med flere produsenter i utviklingsland (8).

Unntaket kan hjelpe utviklingsland

Kunnskapen kan deles. Kapasiteten kan utbygges. Men dette hjelper lite når rettighetene til å produsere uteblir. Unntaket vil gi flere selskaper i utviklingsland rett til å produsere, samt sikkerhet for ikke å bli saksøkt for brudd på immaterielle rettigheter. Unntaket kan også tiltrekke investeringer som trengs til å bygge nye fabrikker

eller restrukturere gamle fabrikker for å produsere vaksiner.

Uavhengig av det foreslåtte unntaket må farmasøytiske selskaper være villige til å dele teknologien med andre. Et unntak kan gi utviklingsland den internasjonale støtten de trenger i forhandlinger uten frykt for konsekvenser. Utviklingsland møter ofte motstand hvis de lempet på immaterielle rettigheter for å beskytte menneskers rett til helse. Under HIV/AIDS-epidemien på 1990-tallet mistet millioner av mennesker i utviklingsland livet, til tross for at essensielle medisiner eksisterte på markedet. Medisinene var dyre og lokale produsenter fikk heller ikke den gangen lov til å produsere eller importere billige og generiske medisiner. Da Sør-Afrika prøvde og øke medisinsk tilgang under HIV/AIDS-krisen ved å innføre tvangslisens i lovverket sitt, ble de saksøkt av 40 farmasøytiske firmaer (9). EU sendte et truende brev om at Sør-Afrika brøt internasjonale handelsforpliktelser og USA innførte handelssanksjoner på sørafrikanske produkter (9). Etter at Thailand godkjente tvangslisenser på to medisiner i 2006 og 2007 trakk produsenten Abbott tilbake legemidlene som avventet registrering og nektet å registrere nye legemidler i Thailand (10).

Historien ser ut til å gjenta seg. Det er på tide at vi støtter forslaget om unntak for produsentenes rettigheter på covid-19-vaksiner og derav beskytter retten til helse.

Mottatt 20.5.2021, første revisjon innsendt 31.5.2021, godkjent 3.6.2021.

KATARINA FOSS-SOLBREKK

katarina.foss-solbrekk@law.ox.ac.uk er ph.d.-student i juss ved Oxford University. Hun har en bachelor fra Edinburgh University, og master fra både Leiden University og Stockholms Universitet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjema og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- World Health Organisation. WHO Director-General's opening remarks at 148th session of the Executive Board. Lest 3.6.2021.
- World Health Organisation. ACT-Accelerator one year on. Lest 3.6.2021.
- Johnson AB, Holmes MCS. Vaksine-drama i WTO: Fattige land krever fri vaksineproduksjon. VG 5.5.2021. Lest 3.6.2021.
- Sanofi. Sanofi to provide support to BioNTech in manufacturing their COVID-19 vaccine to help address public health needs. Lest 3.6.2021.
- Rowland C, McGinley L. Merck will help make Johnson & Johnson coronavirus vaccine as rivals team up to help Biden accelerate shots. Washington Post 3.3.2021. Lest 3.6.2021.
- Lerner S, Fang L. Factory owners around the world stand ready to manufacture covid-19 vaccines. The Intercept 29.4.2021. Lest 3.6.2021.
- Furlong A. Big vaccine makers reject offers to help produce more jabs. Politico 14.5.2021. Lest 3.6.2021.
- World Health Organisation. Establishment of a

- COVID-19 mRNA vaccine technology transfer hub to scale up global manufacturing. Lest 3.6.2021.
- Hoen E. TRIPS, pharmaceutical patents, and access to essential medicines: a long way from Seattle to Doha. Chic J Int Law 2002; 3: 27-46.
- Jain D, Darrow JJ. An exploration of compulsory licensing as an effective policy tool for antiretroviral drugs in India. Health Matrix Clevel 2013; 23: 425-57.

OLUMIANT[®] (BARICITINIB) EN TABLETT EN GANG DAGLIG.¹

- For voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som har hatt utilstrekkelig respons på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs.²
- Til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling.²

Utvalgt sikkerhetsinformasjon:

De vanligst rapporterte bivirkningene som oppsto hos $\geq 2\%$ var økt LDL-kolesterol, øvre luftveisinfeksjoner og hodepine. Infeksjoner rapportert under behandlingen inkluderte herpes zoster.³ Olumiant er kontraindisert under graviditet.⁴ Pasienter skal undersøkes for tuberkulose før oppstart av behandling.⁵

Referanser: **1.** SPC av 20.11.2020, avsnitt 4.2 **2.** SPC av 20.11.2020, avsnitt 4.1 **3.** SPC av 20.11.2020, avsnitt 4.8 **4.** SPC av 20.11.2020, avsnitt 4.6 **5.** SPC av 20.11.2020, avsnitt 4.4 **6.** <https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/tnf-bio#anbefalinger--avtaleprodukter> (13.01.2021).

Nå godkjent
for atopisk dermatitt-
rangert som
**Nr.1 på TNF
LIS BIO 2021*⁶**

*Olumiant er rangert som første behandlingsalternativ for pasienter med alvorlig atopisk dermatitt i LIS 2106b TNF BIO anbudslistene, gjeldene fra 01.02.2021⁶.

Om du ønsker å motta den seneste informasjonen om Olumiant samt motta nyhetsbrev fra Lilly scan QR-koden eller besøk www.lillypassport.no for å registrere din epostadresse.



Felleskatalogtekst

▼ Olumiant (baricitinib)

TABLETTER, filmdrasjerte 2 mg og 4 mg. Indikasjoner: *Revmatoid artritt:* Som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på, eller som har vært intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD). *Atopisk dermatitt:* Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling. **Dosering: Voksne:** *Revmatoid artritt og atopisk dermatitt:* Anbefalt dose er 4 mg 1 gang daglig, 2 mg 1 gang daglig kan være egnet ved kroniske eller tilbakevendende infeksjoner, og kan også vurderes ved oppnådd vedvarende kontroll på sykdomsaktivitet og som er kvalifisert for dosereduksjon, se SPC. For dosejustering: **Spesielle pasientgrupper, se SPC. Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdstoffene. Graviditet. **Forsiktighetsregler:** *Infeksjoner:* Forbundet med økt infeksjonsfrekvens, f.eks. øvre luftveisinfeksjoner. Nytt/risiko bør vurderes nøye før behandlingsstart ved aktive, kroniske eller tilbakevendende infeksjoner. Utvikles en infeksjon, skal pasienten overvåkes nøye og behandlingen avbrytes midlertidig ved manglende respons på standardbehandling *Tuberkulose (TB):* skal undersøkes før behandlingsoppstart. Skal ikke gis ved aktiv TB. *Hematologiske avvik:* Behandling skal ikke startes opp, eller skal midlertidig avbrytes, ved ANC $<1 \times 10^9$ celler/liter, ALC $<0,5 \times 10^9$ celler/liter eller hemoglobin <8 g/dl observert under rutinemessig kontroll. *Virusreakivering;* inkl. tilfeller av reaktivering av herpesvirus er rapportert. Utvikles herpes zoster, skal behandlingen avbrytes midlertidig til utbruddet går over. *Vaksinasjon* med levende, svekkede vaksiner under eller umiddelbart før behandling anbefales ikke. *Lipider:* Doseavhengige økninger i blodlipidverdier er rapportert. Etter statinbehandling sank LDL-kolesterolet til nivå tilsvarende før behandlingsstart av baricitinib. Lipidverdier bør måles ca. 12 uker etter behandlingsoppstart. *Økninger av hepatiske transaminaser:* Doseavhengige økninger av ALAT og ASAT er sett; økninger til ≥ 5 og $\geq 10 \times$ ULN er sett hos $<1\%$. Observeres ALAT- eller ASAT-økninger under rutinemessig pasientoppfølging, og legemiddelindusert leverskade mistenkes, skal behandling avbrytes midlertidig til diagnosen er ekskludert. *Malignitet:* Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for maligniteter, inkl. lymfom, hos pasienter med revmatoid artritt. Data for baricitinib er utilstrekkelig. Langsiktige sikkerhetsevalueringer pågår. *Venøs tromboembolisme:* Brukes med forsiktighet ved

risiko for dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) som alder, overvekt, tidligere DVT/PE, og hos pasienter under kirurgisk behandling og immobilisering. Ved kliniske tegn på DVT/PE skal behandlingen avsluttes, og pasienten undersøkes og følges opp med relevant behandling. *Overfølsomhet:* Seponeres umiddelbart ved alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaksjon. *Divertikulitt:* Divertikulitt og gastrointestinal perforering er sett. Bør brukes med forsiktighet ved divertikkelsykdom, spesielt ved kronisk behandling med legemidler som forbindes med økt risiko for divertikulitt: NSAID, kortikosteroider og opioider. Nye abdominale tegn og symptomer bør raskt vurderes for tidlig identifisering av divertikulitt eller gastrointestinal perforering. *Hjelpestoffer:* Inneholder <1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som natriumfritt. **Graviditet og amming:** *Graviditet:* Kontraindisert. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under og minst 1 uke etter behandling. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Skal ikke brukes under amming. **Bivirkninger:** *Revmatoid artritt:* **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon. Stoffskifte/ernæring: Hyperkolesterolemi. *Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$):* Blod/lymfe: Trombocytose. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, kvalme. Hud: Utslett. Infeksiøse: Gastroenteritt, herpes simplex, herpes zoster, pneumoni, urinveisinfeksjon. Lever/galle: Økt ALAT. Nevrologiske: Hodepine. *Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$):* Blod/lymfe: Nøytropeni. Hud: Akne. Immunsystemet: Ansiktshevelse, urticaria. Kar: Dyp venetrombose. Lever/galle: Økt ASAT. Luftveier: Lungeemboli. Stoffskifte/ernæring: Hypertriglyseridemi. Undersøkelser: Økt CK, økt vekt. ***Bivirkningsprofil for AD er tilsvarende som for RA, i tillegg er divertikulitt rapportert som en mindre vanlig bivirkning. Pakninger og priser pr. 05.01.2021: 2 mg:** 28 stk.¹ (blister) kr 10685,60. **4 mg:** 28 stk.¹ (blister) kr 10685,60.R.gr. C. **Refusjon:** **H-resept: L04A A37.12. Baricitinib Refusjonsberettiget bruk:** Rekvirering skal gjøres i tråd med nasjonal faglig retningslinje for bruk av TNF-a hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler og føringer fra RHF/LIS spesialistgruppe. *Vilkår:* (216). Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist. Olumiant er inkludert og rangert i Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler sitt anbud; 2006b TNF BIO.

Sist endret: 18.12.2020

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 20.11.2020

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning.

For mer informasjon, se fullstendig informasjon om forskrivning og medisinsk veiledning på www.felleskatalogen.no
Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, Besøksadresse: Innspurten 15, 0663 Oslo. +47 22 88 18 00 (office), www.lilly.no

Kolleger drept i Gaza

Helseinstitusjoner er skadd og kolleger drept i målrettede militære angrep mot Gaza under den pågående pandemien.

Du vil aldri forstå det med mindre du har levd det. Jeg har delt familien min i to. Nå bor jeg med halve familien i en adskilt del av huset. Min kone og resten av familien bor i en annen del. Vi har gjort det slik for å sikre oss at noen overlever dersom Israels militære bomber familiehjemmet vårt. Det kostet timer og tårer å bestemme hvem som skulle bo sammen og hvor. Hva hvis min avgjørelse om hvor mine barn sover ender opp med å koste dem livet? Vennene mine sier det er best å dø sammen. Men hvorfor skal vi alle dø, hvis det er mulig å redde en liten andel av oss?

«Angrepene på tett befolkede boligområder har drevet 107 000 mennesker på flukt fra egne hjem»

Teksten ble skrevet i Gaza 17. mai da vi feiret Norges nasjonaldag (sitatet er hentet fra en twittermelding skrevet av Khalil Saleem). Mens vi feiret friheten og freden vi tar for gitt, ble sivile og våre egne kollegaer drept i massive bombeangrep på Gazastripen. Teksten nådde oss like etter nyhetene om at Gazas helsedepartement ble bombet. I tillegg ble deler av Gazas primærhelsetje-

neste og Al-Rimal-klinikken, som drev Gazas viktigste covid-19-laboratorium skadet. Der var allmennlegen dr. Salah på jobb. Han ble livstruende skadd av bombesplinter. Koronatester kan ikke lenger analyseres (1). I Gaza er bare 1,9 % av befolkningen fullvaksinert. I Israel er andelen 56 % (2).

Helsevesenet og sivile rammes

Natt til 16. mai ble dr. Ayman Abu al-Ouf, drept sammen med tolv andre nære familied medlemmer da israelske jagerfly bombet familiens hjem i Gaza by (3). Han var avdelingsoverlege ved medisinsk avdeling på Shifa-sykehuset og leder for covid-arbeidet i Gaza (3). Samme natt ble også nevrologen dr. Muin al-Aloul drept i sitt hjem sammen med sin ektefelle, psykologen Raja al-Aloul og parets fem barn (1).

Fra 10. mai til våpenhvilen 21. mai er minst 243 palestinere drept i Gaza. Blant de drepte er 66 barn og 38 kvinner; 14 familier har mistet tre eller flere familiemedlemmer. I Israel er tolv mennesker drept hvorav to er barn og fire kvinner. Nær 2 000 Gaza-palestinere er skadet i de israelske angrepene, i Israel 710. Omfattende angrep på Gazas infrastruktur, som hovedveien til Al-Shifa sykehuset, forsinker ambulansetransport av skadde. Seks lokale sykehus og elleve klinikker er ifølge FN ødelagt (4). Angrepene på tett befolkede boligområder har drevet 107 000 mennesker på flukt fra egne hjem.

Alt dette skjer mens pandemien i Gaza har ført til en tredje smittebølge der 20–40 % av Gazas innestengte befolkning tester positivt på korona. Over 100 korona-pasienter krever intensivbehandling (5, 6).

En våpenhvile trådte i kraft natt til 21. mai (7). Men vi vet at det vil komme ny krig-

føring, så lenge de underliggende årsakene vedvarer: israelsk okkupasjon, landrøveri, og Gaza-blokaden. Israels forbrytelser mot menneskeheten og apartheidregimet er godt dokumentert, senest av Human Rights Watch i april 2021, uten at Norge bruker sine muligheter til å få stoppet dette (8).

«Sammen med kolleger over hele verden protesterer vi mot Israels krigføring mot Gazas befolkning og helsevesen»

Vi krever at kolonisering, apartheid og krigføring må opphøre

Sammen med kolleger over hele verden protesterer vi mot Israels krigføring mot Gazas befolkning og helsevesen. Helsearbeidere fra flere land krever at israelsk kolonisering og apartheidpolitikk må opphøre (9). Vi ber Legeforeningen oppfordre våre kollegaer i den israelske legeforeningen til å kreve rettferdighet og trygghet for sine palestinske kollegaer selv om det er våpenhvile! Vi ber også om at Legeforeningen henvender seg til World Medical Association (WMA) for en klar fordømmelse av angrepene på Gazas helsepersonell, på lik linje med deres tydelige støtte til helsepersonell som angripes i Myanmar (10).

Som leger ber vi regjeringen ta ansvar som medlem av FNs sikkerhetsråd og kreve at Israel opphever den 14 år lange og folkerettsstridige blokaden av Gaza, stanser alle militære angrep på sivile, og respekterer folkeretten. Vi godtar ikke at våre kolleger drepes, at helseinstitusjoner bombes, eller at befolkningen mister sin rett til helse (11).

HANNE HESZLEIN-LOSSIUS

hannelossius@gmail.com

er ph.d., lege i spesialisering i anestesi ved Haukeland universitetssykehus og kommunelege i Berlevåg.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SIDSEL GILBERT

er psykiater ved Dr Gilberts spesialistpraksis, Oslo. *Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.*

MINA ADAMPOUR

er lege i spesialisering i nevrologi ved Akershus universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

INGER SANDANGER

er ph.d. og pensjonert spesialist i psykiatri.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE BERIT GUTTORMSEN

er professor og overlege i intensivmedisin ved Haukeland universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GRETE ALREK IVERSEN

er overlege i gynekologi ved Kvinneklinikken, Haukeland universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

VEGARD ANDERSEN

er medisinstudent.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

VILDE RAVNSBORG GURIGARD

er medisinstudent.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

METTE LØKELAND

er ph.d. og overlege i fødselshjelp og kvinnesykdommer ved Kvinneklinikken, Haukeland universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SVEIN ARE OSBAKK

er luftambulanslege og overlege i anestesi ved Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TORI HUSUM

er lege i spesialisering i gynekologi ved Kvinneklikken, Haukeland universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIT TUV

er kommuneoverlege og fastlege ved Vang legesenter.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GRO LILLEGRAVEN

er overlege ved Medisinsk avdeling, Voss sjukehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTINE WÆRHAUG

er overlege i anestesi ved Anestesiavdelingen, Universitetssykehuset i Nord-Norge.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EBBA WERGELAND

er forsker og spesialist i arbeidsmedisin.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EMMELINN BRÅTANE

er kommuneoverlege i Lurøy kommune.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LIVE HELBÆK

er lege i spesialisering i pediatri ved Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Kruhaug NI. Norske helsearbeidere hardt ut mot Israel. Aftenbladet 19.5.2021. Lest 4.6.2021.
- 2 An Israeli airstrike damaged Gaza's only lab for processing coronavirus tests, officials said. The New York Times 18.5.2021. Lest 4.6.2021.
- 3 Shaikhouni L. 'His death is a catastrophe': Gaza doctors mourn specialist killed in air strike. BBC 20.5.2021. Lest 4.6.2021.
- 4 United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs. Gaza Strip: Escalation of hostilities 10-21 May 2021. Lest 4.6.2021.
- 5 al-Hajjar M, Hussaini M. Gaza's main Covid-19 lab halts tests after Israel bombing. Lest 4.6.2021.
- 6 Press release 20/05-21 by Dr. Abdul Latif Haji Director-General of International Cooperation at the Ministry of Health Gaza, Palestine.
- 7 Department of Operational Support. UN chief welcomes Gaza ceasefire announcement between Israel and Hamas. . Lest 4.6.2021.
- 8 Human Rights Watch. Israeli Authorities and the Crimes of Apartheid and Persecution. Lest 4.6.2021.
- 9 Palestine & Praxis. Lest 4.6.2021.
- 10 World Medical Association. WMA Council Resolution in Support of Medical Personnel and Citizens of Myanmar. Lest 4.6.2021.
- 11 We For Gaza. Open letter to the British Medical Journal. Lest 4.6.2021.



Abonner på Tidsskriftets nyhetsbrev

HOLD DEG OPPDATERT

Våre artikler kommer først på nett. I nyhetsbrevet blir du presentert for et utvalg av ukens siste artikler samt de sist utlyste stillingene fra legejobber.no.

Gå inn på tidsskriftet.no/nyhetsbrev og meld deg på.

 Tidsskriftet



AIM FOR CLEAR SKIN^{2*}

Taltz er indisert til behandling¹:

- alene eller i kombinasjon med metotreksat, av aktiv **psoriasisartritt** (PsA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig, eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD).
- av voksne, ungdom og barn >6 år (>25 kg) med moderat til alvorlig **plakkpsoriasis** (PsO) som er aktuelle for systemisk behandling.
- av voksne pasienter med **aktiv ankyloserende spondylitt** (r-axSpA) som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi.
- av voksne pasienter med aktiv **ikke-radiografisk aksial spondylartritt** (nr-AxSpA) med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Sikkerhetsinformasjon: Behandling med Taltz er forbundet med en økt hyppighet av infeksjoner, som f.eks. øvre luftveisinfeksjon og reaksjoner på injeksjonsstedet.³ Taltz bør brukes med forsiktighet hos pasienter med klinisk relevante kroniske infeksjoner og anbefales ikke til pasienter med en betennelsessykdom i tarmen. Taltz skal ikke gis til pasienter med aktiv tuberkulose.⁴ Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 10 uker etter behandling.⁵

1: SPC AV 14.01.2021, AVSNITT 4.1. 2: SPC AV 14.01.2021, AVSNITT 5.1. 3: SPC AV 14.01.2021, AVSNITT 4.8. 4: SPC AV 14.01.2021, AVSNITT 4.4. 5: SPC AV 14.01.2021, AVSNITT 4.6. 6: <https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/tnf-bio> (01.06.2021)

Merk: Taltz for PsA og PsO er pr. 01.02.2020 godkjent med refusjon av Beslutningsforum⁶.
Beslutning fra Beslutningsforum vedrørende resterende indikasjoner avventes.

Om du ønsker å motta den seneste informasjonen om Taltz samt motta nyhetsbrev fra Lilly scan QR-koden eller besøk www.lillypassport.no for å registrere din epostadresse.



* Clear skin: PASI 100 = 100 % forbedring på Psoriasis Area and Severity Index²

Taltz «Lilly» (ixekizumab)

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn eller ferdigfylt sprøyte 80 mg:: (1 ml) inneh.: Ixekizumab 80 mg, natriumsitrat, vannfri sitronsyre, natriumklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner: Plakkpsoriasis:** Voksne, ungdom og barn >6 år (>25 kg): Moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos pasienter som er aktuelle for systemisk behandling. **Psoriasisartritt:** Voksne: Alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD). **Aksial spondylartritt:** Voksne: Pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (radiografisk aksial spondylartritt) som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi. Pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på NSAID. **Dosering: Voksne: Plakkpsoriasis:** Anbefalt dose er 160 mg (2 injeksjoner à 80 mg) som s.c. injeksjon ved uke 0, deretter 80 mg ved uke 2, 4, 6, 8, 10 og 12, videre 1 vedlikeholdsdose på 80 mg hver 4. uke. **Psoriasisartritt:** Anbefalt dose er 160 mg (2 injeksjoner à 80 mg) som s.c. injeksjon ved uke 0, deretter 80 mg (1 injeksjon) hver 4. uke. **Samtidig psoriasisartritt og moderat til alvorlig plakkpsoriasis:** Dosering som for plakkpsoriasis. **Aksial spondylartritt (radiografisk og ikke-radiografisk):** Anbefalt dose er 160 mg som s.c. injeksjon (2 injeksjoner à 80 mg) ved uke 0, etterfulgt av 80 mg (1 injeksjon) hver 4. uke. **Barn ≥6 år: Plakkpsoriasis:** Anbefalt dose s.c. injeksjon er basert på vekt, se SPC for spesifikasjoner. **Spesielle pasientgrupper:** Se SPC. **Tilberedning/Håndtering:** Skal ikke ristes. **Tilberedning av 40 mg dose til barn, se SPC. Administrering:** Gis s.c. Hudområder med psoriasis bør unngås ved valg av injeksjonssted, og injeksjonssted bør varieres. **Kontraindikasjoner:** Alvorlig overfølsomhet for innholdstoffene. Klinisk relevante aktive infeksjoner (f.eks. tuberkulose). **Forsiktighetsregler: Infeksjoner:** Øker hyppigheten av infeksjoner. Brukes med forsiktighet ved klinisk relevante kroniske infeksjoner eller ved sykdomshistorie med tilbakevendende infeksjoner. Dersom infeksjon utvikles skal pasienten overvåkes nøye, og ixekizumab seponeres ved manglende respons på standardbehandling eller hvis infeksjonen blir alvorlig. Behandling skal ikke gjenopptas før infeksjonen er leget. **Overfølsomhet:** Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, er rapportert. Sene (10-14 dager etter injeksjon), alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkl. omfattende urticaria, dyspné og høye antistofftitre er rapportert sjeldent. Behandlingen seponeres øyeblikkelig og hensiktsmessig behandling igangsettes.

Betennelsessykdom i tarm (inkl. Crohns sykdom og ulceras kolitt): Nye eller forverrede tilfeller kan oppstå. Anbefales ikke ved betennelsessykdom i tarmen. Ved symptomer på eller forverring av eksisterende betennelsessykdom i tarmen, bør preparatet seponeres og relevant medisinsk behandling startes. **Immunisering:** Skal ikke brukes samtidig med levende vaksiner. Respons på inaktiverede vaksiner er utilstrekkelig dokumentert. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse samt se SPC. **Graviditet og amming: Graviditet:** Begrensede data. Bruk under graviditet bør unngås. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under og i minst 10 uker etter behandling. **Amming:** Utskillelse i morsmelk er ukjent. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. **Bivirkninger: Svært vanlige (≥1/10):** Generelle: Reaksjon på injeksjonsstedet¹. Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Kvalme, Infeksiøse: Herpes simplex (mukokutan), tineainfeksjon. **Luftveier:** Orofaryngeal smerte. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Blod/lymf: Nøytropeni, trombocytopeni. **Gastrointestinale:** Inflammatorisk tarmsykdom. **Hud:** Eksem, urticaria, utslett. **Immunsystemet:** Angioødem. **Infeksiøse:** Cellulitt, influensa, konjunktivitt, oral candidiasis, rhinitt. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. **Egenskaper: Klassifisering:** IgG4 monoklonalt antistoff med høy affinitet og spesifitet til interleukin 17A (IL-17A og IL-A/F). IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E eller IL-17F. Reduserer inflammasjonsmarkøren CRP. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Kan oppbevares utenfor kjøleskap inntil 5 dager ved høyst 30°C. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys. **Pakninger og priser pr. 25.01.2021:** 1 stk.¹ (ferdigfylt penn) kr 14526,20. 1 stk.¹ (ferdigfylt sprøyte) kr 14526,20. R.gr.C. **Refusjon: H-resept: L04A C13_1 Ixekizumab Refusjonsberettiget bruk:** Rekvirering skal gjøres i tråd med nasjonal faglig retningslinje for bruk av TNF-a hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler og føringer fra RHF/LIS spesialistgruppe. **Vilkår:** (216) Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist. Taltz er inkludert og rangert i Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler sitt anbud; 2006b TNF BIO.

Sist endret: 21.01.2021

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 14.01.2021

På vei mot en multiresistent seksuelt overførbart infeksjon?

Antibiotikaresistent Mycoplasma genitalium har blitt en trussel. Testing og behandling for denne bakterien anbefales nå kun for pasienter med symptomer.

Mycoplasma genitalium er en seksuelt overførbart bakterie som ble oppdaget i 1980. Siden tidlig 2000-tallet har man i stor utstrekning screenet for og behandlet både symptomatisk og asymptomatisk smitte, slik man gjør for klamydia. Asymptomatisk infeksjon er vanligst, men *M. genitalium* kan forårsake uretritt og cervisitt og er assosiert med bekkeninfeksjon og infertilitet (1, 2). Langtidsoppfølging av asymptomatiske bærere mangler, men trolig er det spontan regresjon hos majoriteten (3).

Strengt kriterier for testing

På grunn av resistensutviklingen er det opprettet klare indikasjoner for testing (4). Hovedindikasjonen for prøvetaking for *M. genitalium*, sammen med testing for *Chlamydia* og *Neisseria gonorrhoeae*, er symptomatisk uretritt eller cervisitt. Man bør teste kvinner med mukopurulent cervisitt (spesielt ved mellomblødning eller blødning etter samleie), kvinner med symptomer eller funn som gir mistanke om bekkeninfeksjon, kvinner med dysuri uten annen påvist etiologi, menn med uretritt, menn under 50 år med akutt epididymitt eller orkitt samt ved proktitt der klamydia- og gonorétester er negative. Testing bør overveies før kirurgisk abort. Nåværende partner til personer med påvist *M. genitalium* testes og behandles for å unngå resmittle av indekspasienten, men utvidet smitteoppsporing er unødvendig.

Økende antibiotikaresistens

M. genitalium-bakterien er liten og mangler cellevegg. Den er saktevoksende og kre-

vende å dyrke. For 30 år siden fikk den første molekylære testen – polymerasekjedereaksjonstest (PCR) – gjennombrudd (2), og siden sekelskiftet har mange laboratorier satt opp sine egne PCR-tester for *M. genitalium*. De første kommersielle analysene godkjent av det amerikanske overvåkningsorganet for medisinske produkter (U. S. Food and Drug Administration, FDA) kom imidlertid ikke før i 2019 (5). Mangelen på lett tilgjengelige kommersielle prøver har bidratt til at anbefalingene for behandling av uretritt har variert fra land til land. I tillegg til utstrakt bruk av engangsdosebehandling med azitromycin har dette bidratt til økende antibiotikaresistens (6, 7).

«Risikoen ved bruk av antibiotika for asymptomatisk *M. genitalium*-infeksjon blir nå sett på som større enn gevinsten ved behandling, og asymptomatiske infeksjoner behandles derfor ikke»

Makrolidresistens kan oppstå etter en enkeltbasemutasjon på subenheten 23 S på bakteriens ribosomale RNA. Endringen gir nesten ikke tap av overlevelsessevne og virulens hos bakterien (8), og funn av mutasjonen korrelerer sterkt med behandlingssvikt ved bruk av makrolider (6). For å sikre riktig behandling bør man derfor så langt som mulig benytte laboratorier som kan påvise mutasjoner assosiert med makrolidresistens, slik at resultatet av makrolidtesten følger med prøvesvaret.

Behandling ved symptomer

Risikoen ved bruk av antibiotika for asymptomatisk *M. genitalium*-infeksjon blir nå sett på som større enn gevinsten ved behandling, og asymptomatiske infeksjoner

behandles derfor ikke (4). Om ikke-gonoreisk uretritt eller cervisitt påvises, anbefales behandling med doksisyklin 100 mg × 2 i en uke uten å vente på prøvesvar. Doksisyklin vil effektivt kurere klamydia, de fleste uspesifikke infeksjoner og over en tredel av *M. genitalium*-infeksjonene, inkludert makrolidresistente stammer. Doksisyklin er ikke resistensdrivende for *M. genitalium*. Av antibiotika vi har til rådighet, har moksifloksacin over 95 % effekt, makrolider knapt 50 % og tetrasykliner 30–40 % (8).

Ved kjent infeksjon med *M. genitalium* kan man behandle med azitromycin dersom man vet at bakterien er makrolidsensitiv eller har ukjent makrolidresistens. Ved kjent makrolidresistens benyttes moksifloksacin. Sistnevnte medikament er ikke registrert i Norge og må forskrives med søknad om godkjenningssfritak. I november 2018 kom European Medicines Agency med en advarsel vedrørende bruk av fluorokinoloner, grunnet potensielt alvorlige og vedvarende bivirkninger (9). Man bør derfor utvise forsiktighet ved bruk av moksifloksacin.

Oppsummering

Antibiotikaresistens ved *M. genitalium*-infeksjon er et økende problem. For å begrense resistensutvikling anbefales nå kun testing av pasienter med symptomer på og/eller funn forenlig med genital infeksjon og faste partnere av pasienter med påvist *M. genitalium*. Makrolidresistenstesting bør gjøres for å optimalisere behandling og begrense antibiotikabruk.

Mottatt 26.5.2021, første revisjon innsendt 4.6.2021, godkjent 8.6.2021.

USHA HARTGILL

ushhar@ous-hf.no
er spesialist i hud- og veneriske sykdommer, seksjonsleder og overlege ved Olafiaklinikken, Seksjon for venerologi, Oslo universitetssykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KARIANNE NODENES

er spesialist i hud- og veneriske sykdommer og overlege ved Olafiaklinikken, Seksjon for venerologi, Oslo universitetssykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HARALD MOI

er spesialist i hud- og veneriske sykdommer med spesialkompetanse i venerologi, pensjonert overlege og professor emeritus ved Universitetet i Oslo. Han er ansvarlig utgiver og medforfatter av flere europeiske retningslinjer for diagnostikk og behandling av seksuelt overførbare infeksjoner.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Jensen JS, Cusini M, Gomberg M et al. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30: 1650–6.
- Taylor-Robinson D, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: from Chrysalis to multicolored butterfly. Clin Microbiol Rev 2011; 24: 498–514.
- Moi H, Haugstvedt A, Jensen JS. Spontaneous regression of untreatable Mycoplasma genitalium urethritis. Acta Derm Venereol 2015; 95: 732–3.
- eHåndbok Oslo universitetssykehus. Mycoplasma genitalium; prøvetaking, behandling og kontroll. Lest 7.6.2021.
- U.S. Food & Drug administration. FDA permits marketing of first test to aid in the diagnosis of a sexually-transmitted infection known as Mycoplasma genitalium. Lest 7.6.2021.
- Jensen JS, Bradshaw CS, Tabrizi SN et al. Azithromycin treatment failure in Mycoplasma genitalium-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. Clin Infect Dis 2008; 47: 1546–53.
- Kirby T. Mycoplasma genitalium: a potential new superbug. Lancet Infect Dis 2018; 18: 951–2.
- Unemo M, Salado-Rasmussen K, Hansen M et al. Clinical and analytical evaluation of the new Aptima Mycoplasma genitalium assay, with data on M. genitalium prevalence and antimicrobial resistance in M. genitalium in Denmark, Norway and Sweden in 2016. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 533–9.
- European Medicines Agency. Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products. Lest 7.6.2021.

▼ Sarclisa «sanofi-aventis»



Antineoplastisk middel, monoklonalt antistoff. ATC-nr.: L01X C38

KONSTRAT TIL INFUSJONSVEESKE, oppløsning 20 mg/ml: 1 ml inneholder: Isatuksimab 20 mg, sukrose, histidinhydrokloridmonohydrat, histidin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** I kombinasjon med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne med tilbakevendende og refraktært myelomatose etter minst 2 tidligere behandlinger, inkl. lenalidomid og proteasomhemmer, og med påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling. I kombinasjon med karfilzomib og deksametason for behandling av voksne med myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling. **Dosering:** Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. **Voksne:** Skal administreres av helsepersonell med tilgang til gjenopplivningsutstyr. Anbefalt dosering er 10 mg/kg kroppsvikt gitt som i.v. infusjon i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (Isa-Pd) eller i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (Isa-Kd) iht. følgende tidsplan: Syklus 1: Dag 1, 8, 15 og 22 (ukentlig). Syklus 2 og utover: Dag 1, 15 (annen hver uke). Hver behandlingssyklus er 28 dager. Behandling gjentas frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. For andre legemidler med tilgang til gjenopplivningsutstyr, henvises det til respektive preparatomtaler. Tidsplan for dosering skal følges nøye. Dersom planlagt dose ikke blir gitt, skal dosen administreres så snart som mulig. Tidsplanen skal justeres slik at behandlingstidspunktene opprettholdes. Ingen dosereduksjon anbefales. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Dosejustering ikke nødvendig ved lett nedsatt leverfunksjon. Begrensede data ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, men ingen tegn på dosejustering er nødvendig. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering ikke nødvendig ved lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. **Barn og ungdom <18 år:** Ingen data. **Eldre:** Dosejustering ikke nødvendig. Begrensede data hos eldre ≥85 år. **Tilberedning/Håndtering:** Nødvendig volum konsentrat fra 1 eller flere hetteglass fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusjonsvæske eller 5% glukoseoppløsning til totalt 250 ml. Se pakningsvedlegg. Skal ikke ristes. **Administrering:** Fortynnet oppløsning gis som i.v. infusjon med følgende infusjonshastighet:

	Fortynningsvolum	Start-hastighet	Fravær av infusjonsreaksjoner	Gradvis økning av hastighet	Maks. hastighet
1. infusjo	250 ml	25 ml/time	i 60 minutter	25 ml/time hvert 30. minutt	150 ml/time
2. infusjon	250 ml	50 ml/time	i 60 minutter	50 ml/time i 30 minutter, deretter økning med 100 ml/time	200 ml/time
Påfølgende infusjoner	250 ml	200 ml/time			200 ml/time

Gradvis økning av infusjonshastigheten kan overveies ved fravær av infusjonsreaksjoner. Administreringen bør justeres ved infusjonsreaksjoner. Ved grad 2 (moderat) infusjonsreaksjon bør infusjonsstans og symptomdepender legemidler vurderes. Etter forbedring til grad ≤1 (mild), kan infusjonen gjenopptas med halvparten av starthastigheten under nøye overvåking og støttebehandling ved behov. Dersom symptomene ikke tilbakevender etter 30 minutter kan infusjonshastigheten økes til starthastigheten, og deretter gradvis som vist i tabellen. Dersom symptomene ikke forsvinner eller forbedres til grad ≤1 etter stoppet infusjon, vedvarer eller forverres til tross for egnede legemidler, eller krever sykehusinnleggelse eller er livstruende, skal behandlingen seponeres permanent og ytterligere støttebehandling gis ved behov. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** **Infusjonsreaksjoner:** Primært milde eller moderate. De fleste oppstår i løpet av 1. infusjon og bedres samme dag. Vanligste symptomer på infusjonsreaksjon er dyspné, hoste, kuldeskjælvning og kvalme. De vanligste alvorlige tegn/symptomer er hypertensjon, dyspné og bronkospasme. For å redusere risiko for og alvorlighetsgrad av infusjonsreaksjoner, bør premedisinering med paracetamol samt difenhydramin eller tilsvarende gis før infusjon. Deksametason brukes både som premedisinering og antilymfolombehandling. Vitale tegn bør kontrolleres hyppig under hele infusjonen. **Nøyotropi:** Fullstendig blodcelletelling bør utføres regelmessig under behandling. Pasienter med nøyotropi bør overvåkes for tegn på infeksjon. Doseutsettelse og bruk av kolonistimulerende faktorer (f.eks. G-CSF) bør vurderes for å redusere risikoen. **Infeksjon:** Økt forekomst av infeksjoner, inkl. grad ≥3, primært pneumoni, øvre luftveisinfeksjoner og bronkitt, er sett. Pasienten skal overvåkes nøye for tegn på infeksjon, og hensiktsmessig standard behandling skal iverksettes. Antibiotisk og antiviral profylakse kan vurderes under behandling. **Andre primære maligniteter:** Pasienten skal vurderes før og under behandling iht. IMWG-retningsslinjer mht. utvikling av andre primære maligniteter, og nødvendig behandling iverksettes. **Interferens med serologisk testing:** Isatuksimab bindes til CD38 på røde blodceller, og kan potensielt gi falske positive reaksjoner i indirekte antiglobulintester (indirekte Coombs-test), antistoff-deteksjonstester (screeningstester), antistoff-identifikasjonspaneler og antihumanoglobulin (AHG)-kryssstester. Metoder for å redusere interferens inkluderer ditiotrietyl (DTT)-behandling av reagensen med røde blodceller for å splitte bindingen av isatuksimab, eller andre lokalt validerte metoder. Etter serum blodtypesystemet Kell også er sensitiv mot DTT-behandling, bør Kell-negative enheter bli gitt etter utelukkelse eller identifisering av alloantistoffer vha. DTT-behandlede røde blodceller. For å unngå potensielle problemer med transfusjon av røde blodceller, skal blodtype- og screeningstester utføres før 1. infusjon. Fenotyping iht. lokal praksis kan vurderes etter behandlingsoppstart. Dersom behandling har startet, bør blodbanken informeres. Pasienten bør overvåkes for risiko for hemolyse. Ved behov for akutt transfusjon kan det gis ikke-kryssmatchede ABO/Rh-kompatible røde blodceller iht. lokal blodbankpraksis. Varighet av interferens med indirekte Coombs test er ukjent, men basert på $t_{1/2}$ til isatuksimab forventes ca. 6 måneder etter siste infusjon. **Interferens med bestemmelse av komplett respons:** Isatuksimab er et IgG-kappa monoklonalt antistoff som kan påvises ved både serumprotein-elektroforese (SPE) og immunifikseringsanalyse (IFE) som brukes ved klinisk overvåking av endogent M-protein. Denne interferensen kan påvirke nøyaktigheten til bestemmelsen av komplett respons hos enkelte pasienter med IgG-kappa myelomprotein. **Biljøring og bruk av maskiner:** Ingen/ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Ingen data. Anbefales ikke hos gravide. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under og i 5 måneder etter avsluttet behandling. **Amming:** Overgang i morsmelk er ukjent. Humant IgG utskilles i morsmelk de første dagene etter fødsel, og avtar til lave konsentrasjoner etter kort tid. Risiko for barn som ammes i perioden like etter fødsel kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. Deretter kan isatuksimab brukes under amming dersom klinisk nødvendig. **Fertilitet:** Ingen data. **Bivirkninger: Bivirkninger sett hos pasienter med myelomatose behandlet med isatuksimab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason:** Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Febril nøyotropi, nøyotropi. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast. Infeksiøse: Bronkitt, pneumoni, øvre luftveisinfeksjon. Luftveier: Dyspné. Skader/komplikasjoner: Infusjonsrelatert reaksjon. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Hjerte: Atrieflimmer. Stoffsikke/ernæring: Redusert appetitt. Svulster/cyster: Kutant plateepitelkarinomi. Undersøkelser: Redusert vekt. Inkl. atypisk pneumoni, bronkopulmonal aspergilløse, pneumoni, haemophilus-pneumoni, influensa-pneumoni, pneumokokkpneumoni, streptokokkpneumoni, viral pneumoni, candida-pneumoni, bakteriell pneumoni, haemophilus-infeksjon, lungeinfeksjon, fungal pneumoni og pneumocystis jirovecii-pneumoni. **Bivirkninger sett hos pasienter med myelomatose behandlet med isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason:** Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Diaré, oppkast. Generelle: Fatigue. Infeksiøse: Bronkitt, pneumoni, øvre luftveisinfeksjon. Kar: Hypertensjon. Luftveier: Dyspné, hoste. Skader/komplikasjoner: Infusjonsrelatert reaksjon. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Nøyotropi. Svulster/cyster: Hudkreft, solide svulster annet enn hudkreft. Inkl. atypisk pneumoni, bronkopulmonal aspergilløse, pneumoni, haemophilus-pneumoni, influensa-pneumoni, pneumokokkpneumoni, streptokokkpneumoni, viral pneumoni, candida-pneumoni, bakteriell pneumoni, haemophilus-infeksjon, lungeinfeksjon, fungal pneumoni og pneumocystis jirovecii-pneumoni. **Overdosering/Forgiftning:** Ingen erfaring med overdosering. Opp til 20 mg/kg i.v. er gitt. Ved mistenkt overdose bør det overvåkes for tegn/symptomer på bivirkninger, og nødvendige tiltak igangsettes umiddelbart. Se Gifinformasjonens anbefalinger L01X C38 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper: Virkningsmekanisme:** Bindes til CD38-reseptoren, som i stor grad uttrykkes på myelomatoseceller. Virker gjennom IgG Fc-avhengige mekanismer, inkl. antistoffavhengig cellemidert cytotoxiskitet (ADCC), antistoffavhengig cellulær fagocytose (ADCP) og komplemmentavhengig cytotoxiskitet (CDC). Isatuksimab kan også trigge tumorcelledød ved induksjon av apoptose via en Fc-avhengig mekanisme. Blokkerer enzymaktiviteten til CD38, som katalyserer syntese og hydrolyse av sykklisk ADP-ribose (cADPR), og hemmer dermed produksjon av cADPR fra ekstracellulære nikotinamidadeninucleotid (NAD) i myelomatoseceller. Isatuksimab kan aktivere NK-celler i fravær av CD38-positive målceller. Kan redusere absolutt antall av totale CD16+ og CD56+ NK-celler, CD19+ B-celler, CD4+ T-celler og TREG (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-) i perifert blod. Sammenlignet med isatuksimab alene øker kombinasjonen av isatuksimab og pomalidomid in vitro cellelysingen av CD38-uttrykkende myelomatoseceller via effektoreceller (ADCC) og direkte tumorcelledrap. **Fordeling:** Vd ca. 8,75 liter. **Halveringstid:** Terminal $t_{1/2}$ ca. 28 dager og gjennomsnittlig tilsynelatende clearance ca. 9,55 ml/time. Steady state nås etter 8 uker med en akkumulering på 3,1 ganger. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2–8°C) og i originalemballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses. **Etter fortynning:** Bør fra et mikrobiologisk synspunkt brukes umiddelbart. Brukeren er ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold, som normalt bør være <24 timer ved 2–8°C, med mindre fortynning er utført under aseptiske forhold. **Refusjon:** Sarclisa finansieres ikke av sykehus (H-resept) og er ikke besluttet innført av Beslutningsforum. **Pakninger og priser:** 5 ml (hettegl.) kr 7908,50. 25 ml (hettegl.) kr 39397,30. **Sist endret:** 30.04.2021. **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 15.04.2021.

sanofi-aventis Norge AS
Professor Koths vei 5-17, 1366 Lysaker, Phone: +47 6707000, www.sanofi.no
MAT-NO-2100485-v.10-Juni 2021

SANOFI GENZYME

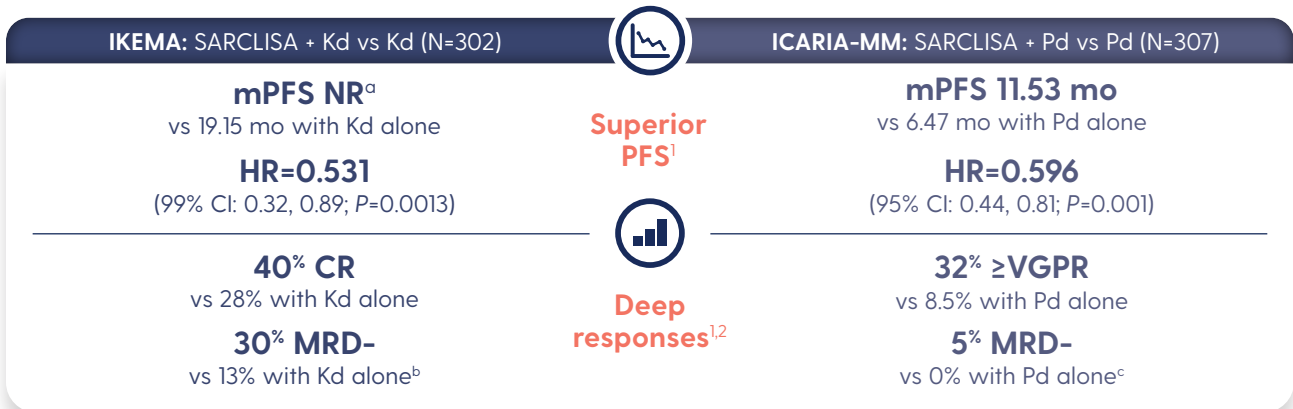
IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

THIS IS WHAT SARCLISA® EFFICACY LOOKS LIKE

SARCLISA is indicated:

- In combination with pomalidomide and dexamethasone, for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor and have demonstrated disease progression on the last therapy.¹
- In combination with carfilzomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.²

SARCLISA is associated with long PFS and deep responses^{2,3}
As early as first relapse



As the ORR (major secondary endpoint) in the IKEMA trial demonstrated a nominal *P* value of 0.3859, the *P* values of subsequent key secondary endpoints are provided for descriptive purposes only.^{1,2}

^amPFS was not reached at a prespecified interim analysis of 19 months.²

^bThe median prior lines of therapy in IKEMA was 2 for both arms of the trial (IQR for SARCLISA + Kd: 1-2; IQR for Kd: 1-3).²

^cThe median prior lines of therapy in ICARIA-MM was 3 (IQR: 2-4) for both arms of the trial.³

References: 1. Sarclisa SmPC. April 15, 2021. 2. Attal M, Richardson P G, Rajkumar S V, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:2096-107. 3. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial; *Lancet* 2021; Published Online June 4, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)



Alle typer hjerneslag må gjenkjennes prehospitalt

Ambulansetjenesten ønsker og trenger et standardisert verktøy i møte med slagpasienten, og et språk som forstås av mottagende sykehusleger.

I sykehusene finnes spesialiserte slagteam som står klare når pasienter blir meldt inn med mistenkt hjerneslag. Men den progressive celleskaden som startes ved en intracerebral blødning eller blodpropp venter imidlertid ikke på at pasienten blir innlagt. Den skjer umiddelbart, hjemme hos pasienten, på arbeidsplassen – prehospitalt. Prehospital forhåndsvarsling til riktig behandlingsnivå er avgjørende for vellykket revascularisering, og forsinkelser er meget uheldig for pasientens prognose. Forsinkelse i den prehospitalt delen av sykdomsforløpet hos slagpasienter står for 50 % av den totale forsinkelsen ved sykehusinnleggelse (1), og kan i stor grad tilskrives manglende kompetanse og fortolkning av symptombildet ved akutt hjerneslag (2). Vi mener det er på tide å introdusere The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) prehospitalt.

«Både over- og undertriage er uheldig for pasientens prognose og ressursfordelingen i den akuttmedisinske kjeden»

Ingen kompetansekrav

Europeiske retningslinjer for slagbehandling anbefaler sterkt prehospital forhåndsvarsling, da dette reduserer tiden til reperfusjonsbehandling. Nasjonal retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag har ingen krav til kliniske undersøkelser, verktøy for beslutning om leveringssted eller prehospital kompetansekrav (3). Retningslinjen anmoder til opprettelse av «prehospital varsling, trombolyselarm og et trombolyseteam som står klart når pasienten ankommer sykehuset» og at det er opp til det enkelte sykehuset hvordan dette organiseres. Prosedyre for identifisering av pasientgruppen som innfrir kriteriet om prehospital varsling av trombolyseteam er ikke beskrevet.

Prehospitalt arbeid omfatter klinisk vurdering og beslutning om (riktig) behandlingsnivå – såkalt triagering. Uppresis triagering kan føre til *overtriage* med for høy respons i forhold til sykdomsalvorlighet, eller *undertriage* der responsen er for lav. Både over- og undertriage er uheldig for pasientens prognose og ressursfordelingen i den akuttmedisinske kjeden (4). Internasjonal forskning på prehospital triagering av slagpasienter har fokusert på korrekt seleksjon til høyeste behandlingsnivå, et regionalt intervensjonssenter med trombektomi. Ifølge Norsk hjerneslagregister ble bare 6,3 % av pasientene med hjerneinfarkt behandlet med trombektomi i 2019 (5).

Mulig prehospitalt verktøy

En prospektiv observasjonsstudie fra 2021 ser på åtte prehospitalt kliniske slagskalaer for identifisering av pasienter med storkarokklusjon (6). Målet er økt presisjon i prehospital triagering og direkte transport til intervensjonssenter. Skalaene som presenteres er tilpasset identifisering av en liten andel slagpasienter, noe som kan gi undertriagering av de som ikke er rammet av storkarokklusjon – altså majoriteten av hjerneslagpasientene. Samtidig mener vi at innføringen av slike verktøy er svært uheldig for utviklingen av prehospital kompetanse innen hjerneslag. Studien konkluderer med at de prehospitalt skalaene til en viss grad kan brukes til triagering, men at den mest anvendte inospitalt skalaen NIHSS kommer best ut (7). Vi lurer da på hvorfor NIHSS ikke blir ansett som et mulig prehospitalt verktøy?

NIHSS har gjennom mange år med gjentatt validering vist seg å være den kliniske skalaen som i størst grad identifiserer pasienter rammet av hjerneslag, også storkarokklusjoner (7). I Norge og internasjonalt, er likevel FAST (Fjes, Arm, Språk, Tid) mest brukt for vurdering av slagsymptomer utenfor sykehus. En FAST-skåring har høy sensitivitet (81 %) men lav spesifisitet (14 %) (8), fordi den i mindre grad vil avdekke andre symptomer enn motoriske utfall og taleforstyrrelser (7). Tidligere studier har vist at sensitiviteten for identifisering av hjerneslag blant ambulanspersonell er lav, kun 52 % (9), noe som understreker behovet for standardiserte kompetanssmål og strukturerte kliniske beslutningsstøtteverktøy (2).

Store variasjoner

Kompetanse i gjenkjennelse av hjerneslagsymptomer er en forutsetning for pre-

hospital forhåndsvarsling. Det er i dag store variasjoner mellom regionale helseforetak, de ulike ambulansetjenestene og blant utøvende ambulanspersonell. Hov og medarbeidere viste i 2018 at NIHSS kunne utføres av trente anestesileger prehospitalt, med høy grad av samsvar med slaglegers vurderinger (10). Dette ga vitenskapelig grunnlag for videre utvikling av NIHSS i ambulansetjenesten, og de første dataene kommer i løpet av 2021 fra vårt arbeid i en spesialisert slagambulans. Videre pågår en randomisert

«NIHSS har gjennom mange år med gjentatt validering vist seg å være den kliniske skalaen som i størst grad identifiserer pasienter rammet av hjerneslag»

studie ledet av prehospitalt klinikk og nevroklinikken ved Oslo universitetssykehus der ambulanspersonell bruker NIHSS gjennom en spesialutviklet operativ applikasjon (ParaNASPP-app). Vi mener at denne typen standardisert opplæring kan bidra til kompetanseøkning og gi aktørene i akutt hjerneslagbehandling et felles klinisk språk, både pre- og inospitalt. Samtidig vil studien undersøke om prehospital NIHSS kan brukes som verktøy for direktetriagering til intervensjonssenter.

Den mulige helsegevinsten av et felles klinisk språk i den akutte hjerneslagkjeden er betydelig i byer med kort transportavstand til sykehus, men langt større i rurale deler av landet hvor luftambulanseresurser ofte vil være en forutsetning for rask transport til behandling. Vi håper at vår helhetlige kompetansmodell med prehospital NIHSS kan bidra til en strømlinjeformet slagsløyfe, med bedre kommunikasjon, presis triagering og detaljert klinisk informasjon og symptomovervåking som starter allerede prehospitalt. Vi mener det er på høy tid med utredning av kompetansekrav og kliniske beslutningsverktøy for vurdering av akutt hjerneslag utenfor sykehus, slik at flere pasienter rammet av hjerneslag kan få akutt behandling.

Mottatt 8.4.2021, første revisjon innsendt 23.4.2021, godkjent 1.6.2021.

MAREN RANHOFF HOV

maren.ranhoff.hov@norskluftambulanse.no
er lege, ph.d., førsteamanuensis ved Paramedisinutdanningen, OsloMet, lege i spesialisering i nevrologi ved seksjon for hjerneslag ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, og seniorforsker i Stiftelsen Norsk Luftambulanse.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MONA GUTERUD

er ambulansesarbeider ved Prehospital avdeling, Oslo universitetssykehus, M.Sc. i Prehospital Critical Care og ph.d.-stipendiat ved Oslo universitetssykehus og Stiftelsen Norsk Luftambulanse.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HELGE FAGERHEIM BUGGE

er lege i spesialisering i nevrologi ved seksjon for hjerneslag ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, og ph.d.-stipendiat i Stiftelsen Norsk Luftambulanse.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KARIANNE LARSEN

er spesialist i nevrologi og ph.d.-stipendiat i Stiftelsen Norsk Luftambulanse.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTI C.G. BACHE

er ph.d., forskningssjef ved Stiftelsen Norsk Luftambulanse og forsker ved Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KJELL OTTO FREMSTAD

er ambulansesarbeider og ansatt ved Prehospital avdeling, Oslo universitetssykehus. Han er M.Sc. i Prehospital Critical Care og seksjonsleder for utdanning i Stiftelsen Norsk Luftambulanse.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ELSE CHARLOTTE SANDSET

er ph.d., overlege ved seksjon for hjerneslag ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, generalsekretær i den europeiske slagorganisasjonen (ESO) og seniorforsker i Stiftelsen Norsk Luftambulanse.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Faiz KW, Sundseth A, Thommessen B et al. Prehospital delay in acute stroke and TIA. *Emerg Med J* 2013; 30: 669–74.
- 2 Brandler ES, Sharma M, McCullough F et al. Prehospital stroke identification: factors associated with diagnostic accuracy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 2161–6.
- 3 Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. Lest 1.6.2021.
- 4 Ryan JL, Pracht E, Langland-Orban B et al. Association of mechanism of injury with overtriage of injured youth patients as trauma alerts. *Trauma Surg Acute Care Open* 2019; 4: e000300.
- 5 Norsk hjerneslagsregister: Årsrapport 2018 med plan for forbedringstiltak. Trondheim: St. Olavs hospital, 2019. Lest 1.6.2021.
- 6 Duvekot MHC, Venema E, Rozeman AD et al. Comparison of eight prehospital stroke scales to detect intracranial large-vessel occlusion in suspected stroke (PRESTO): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2021; 20: 213–21.
- 7 El Khoury R, Jung R, Nanda A et al. Overview of key factors in improving access to acute stroke care. *Neurology* 2012; 79 (suppl 1): S26–34.
- 8 Rudd M, Buck D, Ford GA et al. A systematic review of stroke recognition instruments in hospital and prehospital settings. *Emerg Med J* 2016; 33: 818–22.
- 9 Williams TA, Blacker D, Arendts G et al. Accuracy of stroke identification by paramedics in a metropolitan prehospital setting: a cohort study. *Australasian Journal of Paramedicine* 2017; 14.
- 10 Hov MR, Røislien J, Lindner T et al. Stroke severity quantification by critical care physicians in a mobile stroke unit. *Eur J Emerg Med* 2019; 26: 194–8.

GEMINI-1 og GEMINI-2 studiene er identiske 148-ukers, fase III, randomisert, dobbel-blind, parallellgruppe, multisenter, non-inferiority studier gjennomført på antiretroviralt behandlingsnaive voksne personer. Effekt, sikkerhet og tolerabilitet ble sammenlignet mellom DTG 50 mg + 3TC 300 mg én gang daglig og DTG 50 mg + TDF/FTC 300 mg/200 mg. DTG + 3TC ble undersøkt hos HBV-negative voksne hiv-pasienter med virusmengde opp til 500 000 kopier/ml. Ved uke 48 (primært endepunkt) hadde 91% (655/716) av deltagerne i DTG + 3TC gruppen og 93% (669/717) av deltagerne i DTG + TDF/FTC gruppen hiv-1 RNA <50 kopier/ml (behandlingsforskjell -1,7%, 95% CI: -4,4, 1,1). Ved uke 96 hadde 86% (616/716) av deltagerne i DTG + 3TC gruppen og 89,5% (642/717) av deltagerne i DTG + TDF/FTC gruppen hiv-1 RNA <50 kopier/ml (behandlingsforskjell -3,4%, 95% CI: -6,7, 0,0).¹

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

Dovato

Indikasjon: Behandling av humant immunsviktvirus-1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom >12 år med vekt ≥40 kg, med ingen kjent eller mistenkt resistens mot integrasehemmerklassen eller lamivudin. Behandling bør initieres av lege med erfaring i hiv-behandling.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

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

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

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

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

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

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

Reseptgruppe: C

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

Refusjon: ¹H-resept: J05A R25_1 Lamivudin og dolutegravir

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

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



**HIV-BEHANDLING MED
KUN 2 VIRKESTOFF**



VEDVARENDE VIRUSSUPPRESJON^{1,2}



HØY BARRIERE MOT RESISTENS^{1,2}



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

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

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

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

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

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

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

Les preparatomtale før forskrivning av Dovato

Referanser: 1. Cahn P et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83(3):310-318. 2. van Wyk J et al. Clin Infect Dis. 2020;ciz1243:1-10 3. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2021 (<https://www.legeforeningen.no/contentassets/c9b2a4d3790f49a283f6d909d7375b45/hivretningslinjer2021.pdf> Sett 22.01.2021) 4. Dovato SPC (23.07.2020) avsnitt a) 4.8, b) 4.6, c) 4.3. 5. LIS avtaledokument (LIS HIV avtale i perioden 01.12.2019 – 30.11.2021) (<https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20LIS%20hiv.pdf> Sett 22.01.21)

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

Teknologi redder fosterliv

Den perinatale dødeligheten i Norge har falt dramatisk siden 1970-årene. Innføringen av diagnostisk teknologi i svangerskapsomsorgen forklarer en stor del av nedgangen. Årsakssammenhengene kan belyses gjennom registerdata.

Dødfødselsratene i Norge har falt med mer enn 80 % siden 1970 (1). Det samme har dødeligheten i måneden etter fødselen (2). Minst 400 liv reddes hvert år sammenliknet med i 1970 (3). Men hva skyldes nedgangen?

Ved hjelp av individdata fra befolkningsregistre om fødsler, utdanning og inntekt samt opplysninger fra sykehusene om hvilket år de innførte ulike typer medisinsk teknologi, har vi beregnet effekten som innføringen av teknologien hadde på dødeligheten. Innføring av diagnostisk teknologi i svangerskaps- og nyfødtomsorgen forklarer opptil 50 % av nedgangen i dødelighet (1, 2, 4).

Ultral lyd

Måling av fosterstørrelsen med ultralyd forklarer minst 50 % av nedgangen i dødfødslerne i posttermisvangenskap (> svangerskapsuke 41) (1). Ultralydundersøkelser av størrelsen på fosteret ble gradvis innført i svangerskapsomsorgen i årene 1982–92.

Ultral ydundersøkelsene forbedret terminbestemmelsen, og fostre i posttermisvangenskap hadde økt risiko for å dø (5). Ved bedre terminbestemmelse kunne man igangsette forløsning ved svangerskap som varte lenger enn 42 uker, og slik redde fostre. Siden slutten av 1980-årene har det ikke vært økt risiko for fosterdød i posttermisvangenskap i Norge (5). Ultralyd gjør det også mulig å identifisere svangerskap med fostre som er veksthemmet og bør komme ut. Der mor har svangerskapsforgiftning og et lite foster (< 1-percentilen), er dødfødselsraten redusert fra 12,5 % i perioden uten ultralyd til 0,6 % i perioden med ultralyd (6).

«Registerdata og nye statistiske metoder gjør det mulig å beregne effekten av endringer i diagnostikk og behandling. Kunnskap om effekter er vesentlig for valg av tiltak»

Ultral yd brukes også til blodstrømsmålinger (doppler). I årene 1990–2014 ble dopplerultral yd gradvis introdusert ved nesten alle fødeinstitusjoner i Norge. Med denne kan man måle blodgjennomstrømming til livmoren, i navlesnoren og hos fosteret. En nylig publisert studie viser at innføringen av dopplerultral yd i svangerskapsomsorgen forklarer om lag 30 % av nedgangen i fosterdød i pretermisvangenskap (< svangerskapsuke 37) (3). Denne teknologien har ikke hatt

effekt på forekomst av dødfødsler i svangerskap til termin. Antakelig skyldes dette at det er vanskelig å ytterligere redusere dødfødsler i slike svangerskap (omtrent 1 av 1 000).

Respirator og steroider

Nyfødte barn reddes også av medisinsk teknologi. Innføringen av respiratorbehandling sammen med steroidbehandling til for tidlig fødte spedbarn og deres mødre før forløsningen forklarer 50 % av nedgangen i neonatal død i perioden 1967–2011 (2). Effekten har vært særlig stor for spedbarn med lav fødselsvekt. Blant nyfødte som veide 1 000–1 500 g, døde mer enn halvparten i 1967, mens i 2011 døde under 5 % av disse barna i nyfødtperioden.

Registerdata på nye måter

Registerdata og nye statistiske metoder gjør det mulig å beregne effekten av endringer i diagnostikk og behandling. Kunnskap om effekter er vesentlig for valg av tiltak. Det er ikke alltid nødvendig å utføre dyre intervensjonsstudier hvis det i stedet finnes muligheter for å beregne effekter i gode pasient- og befolkningsregistre. Effekter som rapporteres fra randomiserte kliniske studier, vil heller ikke alltid være til stede i klinisk praksis. Norge har gode helse- og befolkningsregistre. Vi har derfor gode muligheter for å studere intervensjonseffekter både blant pasienter og på befolkningsnivå ved hjelp av våre registre.

Mottatt 28.3.2021, første revisjon innsendt 1.6.2021, godkjent 3.6.2021.

ANNE ESKILD

anne.eskild@medisin.uio.no

er overlege og forskningsleder ved Kvinneklubben, Akershus universitetssykehus og professor 2 ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

IRENE SKAU

er forsker ved Institutt for samfunnsodontologi, Universitetet i Oslo.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CAMILLA HAAVALDSEN

er lege og postdoktorstipendiat ved Kvinneklubben, Akershus universitetssykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JOSTEIN GRYTEN

er professor ved Institutt for samfunnsodontologi, Universitetet i Oslo og forsker ved Kvinneklubben, Akershus universitetssykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Grytten J, Skau I, Sørensen R et al. Does the use of diagnostic technology reduce fetal mortality? Health Serv Res 2018; 53: 4437–59.
- Grytten J, Monkerud L, Skau I et al. Saving newborn babies – The benefits of interventions in neonatal care in Norway over more than 40 years. Health Econ 2017; 26: 352–70.
- Grytten J, Skau I, Eskild A. Does the use of Doppler ultrasound reduce foetal mortality? A population study of all deliveries in Norway 1990–2014. Int J Epidemiol 2021; Akseptert for publisering.
- Carlsen F, Grytten J, Eskild A. Changes in fetal and neonatal mortality during 40 years by offspring sex: a national registry-based study in Norway. BMC Pregnancy Childbirth 2013; 13: 101.
- Haavaldsen C, Sarfraz AA, Samuelsen SO et al. The impact of maternal age on fetal death: does length of gestation matter? Am J Obstet Gynecol 2010; 203: 554.e1–8.
- Haavaldsen C, Strøm-Roum EM, Eskild A. Temporal changes in fetal death risk in pregnancies with preeclampsia: Does offspring birthweight matter? A population study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X 2019; 2: 100009.

Basalcellekarsinomer i ansiktet feilbehandles for ofte

Fotodynamisk terapi og annen destruktiv behandling av hudkreft kan føre til residiv og omfattende kirurgiske inngrep.

Basalcellekarsinom har flere kliniske uttryksformer, vokser langsomt, metastaserer svært sjelden og er oftest lett å behandle. Flere behandlingsmetoder er aktuelle: kirurgisk eksisjon og destruktive metoder, slik som kryobehandling, fotodynamisk terapi, avskrapning (curettage) kombinert med kauterisering og kjemisk ablasjon, foruten immunmodulerende topikal behandling (1, 2). Risikoen for residiv kan være stor ved valg av feil behandlingsmetode. Ved Seksjon for hudsykdommer, Oslo universitetssykehus får vi henvist mange pasienter med residiv av basalcellekarsinom etter behandling med destruktive metoder, inkludert fotodynamisk behandling, som er i strid med etablerte retningslinjer (1, 2). Slike svulster skulle vært behandlet med kirurgi.

Det er vanlig å betegne superfisielle og nodulære basalcellekarsinomer for lesjoner med lav risiko for residiv, mens skleroserende/morfeiforme/infiltrerende basalcellekarsinomer og basoskvamøse karsinomer, som har et mer aggressivt vekstmønster, betegnes som lesjoner med høy risiko for residiv (1). Alle basalcellekarsinomer i den såkalte H-sonen i ansiktet, dvs. sentralt i ansiktet, tinninger og preaurikulært, regnes også som lesjoner med høy risiko for residiv. I tillegg har alle residivsvulster økt risiko for å residivere.

Mange behandlingsformer

Et superfisielt basalcellekarsinom kan behandles med kirurgi eller med destruktive metoder (1, 2). Et nodulært basalcellekarsinom bør fjernes kirurgisk, men hvis tumortykkelsen er < 2 mm, kan destruktive metoder vurderes. Risikoen for residiv er imidlertid lavest etter eksisjon (3).

Skleroserende/morfeiforme/infiltrerende basalcellekarsinomer og basoskvamøse karsinomer er oftest lokalisert i ansiktet (4). Den kliniske avgrensningen av slike svulster er ofte vanskelig å fastslå. De kan vokse infiltrerende med lange utløpere til sidene og/eller i dypet. Dette kan også være tilfelle for nodulære basalcellekarsinomer. Slike lesjoner må derfor biopses før behandling for å kartlegge histologiske karakteristika, vekstmønster, tykkelse og utbredelse. Når et basalcellekarsinom har trekk fra flere subtyper, noe som er vanlig, må valg av behandling baseres på den mest aggressive histologiske komponenten.

Ved bruk av destruktive metoder kan resultatet se fint ut på overflaten for en periode, men hvis tumor ikke er radikalt fjernet, kan en svulst med aggressivt vekstmønster fortsette å vokse ned i dypet og ut til sidene under epidermis før residivsvulsten blir synlig klinisk. Når svulsten så viser seg på overflaten, trenger pasienten ofte omfattende kirurgiske inngrep med negative følger for funksjon og utseende. Dette er en stor belastning for pasienten, ressurskrevende for helsevesenet og dyrt for samfunnet.

Riktig behandling for riktig pasient

Før behandling av et basalcellekarsinom, spesielt i ansiktet, må lesjonen vurderes nøye. Ved residivsvulster og dersom diagno-

sen superfisielt basalcellekarsinom er usikker ved klinisk og dermatoskopisk undersøkelse, må man ta en stansebiopsi (helst ≥ 3 mm bred og dypt nok) for at patolog skal kunne angi subtype, vekstmønster og tykkelse. Kyrettert materiale, tangentiell biopsi (*shave biopsy*) og cytologisk prøve er ikke godt nok.

Først når et slikt biopsisvar foreligger, kan man velge behandlingsform. For basalcellekarsinom med høy risiko for residiv er Mohs' mikroskopiske kirurgi den beste behandlingen, spesielt når svulsten er uskarpt avgrenset eller sitter i H-sonen (5). Ved denne metoden foretas peroperativ histologisk vurdering av horisontale frysesnitt som grunnlag for å utvide reseksjonen der det påvises tumorrester. På den måten sikres radikal fjerning av tumor samtidig som man sparer mest mulig friskt vev. Vanlig eksisjon med adekvate marginer er et godt alternativ, eventuelt som «åpen» behandling der sårdefekten ligger åpen i påvente av patologens klarering av reseksjonsflatene. Patologens svar må inneholde informasjon om tumors subtype, tykkelse, vekstmåte og avstand til siderender og bunn. Alle former for destruktiv behandling, også fotodynamisk behandling, er kontraindisert ved slike basalcellekarsinomer.

Det fremheves ofte at fotodynamisk behandling gir et pent kosmetisk resultat, men dette gjelder *ikke* ved basalcellekarsinomer med et aggressivt vekstmønster. Ved destruktiv behandling av slike svulster i ansiktet vil det motsatte skje: Man får residivsvulster som krever omfattende kirurgi, og et dårlig kosmetisk sluttresultat.

Mottatt 6.4.2021, første revisjon innsendt 20.4.2021, godkjent 30.5.2021.

INGRID ROSCHER

INROSC@ous-hf.no

er spesialist i hud- og veneriske sykdommer og overlege med særlig ansvar for behandling av hudkreft.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TRINE BREVIG

er spesialist i patologi og overlege med særlig ansvar for hudpatologi og diagnostikk ved komplisert tumorkirurgi i ansikt.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PETTER GJERSVIK

er spesialist i hud- og veneriske sykdommer, professor og medisinsk redaktør i Tidsskriftet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Peris K, Fagnoli MC, Garbe C et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer* 2019; 118: 10–34.
- Christensen E, Warloe T, Kroon S et al. Guidelines for practical use of MAL-PDT in non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 505–12.
- Collier NJ, Haylett AK, Wong TH et al. Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018; 179: 1277–96.
- Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002; 147: 41–7.
- Roscher I, Brevig T, Mørk G et al. Mohs' kirurgi ved basalcellekarsinom i ansiktet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2011; 131: 2475–9.

HVILKE VURDERINGER VILLE DU SELV HA GJORT?

Vektlegg både **effekt** og **sikkerhetsprofil** med ELIQUIS direkte sammenlignet med warfarin^{*1}



For voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer og én eller flere tilleggsfaktorer, inkludert pasienter tidligere behandlet med warfarin, er ELIQUIS eneste faktor Xa-hemmer som har vist **både færre slag/systemisk emboli** og **færre alvorlige blødninger** vs. warfarin¹⁻⁴.

Praktisk og nyttig informasjon ved bruk av ELIQUIS¹

- ELIQUIS kan taes med eller uten mat, kan knuses og gis i sonde
- Før oppstart bør nyre- og leverfunksjonen bestemmes
- Ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Enkelte pasienter skal ha redusert dose basert på kriterier som nyrefunksjon, alder og vekt
- Kontraindisert ved tilstander som gir økt risiko for alvorlig blødning eller ved samtidig bruk av andre antikoagulantia
- Samtidig bruk med platehemmere øker blødningsrisikoen og må brukes med forsiktighet
- Vanlige bivirkninger er blødning, kontusjonsblødning, neseblødning og hematom

* Primære effekt- og sikkerhetsendepunkter i ARISTOTLE-studien var henholdsvis forekomst av slag/systemisk emboli (vs. warfarin: p=0,01; HR=0,79; 95 % CI: 0,66-0,95; AR: 1,27 % vs. 1,60 %) og forekomst av alvorlige blødninger (vs. warfarin: p<0,001; HR=0,69; CI: 0,60-0,80; AR: 2,13 % vs. 3,09 %)¹.

Eliquis[®]
apixaban

Å gjøre det enklere å ta gode matvalg

I Norge er det en offentlig målsetning om å gjøre det enklere å ta helsefremmende valg. En mer atferdsorientert politikk med nudging – på norsk dulting – som virkemiddel bør tas i bruk for å gjøre nettopp dette.

Små, men bevisste endringer i omgivelsene våre, også omtalt som *nudging*, kan føre til sunnere matvalg (1, 2). *Nudging* kan oversettes til norsk med *dulting*, som er Tidsskriftets foretrukne betegnelse (3). *Dulting* er en atferdsorientert tilnærming til valg, som innebærer oppmerksomhet rundt hvordan vi bevisst og ubevisst blir påvirket av stimuli i omgivelsene rundt oss når vi gjør beslutninger. Mange matrelaterte valg er resultat av automatiserte beslutninger, som betyr at beslutningene tas uten at vi aktivt tenker på det (1, 4). De automatiserte beslutningene er særlig utsatt for påvirkning av stimuli i omgivelsene våre. Når vi går i butikken, er vi mer oppmerksomme mot de produktene som er plassert i øyehøyde. Når vi forsyner oss i buffeten i kantina, er det ikke bare magen, men også størrelsen på tallerkenen som avgjør hvor mye vi forsyner oss med (5).

«En oppsummeringsstudie fra 2016 konkluderer med at ulike varianter av dulting i gjennomsnitt gir en økning i helsefremmende valg på 15%»

Dulting handler om å legge til rette for at forbrukere skal ta gode valg, og baserer seg på å anvende kunnskap om hvordan utformingen av valgsituasjonen påvirker utfallet av valget. Samtidig er et viktig kriterium at muligheten til å ikke følge dultet – det som på engelsk omtales som *to opt out* – alltid skal være til stede (1). Å fjerne usunne produkter fra kassaområdet for å hindre impuls kjøp vil dermed falle innenfor definisjonen av *dulting*, mens å fjerne disse produktene fra butikken, eller å gjøre de dyrere i form av avgiftsøkning ikke gjør det.

Å påvirke matvalg

En tradisjonell tilnærming til påvirkning av matvalg har vært holdnings- og opplysningskampanjer, med mål om å øke befolkningens kunnskap om helsefremmende valg. En atferdsorientert tilnærming skiller seg fra tradisjonell atferdspåvirkning ved at den i større grad setter søkelys på hvordan vi blir påvirket av ytre og strukturelle faktorer i miljøet rundt oss. Merkeordninger som Nøkkelhull og Brødskala'n faller inn under det som kan betegnes som *dulting* ved at det gir oss en påminner i beslutningskonteksten om de sunneste produktene innenfor bestemte produktgrupper.

Disse merkeordningene er ikke systematisk evaluert, men kjennskapet til disse merkene er svært god (6). For å endre komplekse atferder som kostholds- eller aktivitetsvaner er det ofte nødvendig med en kombinasjon av flere ulike virkemidler (7). I tillegg til å videreføre enkle merkeordninger som Nøkkelhullet vil en mer atferdsorientert politikk ta sikte på å utforme valgkonteksten slik at det blir enklere for forbrukeren å ta de helsefremmende valgene.

En oppsummeringsstudie fra 2016 konkluderer med at ulike varianter av *dulting* i gjennomsnitt gir en økning i helsefremmende valg på 15 % (8), mens en annen studie fra 2017 som undersøkte effekt av atferdsorienterte virkemidler på arbeidsplassen, fant signifikant effekt i 13 av 22 studier (9). Funn fra en større metaanalyse viser imidlertid at effekten av atferdsorienterte virkemidler ikke er lik på tvers av atferder og kontekster (5). Dette indikerer et behov for forskning som undersøker effekt av *dulting* i den aktuelle konteksten, før det implementeres i praksis.

Et argument mot å bruke atferdsorienterte virkemidler som del av offentlig politikk har vært at forbrukere kan bli påvirket av slike virkemidler uten at de er klar over det, og at denne typen virkemidler derfor er manipulative (10, 11). Også i Norge har det blitt stilt spørsmål ved om offentlig bruk av *dulting* kan bidra til å svekke tillit til myndighetene (3). Forbrukeres meninger varierer på tvers av kontekster og atferdsdomener (12, 13), men på helsefeltet – og mer spesifikt innen kosthold – er majoriteten positive til bruk av *dulting* for bedre matvalg (14, 15). I en matkontekst er det derfor vanskelig å se at mer utstrakt bruk av atferdsorienterte virkemidler skal svekke myndighetenes tillit, så lenge man er trans-

parent om at målet er å gjøre det enklere å ta helsefremmende valg.

En annen bekymring er at atferdsorienterte tiltak kan bli møtt med motstand på arenaer hvor det er aktuelt å implementere dem (16). NorgesGruppens samarbeid med organisasjonen GreenNudge for å fremme salg av blant annet frukt og grønt (17), og bransjeavtaler som Saltpartnerskapet (18) indikerer tvert imot at det finnes vilje til å fremme befolkningens helse, også i matvarebransjen.

«Det er på høy tid at beslutningstakere i Norge tar større hensyn til hvordan omgivelsene våre påvirker valgene vi gjør»

Å gjøre det enklere å ta sunne valg har vært en gjenganger blant tiltakene i mat- og helsepolitiske styringsdokumenter de siste tjue årene (19–21). Til tross for dette har det vært begrenset vilje til å iverksette gode nok tiltak for å oppnå dette målet i det politiske Norge (7). I USA og England har atferdsorientert politikk blitt stadig mer utbredt, og samfunnsøkonomer og atferdseksperter kobles i økende grad inn i politisk beslutningstaking (2). En slik tilnærming til matvalg er i tråd med målsetningen om å gjøre det litt enklere for folk flest å ta de gode valgene.

Det er på høy tid at beslutningstakere i Norge tar større hensyn til hvordan omgivelsene våre påvirker valgene vi gjør, og at vi tar med oss en større verktøyboks enn den som rommer avgifter, merkeordninger og holdningskampanjer når det skal legges til rette for gode valg. *Dulting* bør inngå som et supplement blant alle de små grepene myndighetene bruker for å fremme befolkningens helse. Det kan til og med være samfunnsøkonomisk lønnsomt.

Mottatt 10.3.2021, første revisjon innsendt 7.5.2021, godkjent 21.5.2021.

INGRID LAUKELAND DJUPEGOT

indj@hvl.no

har utdanningsbakgrunn innen ernæring og folkehelsevitenskap samt en doktorgrad i matrelatert forbrukeratferd. Hun arbeider som førsteamanuensis i mat og helse ved Høgskulen på Vestlandet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Thaler RH, Sunstein CR. Nudge: improving decisions about health, wealth, and happiness. New Haven, CT: Yale University Press, 2008.
- 2 Behavioural Insights and Public Policy. Lessons from Around the World. Paris: OECD Publishing, 2017. Lest 21.5.2021.
- 3 Nylenna M. Nudging på norsk: dulting. Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137: 120.
- 4 Kahneman D. Thinking, fast and slow. New York, NY: Farrar, Straus and Giroux, 2011.
- 5 Bauer JM, Reisch LA. Behavioural insights and (un) healthy dietary choices: A review of current evidence. J Consum Policy 2019; 42: 3–45.
- 6 Helsedirektoratet. Utviklingen i norsk kosthold. Lest 21.5.2021.
- 7 Torheim L, Løvhaug AL, Huseby CS et al. Sunnere matomgivelser i Norge. Vurdering av gjeldende politikk og anbefalinger for videre innsats. Food-EPI 2020. Oslo: OsloMet - storbyuniversitetet, 2020. Lest 21.5.2021.
- 8 Arno A, Thomas S. The efficacy of nudge theory strategies in influencing adult dietary behaviour: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2016; 16: 676.
- 9 Allan J, Querstret D, Banas K et al. Environmental interventions for altering eating behaviours of employees in the workplace: a systematic review. Obes Rev 2017; 18: 214–26.
- 10 Blumenthal-Barby JS, Burroughs H. Seeking better health care outcomes: the ethics of using the «nudge». Am J Bioeth 2012; 12: 1–10.
- 11 Sugden R. Do people really want to be nudged towards healthy lifestyles? Int Rev Econ 2017; 64: 113–23.
- 12 Hofmann B. Får kvinner nok informasjon til å ta informerte valg ved mammografiscreening? Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.19.0568.
- 13 Johnson EJ, Goldstein D. Medicine. Do defaults save lives? Science 2003; 302: 1338–9.
- 14 Reisch LA, Sunstein CR, Gwozdz W. Viewpoint: Beyond carrots and sticks: Europeans support health nudges. Food Policy 2017; 69: 1–10.
- 15 Djupeget IL, Hansen H. If it works, I like it: Consumer acceptance of food-related nudging. J Int Food Agribus Mark 2019; 32: 361–78.
- 16 Albert A, Berge K, Bergendahl MA et al. Sukkervarene må bak et forheng. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 2153.
- 17 Lekhal S, Slapø HB. Analyse og evaluering av norgesgruppens satsing på frukt og grønnsaker. Oslo: GreenNudge, 2019. Lest 21.5.2021.
- 18 Helsedirektoratet. Intensjonsavtalen for et sunnere kosthold. Lest 21.5.2021.
- 19 Nasjonal handlingsplan for bedre kosthold (2017–2021). Lest 21.5.2021.
- 20 Meld.St. 34 (2012–2013). Folkehelsemeldingen – God helse – felles ansvar. Lest 21.5.2021.
- 21 Handlingsplan for bedre kosthold i befolkningen (2007–2011). Oppskrift for et sunnere kosthold. Oslo: Departamentene, 2007. Lest 21.5.2021.



Velkommen til Legenes hus kurs- og konferansesenter

Legeforeningen har åpnet nytt kurs- og konferansesenter på Christiania torv 5 i Oslo

Konferansesenteret inneholder 11 moderne møterom i forskjellige størrelse, med kapasitet fra 6–120 personer.

Det er også mulig å arrangere private middager og sosiale arrangement i restauranten.

www.legeneshus.no

 **LEGENES HUS**
KURS- OG KONFERANSESENTER

Spiolto Respimat «Boehringer Ingelheim»

C Adrenergikum (β_2 -agonist) + antikolinergikum (muskarinreseptorantagonist).

ATC-nr.: R03A L06

T INHALASJONSVÆSKE, oppløsning 2,5 μ g/2,5 μ g i Respimat gjenbruks-inhalator: Hver levert dose inneholder: Tiotropiumbromidmonohydrat tilsv. tiotropium 2,5 μ g, olodaterolhydroklorid tilsv. olodaterol 2,5 μ g, benzalkoniumklorid, dinatriumedetat, saltsyre, vann.

Indikasjoner Bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols).

Dosering Voksne inkl. eldre: 2 inhalasjoner 1 gang pr. døgn, til samme tid hver dag. Anbefalt dosering bør ikke overskrides. **Barn og ungdom <18 år:** Bruk ved kols er ikke relevant. **Administrering:** Kun til inhalasjon. Inhaleres vha. Respimat gjenbruksinhalator.

Kontraindikasjoner Overfølsomhet for innholdsstoffene, atropin eller dets derivater, f.eks. ipratropium eller oksitropium.

Forsiktighetsregler **Astma:** Bør ikke brukes ved astma, da effekt og sikkerhet ved astma ikke er undersøkt. **Akutt bronkospasme:** Ikke indisert for behandling av akutt bronkospasme, dvs. som akuttbehandling. **Paradoksalt bronkospasme:** Legemidler som inhaleres kan gi paradoksalt bronkospasme som kan være livstruende. Behandlingen må da avbrytes umiddelbart og erstattes med alternativ behandling. **Systemiske effekter:** Brukes med forsiktighet ved trangvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blærehalsostruksjon. Pasienten bør advares mot å få sprøyen i øynene. Dette kan utløse eller forverre trangvinkelglaukom, gi øyesmerter eller ubehag, forbigående tåkesyn, halo eller fargefenomen sammen med røde øyne som følge av økt blodtilførsel i konjunktiva eller ødem i kornea. Ved symptomer på trangvinkelglaukom skal behandlingen avbrytes og lege kontaktes umiddelbart. Munntørhet, som er sett ved antikolinerg behandling, kan over lengre tid gi karies. **Nedsatt nyrefunksjon:** Plasmakonsentrasjonen øker ved nedsatt nyrefunksjon. Skal derfor kun brukes ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{CR} \leq 50$ ml/minutt) hvis forventet nytte oppveier potensiell risiko. **Kardiovaskulære effekter:** Brukes med forsiktighet ved nylig hjerteinfarkt, ustabil eller livstruende hjertearytmi, paroksysmal takykardi eller nylig sykehusinnleggelse med hjertesvikt, pga. begrenset erfaring. Kan gi klinisk signifikant kardiovaskulær effekt hos enkelte, målt som økning i hjertefrekvens, blodtrykk og/eller symptomer. Seponering bør vurderes dersom dette oppstår. Langtidsvirkende β_2 -agonister bør brukes med forsiktighet ved kardiovaskulære lidelser, spesielt iskemisk hjertesykdom, alvorlig dekompenisert hjertesvikt, hjertearytmier, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, hypertensjon og aneurisme, ved krampelidelser eller tyreotoksikose, kjent eller mistenkt forlengelse av QT-intervallet, og hos pasienter som er uvanlig følsomme overfor sympatomimetiske aminener. **Hypokalemi:** β_2 -agonister kan føre til hypokalemi, som er en potensiell risikofaktor for utvikling av kardiovaskulære bivirkninger. Ved alvorlig kols kan dette forsterkes av hypoksi og samtidig behandling som øker faren for hjertearytmi. **Hyperglykemi:** Inhalasjon av høye doser kan gi økt glukosenivå i plasma. **Anestesi:** Forsiktighet bør utvises ved planlagte operasjoner der det skal brukes halogenert hydrokarbon som anestesi, da det er økt risiko for kardielle bivirkninger av betaagonistiske bronkodilatorer. Preparatet skal ikke brukes sammen med andre langtidsvirkende β_2 -agonister. **Hypersensitivitet:** Akutte hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme etter inhalasjon. **Hjelpestoffer:** Inneholder benzalkoniumklorid som kan gi tungpustethet og pusteproblemer, spesielt hos astmapasienter. **Bilkjøring og bruk av maskiner:** Svimmelhet eller tåkesyn kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner** Se utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner. Samtidig bruk av tiotropiumbromid og andre antikolinergika er ikke undersøkt og anbefales derfor ikke. Samtidig bruk av andre adrenerge preparater (alene eller i kombinasjon) kan forsterke bivirkningene av preparatet. Samtidig behandling med xantinderivater, steroider eller ikke-kaliumsparende diuretika kan forsterke enhver hypokalemisk effekt av olodaterol. Betablokkere kan svekke eller blokkere effekten av olodaterol. Kardioselektive betablokkere kan vurderes, men bør gis med forsiktighet. Effekten av olodaterol på det kardiovaskulære systemet kan forsterkes av MAO-hemmere, TCA eller andre legemidler som kan forlenge QTc-intervallet. Samtidig bruk

av ketokonazol, en potent P-gp- og CYP3A4-hemmer, øker systemisk eksponering av olodaterol med ca. 70%. Ingen dosejustering er nødvendig.

Graviditet, amming og fertilitet **Graviditet:** Begrensede data. Det anbefales å unngå bruk under graviditet. **Amming:** Ukjent om tiotropium eller olodaterol går over i morsmelk. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra basert på nytte-/risikovurdering. **Fertilitet:** Ingen data.

Bivirkninger **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Gastrointestinale: Munntørhet. Hjerne/kar: Takykardi. Luftveier: Dysfoni, hoste. Neurologiske: Svimmelhet, hodepine. **Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$):** Gastrointestinale: Forstoppelse, gingivitt, kvalme, orofaryngeal candidiasis, stomatitt. Hjerne/kar: Atrieflimmer, palpitasjoner, supraventrikulær takykardi, hypertensjon. Hud: Angioødem, urticaria, kløe, utslett. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Luftveier: Epistakse, laryngitt, faryngitt, bronkospasme. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmertor, artralgi, hevelse i ledd. Neurologiske: Søvnløshet. Nyre/urinveier: Urinretensjon, urinveisinfeksjon, dysuri. Øye: Tåkesyn. **Ukjent frekvens:** Gastrointestinale: Intestinal obstruksjon, paralytisk ileus, karies, dysfagi, gastroøsofageal reflukssykdom, glossitt. Hud: Tørr hud, hudinfeksjon og hudsår. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Luftveier: Sinusitt. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering. Øye: Glaukom, økt intraokulært trykk. Økt antikolinerg effekt kan forekomme med økende alder. **Bivirkninger relatert til langtidsvirkende β_2 -agonister:** Arytmi, myokardial iskemi, angina pectoris, hypotensjon, tremor, nervøsitet, muskelkramper, tretthet, sykdomsfølelse (malaise), hypokalemi, hyperglykemi og metabolsk acidose.

Overdosering/Forgiftning **Symptomer:** Høye doser tiotropiumbromid kan gi antikolinerge tegn og symptomer. Overdose av olodaterol kan gi forsterkning av bivirkninger typiske for β_2 -agonister. **Behandling:** Støttende og symptomatisk. Alvorlige tilfeller bør innlegges på sykehus. Kardioselektive betablokkere kan vurderes med ytterste forsiktighet. **Se Giftinformasjonens anbefalinger:** For tiotropiumbromid R03B B04 og olodaterol R03A C19

Egenskaper **Virkningsmekanisme:** Kombinasjonen gir additiv bronkodilasjon pga. ulike virkningsmekanismer. Tiotropiumbromid bindes til muskarine reseptorer. I luftveiene vises en selektiv, kompetitiv og reversibel antagonisme til M3-reseptorene, som hemmer de kolinerge effektene av acetylkolin (bronkokonstriksjon) og fører til relaksering av bronkiens glatte muskulatur. Effekten er doseavhengig og varer i >24 timer. Olodaterol aktiverer β_2 -reseptorer, noe som fører til forhøyet nivå av cAMP, som inducerer bronkieutvidelse ved å relaksere glatt muskulatur i luftveiene. **Absorpsjon:** Tiotropium: Ca. 33% av inhalert dose når systemisk sirkulasjon. C_{max} nås etter 5-7 minutter. Olodaterol: C_{max} nås innen 10-20 minutter. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 30%. **Proteinbinding:** Tiotropium: 72%, olodaterol: Ca. 60%. **Fordeling:** Vd for tiotropium er 32 liter/kg og for olodaterol 1110 liter. **Halveringstid:** Effektiv $t_{1/2}$ for tiotropium etter inhalasjon er 27-45 timer hos kolspasienter. Total clearance: 880 ml/minutt. Olodaterol plasmakonsentrasjon etter inhalasjon har en multifasisk nedgang, med en terminal $t_{1/2}$ på ca. 45 timer. Total clearance: 872 ml/minutt. **Metabolisme:** Tiotropium metaboliseres i liten grad. Esteren av tiotropiumbromid gjennomgår ikke-enzymatisk spaltning til inaktive metabolitter. Olodaterol metaboliseres hovedsakelig ved direkte glukuronidering og O-demetylering, etterfulgt av konjugering. **Utskillelse:** Tiotropium: Ca. 20% via urin, resten via feces. Olodaterol: Det meste i feces. 5-7% utskilles uforandret i urin hos friske.

Oppbevaring og holdbarhet Skal ikke fryses. Patronens holdbarhet etter bruk: 3 måneder. **Respimat gjenbruksinhalator:** Skal kastes etter 1 års bruk. Anbefalt bruk: 6 patroner pr. inhalator.

Pakninger og priser: 60 doser (1 patron + Respimat gjenbruksinhalator) 561745, kr 512,00. 3 x 60 doser (3 patroner + Respimat gjenbruksinhalator) 579491, kr 1 463,60. 3 x 60 doser (3 patroner) 490823, kr 1 463,60.

Refusjon: Vedlikeholdsbehandling ved kols, i henhold til preparatomtale.

Sist endret: 30.11.2020

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 18.02.2021

Referanser: 1. Hänsel M, Bambach T, Wachtel H. Reduced Environmental Impact of the Reusable Respimat® Soft Mist™ Inhaler Compared with Pressurised Metered-Dose Inhalers. Adv Ther. 2019 Sep;36(9):2487-2492 2. SPIOLTO RESPIMAT SPC, avsnitt 6.3, 18.02.2021 3. SPIOLTO RESPIMAT SPC, avsnitt 6.1, 18.02.2021 4. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/spiolto-respimat-boehringer-ingelheim-603227>

Mindre avfall.^{1,2} Uten drivgass.³



SPIOLOTO® RESPIMAT® – NY REFUSJON

FØR

R03AL06 olodaterol og tiotropium

Refusjonsberettiget bruk:

Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig kols (FEV₁ mindre eller lik 65% av forventet verdi).

Vilkår:

90 Refusjon ytes kun til pasienter med etablert kols. Diagnosen må være verifisert ved spirometri. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres.

ICPC		Vilkår nr
R95	Kronisk obstruktiv lungesykdom	90

ICD		Vilkår nr
J43	Emfysem	90
J44	Annen kronisk obstruktiv lungesykdom	90

NÅ

R03AL06 olodaterol og tiotropium

Refusjonsberettiget bruk:

Vedlikeholdsbehandling ved kols, i henhold til preparatomtale.

Vilkår:

Ingen spesifisert.

ICPC		Vilkår nr
R95	Kronisk obstruktiv lungesykdom	–

ICD		Vilkår nr
J43	Emfysem	–
J44	Annen kronisk obstruktiv lungesykdom	–

SIKKERHETSINFORMASJON⁴

SPIOLOTO RESPIMAT er indisert som vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne med kols. Hyppigste bivirkning er munntørret. SPIOLOTO RESPIMAT bør brukes med forsiktighet ved kardiovaskulære lidelser. Som andre beta₂-adrenerge agonister, kan olodaterol gi økning i hjerterefreksens og blodtrykk. SPIOLOTO RESPIMAT skal ikke brukes oftere enn én gang daglig. Les alltid fullstendig preparatomtale før forskrivning av SPIOLOTO RESPIMAT.



Se opp for endometriose

Endometriose er en vanlig kvinnesykdom. Likevel er sykdommen lite kjent, også blant leger. Fortvilte kvinner blir gående med store smerter i årevis. Hvordan kan vi ta bedre hånd om disse pasientene?

Endometriose rammer 6–10 % av den kvinnelige befolkningen (1). Karakteristisk for sykdommen er tilstedeværelse av endometrielignende vev utenfor livmorhulen, oftest lokalisert til det lille bekkenet, implantert på bukhinne eller som cyster på eggstokker, omkring tarm og urinveier eller mer sjelden lokalisert til øvre del av bukhulen eller lunge. I livmorveggen kan forandringer ses som adenomyose. Endometriose er avhengig av østrogen og forekommer derfor hovedsakelig hos kvinner i fertil alder, der symptomer kan oppstå allerede kort tid etter menarke.

«Endometriose rammer 6–10 % av den kvinnelige befolkningen»

Endometriose anses å være en kronisk inflammatorisk sykdom som kan medføre smerter i ulik grad og som kan redusere fertiliteten. Det er ingen relasjon mellom graden av sykdommen og symptomer. Noen kvinner har ingen eller få plager, mens andre kan ha invalidiserende smerter. Typisk er sykliske smerter som dysmenoré, egglosningsmerter eller premenstruelle smerter. Affeksjon nær tarm og urinblære kan medføre smerter ved avføring (dyschezi) eller smertefull vannlating (dysuri). Smerter ved dyp penetrasjon under samleie (dyspareuni) er vanlig. Blødning og inflammasjon i endometriosevev kan medføre risiko for kroniske smerter og for infertilitet. Endometrioseplager kan føre til fravær fra skole og jobb, og for noen kan smertene lede til uførhet. Blant kvinner som søker hjelp for ufrivillig barnløshet har så mange som 35–50 % også diagnosen endometriose (1).

Når skal endometriose mistenkes?

Mistanke om endometriose bygger på pasienthistorien og eventuelle risikofaktorer som endometriose hos nære slektninger (2), tilstedeværelse av uterine misdannelser, tidlig menarke, kraftige menstruasjonsblødninger samt ufrivillig eller frivillig barnløshet (1).

Det er viktig å være oppmerksom på at endometriose kan debutere i tenårene. To av tre med endometriose merket første symptom før 20-årsalderen (3). Helsepersonell som møter tenåringer med sterke menstruasjonsmerter som ikke avhjelpes med de vanlige behandlingene som ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID) eller p-piller, må tenke på endometriose som mulig årsak. Prevalens av endometriose i denne gruppen har ved laparoskopi vært 49–75 % (3). Også hos jenter som kommer til legevakten med så sterke menstruasjonsmerter at de nær besvimer, må endometriose mistenkes. Typisk er de syklusrelatererte smertene, men kroniske smerter kan forekomme (3).

Fastleger og barneleger må ta endometriose med som en differensialdiagnose ved uklare magesmerter hos jenter. Gynekologisk undersøkelse, vaginal ultralyd eller MR kan styrke mistanken, men sikker diagnose oppnås ved laparoskopi. Behandlingen er kirurgi og/eller hormonterapi med mål om å redusere smerter og risikoen for komplikasjoner. Gullstandard er laparoskopi for å stille diagnosen og samtidig fjerne forandringer og gjenopprette normal anatomi i bekkenet. Restsymptomer og residiv er dessverre vanlig. In vitro-fertilisering kan være løsningen ved infertilitet. I de fleste tilfeller forsvinner symptomene etter menopause (4).

Å få stilt diagnosen kan ta år

For mange kvinner kan det ta lang tid å få stilt diagnosen. En norsk undersøkelse avslørte en median diagnostisk forsinkelse fra de første symptomene til diagnose på fem år (5), og åtte år i en nyere engelsk studie (6). Det har altså ikke vært tegn til raske diagnostikk gjennom de siste 20 årene. Forsinkelsen kan ha flere forklaringer og er ikke alltid synonym med en lang periode uten behandling. Empirisk behandling (dvs. prøvebehandling) med legemidler er førstevalg ved mistenkt endometriose, f.eks. p-piller brukt kontinuerlig for å stoppe menstruasjonsblødninger (7). Hvis denne behandlingen er effektiv, vil pasienten ikke

merke symptomer før hun eventuelt slutter med p-piller for å oppnå graviditet. Da kan smertene komme tilbake og et eventuelt infertilitetsproblem vise seg. Først på denne tiden får kvinnen diagnostisk laparoskopi som avslører endometriose. Det gir lang diagnostetid, men ikke nødvendigvis lang periode med symptomer.

Det er høy grad av komorbiditet ved endometriose, og symptomene kan derfor være mangfoldige og forvirrende (8). Lav bevissthet rundt hyppigheten av sykdommen og dens karakteristika vil kunne medføre mange konsultasjoner uten målrettede tiltak eller videre henvisning. For pasientgruppen er det viktig å få satt navn på deres lidelse på et tidligere tidspunkt, slik at de kan få aksept for at det er en reell grunn til plagene.

Helselære i skolen

Hvis man spør elever i ungdomsskole og videregående skole om de har hørt om sykdommen endometriose, får man som regel et klart *nei*. Noen kjenner kanskje til medelever eller venninner som har hatt så sterke menstruasjonsmerter at de besvimte eller kastet opp. Elever må undervises i hva som er uakseptable menstruasjonsmerter, og de bør få kunnskap om en sykdom som rammer såpass mange kvinner og som ikke sjelden debuterer i tenårene. I New Zealand har det i mange år vært et undervisningsprogram om endometriose med film og brosjyrer (9). Vi mener at noe tilsvarende bør iverksettes i norske skoler.

«Det er på tide at det legges en nasjonal plan for behandling av denne store pasientgruppen»

Opplæring av helsepersonell

Helsesykepleier på helsestasjonen og i skolehelsetjenesten kommer i kontakt med unge jenter med spørsmål om prevensjon og andre problemer. Det er helsesykepleierens plikt ved mistanke om sykdom å henvise til fastlegen. Denne kategorien helsepersonell må få grundig opplæring i symptomer som kan skyldes endometriose og være oppmerksom på disse. I tillegg må de kunne gi informasjon om endometriose på en balansert måte uten å skremme og sterkt oppfordre unge jenter til å ta kontakt med



Illustrasjon: Hilde Thomsen

fastlegen. Allmennleger må få økt kunnskap om at endometriose kan debutere tidlig i tenårene og at alvorlige symptomer relatert til menstruasjonssyklus bør vekke mistanke om sykdom.

Fastlegen kan starte empirisk hormonell behandling. Kontinuerlig behandling med kombinasjons-p-pille eller gestagener for menstruasjonssjutt, ev. i kombinasjon med NSAID-midler, er første ledd i utredning og behandling av dysmenoré og mistanke om endometriose (7). Ved manglende behandlingseffekt bør terskelen for henvisning til gynekolog være lav.

Gynekologenes rolle

Det er ikke mange andre, om noen, kronisk sykdom innen gynekologien som kan ha et så dramatisk smertebilde. Gynekologen vurderer videre behandlingsforsøk med

hormoner for å oppnå menstruasjonssjutt eller henviser til laparoskopi for endelig diagnose. Adenomyose, endometriosecyster i eggstokk og dyp infiltrerende endome-

«Å øke kunnskapen om diagnostikk og behandling av en så vanlig sykdom som endometriose er et svært viktig tiltak for å bedre kvinnehelsen»

triose kan som oftest diagnostiseres ved vaginal ultralyd. Foreløpig er likevel laparoskopi med biopsi den diagnostiske gullstandarden i Norge. Det er svært viktig at laparoskopisk vurdering utføres av en gynekolog

som er fortrolig med de ulike manifestasjonene av endometriose og som kan utføre kirurgisk sanering med bildeokumentasjon og vevsprøve. Laparoskopi ved endometriose bør utføres med behandlerens hensikt og bør gjentas så få ganger som mulig.

Organisering av behandlingstilbud

Fra pasienthold er det etterlyst et spesialist-senter med særskilt kompetanse. Diagnose og behandling av endometriose kan som regel utføres i det lokale helsevesenet. Ved avansert kirurgi er det tradisjon for å henvise til sentre med lang kirurgisk erfaring, stort volum og kirurgisk tverrfaglig samarbeid. Viderebehandling og oppfølging bør i mange tilfeller kunne foretas ved lokalsykehus eller i spesialistpraksis. Kompetanse om sykdommen er derfor viktig i alle ledd. Det er på tide at det legges en nasjonal plan for

behandling av denne store pasientgruppen på kanskje 50 000–100 000 eller flere kvinner. Pasientforeningen bør delta i beslutningsprosessen. Det betyr ikke nødvendigvis at det er behov for større økonomiske ressurser til denne pasientgruppen, men mer hensiktsmessig fordeling av tilbud. Dette vil ikke bare kunne være til hjelp for de som er rammet av endometriose, men kan også være samfunnsøkonomisk, gitt det store antallet kvinner i fertil alder som kan ha redusert arbeidskapasitet på grunn av denne sykdommen (10).

Konklusjon

Å øke kunnskapen om diagnostikk og behandling av en så vanlig sykdom som endometriose er et svært viktig tiltak for å bedre kvinnehelsen. Tiden fra symptomdebut til diagnose må reduseres ved hjelp av økt kunnskap på flere nivåer. Både bevisstheten i befolkningen og kunnskapen i skole- og primærhelsetjenesten må styrkes. Vi må få organisert bedre og mer effektive pasientforløp i spesialisthelsetjenesten. Anbefalinger rundt endometriose finnes i den nylig reviderte utgaven av nasjo-

nal veileder i gynekologi som er tilgjengelig på nett (7). Veilederen har faglig forankring og må følges. Debatt om organisering av det kirurgiske tilbudet og behov for opprettelse av spesialistsentre bør foregå innad i fagforeningen. I Norge har vi kompetanse for å kunne ta hånd om denne store pasientgruppen på en god måte.

Mottatt 19.5.2021, første revisjon innsendt 31.5.2021, godkjent 1.6.2021.

METTE HAASE MOEN

mette.moen@ntnu.no

er dr.med., spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, professor emerita fra Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU, og internasjonal ambassadør for World Endometriosis Society. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredrags-honorar fra Bayer, Besins, Ferring, Gedeon Richter og Merck.

GURI BÅRDSTU MAJAK

er ph.d., spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, seksjonsleder og overlege ved Gynekologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

INGRID MARIE RINGEN

er spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer og overlege ved Kvinneklubben, St. Olavs hospital. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredrags-honorar fra Ferring og Gedeon Richter.

ANNE VEDDENG

er M.Sc., spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, overlege ved Kvinneklubben, Haukeland universitetssjukehus, leder i Norsk gynekologisk endoskopiutvalg og nasjonal representant i SIG-Technology & Innovations. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredrags-honorar fra Intuitive Surgical.

LITTERATUR

- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet 2004; 364: 1789–99.
- Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 1993; 72: 560–4.
- Shim JY, Laufer MR. Adolescent endometriosis: an update. J Pediatr Adolesc Gynecol 2020; 33: 112–9.
- Fagervold B, Jenssen M, Hummelshoj L et al. Life after a diagnosis with endometriosis - a 15 years follow-up study. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 914–9.
- Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82: 649–53.
- Ghai V, Jan H, Shakir F et al. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom. J Obstet Gynaecol 2020; 40: 83–9.
- Norsk gynekologisk forening. Veileder i gynekologi (2021). Endometriose og adenomyose. Lest 18.5.2021.
- Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. Hum Reprod 2002; 17: 2715–24.
- Bush D, Brick E, East MC et al. Endometriosis education in schools: A New Zealand model examining the impact of an education program in schools on early recognition of symptoms suggesting endometriosis. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2017; 57: 452–7.
- Grundström H, Hammar Spagnoli G, Lövgqvist L et al. Healthcare consumption and cost estimates concerning Swedish women with endometriosis. Gynecol Obstet Invest 2020; 85: 237–44.

Justissektorens inntog i norsk psykiatri

Justissektoren legger beslag på stadig flere døgnplasser i det psykiske helsevernet. Dette har store konsekvenser for helsevesenet og er neppe en gjennomtenkt utvikling fra lovgivers side.

Justissektorens rettslige grunnlag for å beslutte innleggelse av personer i det psykiske helsevernet er de siste årene blitt utvidet. Dette fremgår av rapporten *Sikkerhetspsykiatri i Norge 2019* (1). Denne rettslige utviklingen innebærer at siktede og domfelte personer i økende grad beslaglegger døgnplasser i det psykiske helsevernet, og særlig i de sikkerhetspsykiatriske avdelingene. I neste omgang fortregnes pasienter som klinisk sett har et større behov for behandling. Hvordan kan det ha seg at justissektoren står for et økende antall innleggelser i det psykiske helsevernet?

Strafferettslige særreaksjoner

I Norge har det psykiske helsevernet i utgangspunktet selv råderett over behandlingsplasser, basert på medisinske kriterier for innleggelse og behandling. Denne råderetten, gjerne omtalt som asyluvereniteten, har vært et førende prinsipp i norsk helsevesen de siste 150 årene. Det innebærer at faglig ansvarlige i det psykiske helsevernet selv beslutter både innleggelse og varighet, basert på et sivilrettslig lovverk: lov om psykisk helsevern. Imidlertid foreligger det også strafferettslig grunnlag for opphold i det psykiske helsevernet. Flere av disse strafferettslige grunnlagene bryter med asyluvereniteten, ved at domstolene beslutter innleggelse, opprettholdelse og eventuelt opphør.

Ved innføringen av særreaksjonsreformen i 2002 ble helsevesenet ved dom til tvungent psykisk helsevern pålagt å beskytte samfunnet mot farlig kriminalitet. Lovendringen kom til tross for sterke protester fra helsevesenet. Ikke uventet dreide protestene seg om helsevesenets ønske om å beholde kontrollen over egne institusjoner.

I 2016 ble denne strafferettslige særreaksjonen utvidet til også å omfatte vern mot lovbrudd av samfunnsskadelig eller særlig plagsom art. Bak innføringen i 2002 og utvidelsen i 2016 lå justissektorens tvil om helsevesenets vilje og evne til å verne samfunnet mot kriminalitet. I lovforarbeidene til lovendringen i 2016 argumenterte riksadvokaten med at «disse personene burde vært ivaretatt av helsevesenet, men det må konstateres at det ikke skjer. Etter det en kan forstå

er det ingen utsikter til at dette vil endre seg i overskuelig fremtid. Dessverre er det da ingen annen utvei enn å søke en løsning gjennom strafferettslige virkemidler. En kan ikke lenger vente på at helsevesenet ser seg i stand til å ta dette ansvaret» (2, s. 21).

«Reduksjonen i antall døgnplasser samtidig med økende bruk av strafferettslige innleggelser setter det psykiske helsevernet, og særlig sikkerhetspsykiatrien, under press»

Pasienter innlagt etter strafferettslig grunnlag fordeler seg på ulike nivåer i det psykiske helsevernet og behandles både med og uten døgnopphold i institusjon. Samtidig ser vi at mange av disse pasientene har behov for et høyt sikkerhetsnivå, og ved årsskiftet 2019/20 utgjorde andelen pasienter innlagt etter strafferettslig grunnlag om lag 40 % av pasientene i de sikkerhetspsykiatriske avdelingene (1, kap. 2.4.1). Med andre ord er mer enn hver tredje pasient i landets totalt 220 sikkerhetspsykiatriske døgnplasser innlagt etter strafferettslig grunnlag. Det økende antallet pasienter som legges inn etter beslutning fra domstolene, legger beslag på stadig flere døgnplasser i en tid hvor antall døgnplasser i det psykiske helsevernet som helhet blir færre år for år. I perioden 1990–2019 har antall døgnplasser i det psykiske helsevernet blitt redusert fra 7 745 til 3 649 (1, s. 9). Denne reduksjonen samtidig med økende bruk av strafferettslige innleggelser setter det psykiske helsevernet, og særlig sikkerhetspsykiatrien, under press.

Det følgende er en kort presentasjon av tre strafferettslige grunnlag for opphold i psykiatrien som justissektoren råder over.

Dom til tvungent psykisk helsevern

Dom på overføring til tvungent psykisk helsevern er en strafferettslig særreaksjon som kan idømmes utilregnelige lovbrøyttere. Reaksjonens primære formål er å verne

samfunnet mot kriminalitet. Dette gir domstolene mulighet til å plassere lovbrøyttere i psykiatriens institusjoner, selv om de ikke nødvendigvis oppfyller helseverettslige kriterier for innleggelse. Med en spissformulering kan det sies at domstolene dømmer helsevesenet til å ta ansvar for både lovbrøytteren og vernet av landets borgere.

Det norske lovverket har to former for dom til tvungent psykisk helsevern. Den opprinnelige formen er tidsbestemt og skal verne mot alvorlig og farlig kriminalitet. At reaksjonen er tidsbestemt, innebærer at den kan opprettholdes så lenge domstolene mener det er behov for samfunnsvern.

Fra iverksettelse av særreaksjonsordningen i 2002 og frem til 2020 har 363 personer fått en dom til tidsbestemt tvungent psykisk helsevern, om lag 20 nye domfellelser per år (1, s. 17). Den tidsbestemte formen for tvungent psykisk helsevern (til vern mot lovbrudd av samfunnsskadelig eller særlig plagsom art) har bare vært virksom siden 2016. I perioden 2016–20 hadde 19 personer fått en tidsbestemt dom (1, s. 16). Totalt var det ved årsskiftet 2019/20 250 personer som var under gjennomføring av en dom til tvungent psykisk helsevern, på ulike nivå i det psykiske helsevernet, både med og uten døgnopphold i institusjon (1, kap. 2.5.1). I underkant av 30 % de regionale og 50 % av de lokale døgnplassene i sikkerhetspsykiatrien var ved årsskiftet 2019/20 belagt av pasienter innlagt etter tidsbestemt dom til tvungent psykisk helsevern (1, s. 17). Antall domfelte har vært stigende i alle år, og det er ingenting som tyder på at trenden vil endre seg.

Varetektssurrogat

Varetektssurrogat etter straffeprosessloven § 188 er et alternativ til varetekt i fengsel. Opprinnelig var plassering i en egnet institusjon eller i en kommunal boenhet tiltenkt personer med psykisk utviklingshemning, eventuelt «meget unge eller meget gamle lovbrøyttere» (3, s. 50). Lovgivers formål med varetekt utenfor fengsel var å forene hensynet til human behandling med hensynet til omgivelsenes sikkerhet (3, s. 50).

I 2016 fikk bestemmelsen en lovendring av vesentlig betydning for helsevesenet. Før lovendringen forutsatte plassering av den siktede i en psykiatrisk institusjon at institusjonen samtykket. Etter 2016 kan domstolene på visse vilkår pålegge institusjonene å ta imot siktede i det tidsrom som domstolene bestemmer.

Det er uvisst hvor mange døgnplasser

denne lovhjemmelen legger beslag på. Da lovendringen ble evaluert i 2020, ble utvalget som foretok evalueringen kjent med 14 saker om bruk av varetektssurrogat i perioden 2016–19 (4, s. 7). Varigheten var fra én måned og opptil 18 måneder. I snitt var oppholdene på om lag et halvt år. Tilbakemeldinger fra institusjonene gikk ut på at lovendringen førte til overbelegg eller at pasienter med større behandlingsbehov måtte avvises (4, s. 13).

Judisielle døgnobservasjoner

Etter straffeprosessloven § 167 kan retten beslutte innleggelse til undersøkelse i psykiatrisk sykehus dersom dette er nødvendig for å bedømme siktedes sinnstilstand. Formålet med en døgnobservasjon er å utrede psykisk tilstand, som i neste omgang bidrar til å belyse siktedes strafferettslige skyld- evne. Innleggelse til judisiell døgnobservasjon er ikke helsehjelp, men har utelukkende som formål å belyse strafferettslig (u)tilregnelighet.

Dette strafferettslige grunnlaget for opphold i psykiatriens institusjoner skiller seg fra de foregående bl.a. ved at det neppe er aktuelt for domstolen å pålegge en institusjon å ta imot en observand uten visshet om institusjonens vilje til å gjennomføre observasjonen. Likevel ser vi at behovet er stort og at flere sikkerhetsavdelinger anser dette som en naturlig del av deres virksomhet, til tross for at myndighetene ikke har avsatt plasser til det.

I perioden 2015–19 er det gjennomført 96 judisielle døgnobservasjoner i de tre regionale sikkerhetsavdelingene i Norge, et snitt på ca. 20 observasjoner per år. I tillegg kommer observasjoner gjennomført i de lokale sikkerhetsavdelingene (1, s. 18). Ettersom det

ikke finnes egne rettspsykiatriske enheter i Norge, opptar også disse ordinære døgnplasser som kunne vært brukt til pasientbehandling. Flere sikkerhetsavdelinger har lang ventetid på judisielle døgnobservasjoner. Alvorlig sinnslidende kan bli sittende lenge i varetekt i fengsel i påvente av en observasjon, som ofte er det eneste gjenstående etterforskningskrittet.

En gjennomtenkt og ønsket utvikling?

Grensegangen mellom justissektorens og helsesektorens ansvarsområder har ikke vært gjenstand for en grundig utredning i Norge. I stedet har de to sektorene utviklet seg uavhengig av hverandre, og gjerne i motsatt retning. Utviklingen vi har pekt på her føyer seg inn i denne tradisjonen. Der justissektorens rettslige grunnlag for tvangsopphold i psykiatrien øker i antall og omfang, går helsesektoren i motsatt retning – mot økt vekt på pasientenes autonomi og samtykke. Samlet kan det bidra til et nullsumspill: Jo færre som tvangsinnlegges etter sivilrettslig grunnlag, jo flere tvangsinnlegges etter strafferettslig grunnlag.

Selv Tvangslovutvalget, med den svært omfattende og grundige utredningen om tvangsbegrensingsloven i 2019, unngikk å drøfte grenselandet mellom justissektor og helsesektor (5). Der het det at «ut fra mandat og sammensetning har utvalget ikke gått dypt inn i spørsmålet om ansvarsfordelingen mellom helse- og omsorgssektoren og justissektoren. I utgangspunktet er intensjonen at dagens grenser skal ligge fast, men det er behov for å framheve viktigheten av en økt tydelighet om sporvalget i enkeltsaker – noe som også kan ha betydning for utforming av lovbestemmelsene» (5, s. 323).

I denne forbindelse er i alle fall tre trekk

ved utvalgets drøftelser til ettertanke. Det første dreier seg om grensegangen: Når utvalget fastslår at «dagens grenser skal ligge fast», er det samtidig et åpent spørsmål hvor dagens grenser går. Det andre dreier seg om det er sivilretten eller strafferetten som er samfunnets primære virkemiddel ved kombinasjonen av kriminalitet og sinnslidelser. På den ene siden anser det regjeringsoppnevnte Tvangslovutvalget de sivilrettslige grunnlagene for institusjonsopphold som «et substitutt» for de strafferettslige grunnlagene (5, 322). På den annen side anser de regjeringsoppnevnte utvalgene Særreaksjonsutvalget og Tilregnelighetsutvalget de strafferettslige grunnlagene som et supplement til de sivilrettslige grunnlagene for institusjonsopphold (6, s. 14 og 75; 7, s. 305).

Det tredje dreier seg om hvem som eventuelt skal bestemme om tvangsoppholdet skal avgjøres etter strafferetten eller etter sivilretten. Tvangslovutvalget åpner for at valget mellom strafferettslig grunnlag og sivilrettslig grunnlag skal bero på en konkret vurdering i hvert enkelt tilfelle, bl.a. avhengig av «personens egen oppfatning av spørsmålet» (5, s. 324). I så fall beveger vi oss bort fra en prinsipiell tilnærming til grensegangen mellom justissektorens og helsesektorens ansvarsområder.

Grensegangen mellom justissektor og helsesektor er, som det fremgår, gjenstand for stadige endringer. Samlet sett dreier det seg om betydelige endringer for helsevesenet og dets pasienter. Samtidig gir utviklingen grunn til å spørre: Er dette en gjennomtenkt utvikling fra lovgivers side?

Mottatt 19.3.2021, første revisjon innsendt 19.4.2021, godkjent 28.4.2021.

ØYVIND HOLST

er ph.d., cand.jur. og juridisk rådgiver ved Oslo universitetssykehus og SIFER – nasjonalt konferansesenternettverk for sikkerhets-, fengsels- og rettspsykiatri.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

STINE KILDEN

stine.kilden@ous-hf.no
har bachelorgrad i helseledelse og helseøkonomi, mastergrad i ledelse og arbeider som spesialrådgiver ved Regional sikkerhetsseksjon Helse Sør-Øst, Oslo universitetssykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Kilden S et al. Sikkerhetspsykiatri i Norge 2019. En statusrapport. Regionalt kompetansesenter for sikkerhets-, fengsels- og rettspsykiatri. Oslo: Oslo universitetssykehus, 2020. Lest 28.4.2021.
- Prop. 122 L (2014-2015). Lest 28.4.2021.
- Ot.prp.nr.46 (2000-2001). Lest 28.4.2021.
- Evaluering av konsekvenser av lovendringer om særreaksjoner og varetektssurrogat. Rapport I. Bergen: Regionalt kompetansesenter for sikkerhets-, fengsels- og rettspsykiatri, 2020: 7.
- NOU 2019:14. Tvangsbegrensingsloven – Forslag til felles regler om tvang og inngrep uten samtykke i helse- og omsorgstjenesten. Lest 15.3.2021.
- Særreaksjonsutvalgets NOU. 1990:5. Lest 28.4.2021.
- Tilregnelighetsutvalgets NOU. 2014:10. Lest 28.4.2021.

Motivasjon og selvbestemmelse

Å veilede pasienter til å endre helsevaner handler om å fremme den enkeltes indre motivasjon for endring.

Når mennesker handler feil, er det fordi de mangler nødvendig kunnskap om konsekvensene. Mennesker vil handle «rett» når slik kunnskap formidles på en enkel og forståelig måte. Helsepersonells veiledning for endring av pasienters atferd har historisk sett tatt utgangspunkt i en ganske enkel forestilling om en enveis årsakssammenheng mellom kunnskap, holdninger og atferd, den såkalte KAP-modellen (fra engelsk: *knowledge, attitude, practice*). Philip Ley tilhørte denne tradisjonen og la i bokkapitlet *Giving information to patients* i 1982 stor vekt på å formidle forståelig og relevant kunnskap til pasienten (1). Mennesker ble oppfattet som rasjonelle aktører som handler bevisst når de har den nødvendige kunnskapen.

«Helsepersonell kan fremme endring ved å styrke pasientens mestringstro og forventninger om et positivt resultat»

I praksis viste det seg raskt at en slik enkel årsaksmodell var utilstrekkelig. Helseoppfatningsmodellen ble derfor i løpet av 1970-tallet et viktig skritt i kunnskapsutviklingen, idet modellen anerkjenner betydningen av pasienters erkjennelser og forventninger (2). Denne var en av de første atferdsteoriene og -modellene som anerkjente at menneskelig atferd bare i begrenset grad lar seg styre av premiering og straff og kunnskap om konsekvenser. Pasientenes erkjennelser ble definert som forutsetninger for om en person ville endre atferd eller ikke (3). Det var for eksempel ikke tilstrekkelig at pasienten trodde at røyking utgjorde en trussel mot helsen, vedkommende måtte også oppleve å ha reelle handlingsalternativer og -muligheter.

Den økende vektleggingen av mennesket som erkjennende og meningssøkende subjekt var også drevet frem av humanistisk psykoterapi ved hjelp av den såkalte klientsentrerte metoden og en systemteoretisk nyorientering i medisinen, også kalt den biopsykososiale modellen (4, 5). I veiledningspraksis nærmet den atferdsterapeu-

tiske tilnærmingen seg et mer humanistisk ståsted. Den kognitive terapien så også dagens lys på 1980-tallet. Blant annet var Albert Bandura sentral i utviklingen av den sosialkognitive læringsteorien (6). Hans viktigste bidrag var at helsepersonell kan fremme endring ved å styrke pasientens mestringstro og forventninger om et positivt resultat.

Utforske ambivalens og fremme motivasjon

Den nye kognitive terapitradisjonen brøt med psykoanalytisk tenkning, som hittil hadde øvd sterk innflytelse på veiledning i klinisk praksis. Sistnevnte opererte med en enveis sammenheng mellom traumatiske erfaringer og emosjonelle og atferdsmessige reaksjoner, en sammenheng man anså at pasienter selv ikke hadde innsikt i. Motstand mot atferdsendring ble da sett på som uttrykk for uløste konflikter hos pasienten selv (7).

Da William Miller på begynnelsen av 80-tallet utviklet det han kalte motiverende samtale (på engelsk: *motivational interviewing*), brøt han radikalt med denne tenkningen: Hvis den som ble veiledet ytte motstand, var det veilederen som hadde ansvaret. Likeledes var det veilederens ansvar å håndtere motstand på en konstruktiv måte, for eksempel gjennom å anerkjenne motstanden og utforske muligheter ut fra den veilededes perspektiv (7). Millers utgangspunkt var inspirert både av humanistisk klientsentrert behandling og kognitiv atferdsterapi.

Motiverende samtale er ikke en teori eller en modell for atferdsendring, men en samarbeidende samtalestil for å styrke en persons egen forpliktelse til endring (8). Studier viser at motiverende samtale er en velegnet metode for å snakke om endring på tvers av helsevesenets behandlingsnivå og forskjellige typer helseerisikoatferd (9, 10). Helse- og direktoratet anbefaler motiverende samtale som metode for å veilede pasienter til å endre vaner, blant annet på de kommunale frisklivssentralene (11). Motiverende samtale består av en rekke samtaleteknikker, for eksempel refleksjoner, autonomistøtte, «rulle med motstand» og fremkalle

«endringsnakk», som veiledere kan benytte for å utforske og løse ambivalens eller motstand mot endring og fremme endring på en ikke-dømmende måte (8).

Motiverende samtale brukes noen ganger synonymt med pasient- eller klientsentrert veiledning. Metoden er klientsentrert ved at en ber om tillatelse til å drøfte en helseskadelig adferd. Men samtalemetoden har også et klart mål, for eksempel slutte å røyke eller spise sunnere. På den måten styrer helsepersonell samtalen i retning av å få vedkommende til å endre atferd.

Opprinnelig ble motiverende samtale utviklet for å utforske ambivalens og fremme motivasjon hos klienter i rusbehandling som ikke var klar til endring. I videre utvikling av metoden blir det understreket at motiverende samtale ikke bør være den eneste metoden i en intervensjon for endring. Miller og Rollnick hevder i sin artikkel med tittelen «Ten things that motivational interviewing is not» at det ikke er hensiktsmessig å bare tilby denne metoden, fordi det kun er en kommunikasjonsmåte til hjelp i arbeid med å identifisere og styrke egen motivasjon for endring (12). Ofte forbindes metoden med å veie for og imot en endring med en såkalt beslutningsbalanse. Imidlertid er slike aveiinger kontraproduktive når vedkommende er klar for endring fordi det bringer samtalen tilbake til argumenter mot endring.

«Motiverende samtale er ikke en teori eller en modell for atferdsendring, men en samarbeidende samtalestil for å styrke en persons egen forpliktelse til endring»

I senere års utvikling av motiverende samtale er metoden styrket med mer fokus på planlegging og iverksetting av selve endringsarbeidet. Imidlertid er det ingen tvil om at mange veiledere finner det hensiktsmessig å benytte holdningssettet i motiverende samtale (empati, samarbeid, autonomi, ikke-dømmende holdning og respekt) under hele intervensjonens varighet, også når man går fra arbeidet med å utvikle motivasjon til å gi mer handlingsorientert støtte i gjennomføring og etablering av nye vaner (8).

Motiverende samtale er blitt kritisert for å mangle en teori som forklarer hvorfor metoden virker og som kan predikere endring. De siste årene har flere forskere pekt på likheter og begrepsmessige overlapp mellom motiverende samtale og selvbestemmelsesteori (13, 14). Selvbestemmelsesteorien hevder at vi har sterkeste motivasjon og er mest utholdende når vi får dekket tre grunnleggende psykologiske behov, nemlig behovene for selvbestemmelse, kompetanse og tilhørighet. Atferdsforskere hevder at denne teorien forklarer hvorfor motiverende samtale virker fordi metodens holdningssett fremmer tilfredstillelse av nettopp disse tre behovene (13).

Motivasjonens kvalitet har betydning for endring

Selvbestemmelsesteori har sitt utgangspunkt i humanistisk psykologi og i empirisk forskning på aperi på slutten av 1940-tallet (15). Ytre belønning svekket apenes motivasjon til å beskjefte seg med oppgaver, mens lek og interesse stimulerte motivasjonen. I en tid der atferdsterapi med belønning og straff var sett på som viktige motivatorer for endring, viste Edward Deci at mennesker motiveres på samme måte (16). Når veileder bygger en støttende relasjon som fremmer selvbestemmelse og kompetanse i endringsarbeidet, får pasienten hjelp til å utvikle sin indre motivasjon for endring (17).

Indre eller autonom motivasjon er definert som personlig engasjement og egenvilje (selvbestemmelse), mens en ytre eller

kontrollert motivasjon for eksempel vil være å gi etter for ytre press eller indre tvang med dårlig samvittighet (17). De fleste begynner en endring når motivasjonen er på topp og barrierene er få. Endring av atferd bryter med tidligere automatiserte handlingsmønstre, og vi har begrenset psykologisk energi til selvregulering og utvikling av nye handlingsmønstre og vaner. Etter en stund kan det være at pasienten opplever at «det koster mer enn det smaker». Det kan sammenlignes med en muskel som blir sliten. Kun indre motivasjon gir fornyet kraft og energi til opprettholdelse av en ny vane, idet handlingen gir glede og er tilfredsstillende i seg selv (18).

«De siste årene har flere forskere pekt på likheter og begrepsmessige overlapp mellom motiverende samtale og selvbestemmelsesteori»

Mange atferdsteorier skiller ikke mellom endring av atferd på kort og lang sikt, som for eksempel sosialkognitiv læringsteori. Basert på en oppsummering av 100 atferdsteorier identifiserte Kwasnika og medforfattere fem forklaringer for hvorfor en endring blir vedlikeholdt: 1) positive motiver for å fortsette med den nye atferden, 2) evne til selvregulering, 3) at man klarer å utvikle en ny vane, 4) at man har tilstrekkelige ressur-

ser (fysisk og psykologisk), og 5) at man får støtte fra omgivelsene (19).

Et allment dilemma

Det er én vesentlig forskjell på motiverende samtale og selvbestemmelsesteori. I intervensjoner basert på sistnevnte vil veilederen ofte bruke teknikker og holdningssett fra motiverende samtale for å fremme endringssnakk. Imidlertid vil veiledere som arbeider ut fra selvbestemmelsesteorien støtte selvbestemmelse også der pasienten ikke ønsker å endre atferd, hvis motstanden er overveid og begrunnet i pasientens egne verdier og prioriteringer. Selvbestemmelsesteorien hevder nemlig at pasientens endringssnakk bare er effektivt dersom det er autonomt motivert (20). I veiledning basert på prinsippet om motiverende samtale er målet alltid atferdsendring, dog på en slik måte at den personlige autonomi ivaretas best mulig (12). En slik veileder vil bare verdsette autonomi der den er knyttet til målatferden.

Denne motsetningen mellom to metoder illustrerer et allment dilemma i all veiledningspraksis: Hvis vi lener oss for sterkt på pasientens selvbestemmelse, kan vi bli oppfattet som likegyldige veiledere med manglende profesjonalitet. Hvis vi vektlegger betydningen av å endre atferd for sterkt, kan vi bli oppfattet som autoritære eksperter. Vi er nødt til å finne en middelvei der vi prøver å unngå grøftene på begge sider.

Mottatt 7.12.2020, første revisjon innsendt 16.2.2021, godkjent 7.4.2021.

EIVIND MELAND

eivind.meland@uib.no

er professor emeritus ved Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen, og fastlegevikar. Han har forsket på motivasjon for livsstilsendringer i mange år og interessert seg for fagets spørsmål knyttet til klinisk veiledningspraksis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GRO BEATE SANDAL

er sykepleier, cand.san. og ph.d. Hun jobber på Fakultet for helsefag ved VID vitenskapelige høyskole. Hun har forsket på effekten av frisklivsentralenes tilbud på endring av helsevaner og vært veileder ved Høgskolen i Bergens videreutdanning i motiverende samtale.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Ley P. Giving information to patients. I: Eiser JR, red. Social Psychology and Behavioral Science. John Wiley & Sons Ltd., 1982.
- Janz NK, Becker MH. The health belief model: a decade later. Health Educ Q 1984; 11: 1-47.
- Mæland JG, Aarø LE. Atferdsteori og forebyggende helsearbeid i praksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1993; 113: 51-5.
- Rogers CR. Client-centered therapy. I: Arieti S, red. American handbook of psychiatry. Vol 3. New York, NY: Basic Books, 1959: 183-200.
- Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science 1977; 196: 129-36.
- Bandura A. Social foundations of thought and action. A social cognitive theory. Englewood Hills, NJ: Prentice-Hall, 1986.
- Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing. Preparing people to change addictive behavior. New York, NY: The Guilford Press, 1991.
- Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing: Helping people change. 3. utg. London: Guilford press, 2012.
- Lundahl B, Moleni T, Burke BL et al. Motivational interviewing in medical care settings: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Patient Educ Couns 2013; 93: 157-68.

- 10 VanBuskirk KA, Wetherell JL. Motivational interviewing with primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *J Behav Med* 2014; 37: 768–80.
- 11 Veileder for kommunale frisklivssentraler. Etablering, organisering og tilbud. IS-1896. Oslo: Helsedirektoratet, 2016. Lest 12.2.2021.
- 12 Miller WR, Rollnick S. Ten things that motivational interviewing is not. *Behav Cogn Psychother* 2009; 37: 129–40.
- 13 Patrick H, Williams GC. Self-determination theory: its application to health behavior and complementarity with motivational interviewing. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012; 9: 18.
- 14 Vansteenkiste M, Williams GC, Resnicow K. Toward systematic integration between self-determination theory and motivational interviewing as examples of top-down and bottom-up intervention development: autonomy or volition as a fundamental theoretical principle. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012; 9: 23.
- 15 Harlow HF, Harlow MK, Meyer DR. Learning motivated by a manipulation drive. *J Exp Psychol* 1950; 40: 228–34.
- 16 Deci EL. Effects of externally mediated rewards on intrinsic motivation. *J Pers Soc Psychol* 1971; 18: 105–15.
- 17 Ryan RM, Patrick H, Deci EL et al. Facilitating health behaviour change and its maintenance: Interventions based on self-determination theory. *Eur Health Psychol* 2008; 10: 2–5.
- 18 Vohs KD, Baumeister RF. red. *Handbook of self-regulation: Research, theory, and applications*. New York, NY: Guilford Press, 2011.
- 19 Kwasnicka D, Dombrowski SU, White M et al. Theoretical explanations for maintenance of behaviour change: a systematic review of behaviour theories. *Health Psychol Rev* 2016; 10: 277–96.
- 20 Deci EL, Ryan RM. Self-determination theory in health care and its relations to motivational interviewing: a few comments. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012; 9: 24.

ANNONSE



VIKTIG OM SYKMELDING OG NYTT FRA NAV

Tilbakedatert sykmelding må begrunnes

Dersom du må tilbakedatere en sykmelding, må du fylle ut sykmeldingens punkt 11.1 og 11.2. Sykmeldingen vil ellers bli automatisk avvist. I punkt 11.1 må du oppgi dato for faktisk kontakt med pasienten. Ved tilbakedatering over flere dager må du også begrunne hvorfor pasienten har vært forhindret fra å få kontakt med lege da sykmeldingsbehovet oppstod. Det beskriver du i punkt 11.2.

Digital sykmelding fra sykehus

Noen sykehus har begynt å sende sykmelding digitalt. Dette gjør at pasienten raskere får sykepengene sine. Korrekt utfylling er viktig for at sykmeldingen ikke skal bli automatisk avvist. Husk for eksempel å bruke diagnosekoder og ikke prosedyrekoder i diagnosefeltet, samt å begrunne dersom tilbakedatering av sykmeldingen er nødvendig.

Non-cøliakisk glutensensitivitet gir ikke lenger rett til grunnstønad

Retten til grunnstønad til fordyret kosthold for personer med non-cøliakisk glutensensitivitet ble opphevet 01.06.21. Endringen gjelder både for personer med diagnosen som tidligere har mottatt denne stønaden og for nye tilfeller.

For mer informasjon se www.nav.no/lege eller ring NAVs Lege -og behandlertelefon 55 55 33 36

Resistens roper på revolusjon

Hvis korona er en motbakke, er antibiotikaresistens en bratt fjellside. Å satse på individuell atferdsendring for å hindre resistens holder ikke. Vi trenger strukturelle tiltak som senkede forventninger til produksjonstempo, strengere antibiotikareguleringer og bekjempelse av fattigdom for å ha en sjanse.

Antibiotikaresistens er en hurtigvoksende, enorm helseutfordring og en trussel på linje med klimaforandringer og terror (1). Resistens vil medføre alvorlige sosiale, økonomiske og politiske konsekvenser og gi enorme tap av menneskeliv (2, 3). Før koronapandemien var det vanskelig å forestille seg en hverdag som styres av frykt for smitte, men det er en slik fremtid vi risikerer dersom antibiotikaresistens fortsetter å utvikle seg i samme tempo som i dag. Selv om vi bruker relativt lite antibiotika i Norge, er ikke trusselen noe mindre her, for som vi har lært av korona respekterer ikke patogener landegrensener. Resistens på motsatt side av kloden trenger ikke mange mellomlanding før den har nådd Norge. Mens det er enighet om at antibiotikaresistens krever umiddelbar handling, er det ulike meninger om hva denne handlingen bør bestå i. Dagens strategier mangler strukturelle tiltak.

Individuell atferdsendring og *En helse*

Kanskje den viktigste pilaren i den internasjonale håndteringen av antibiotikaresistens er strategier som sikter mot å senke antibiotikabruk ved å endre atferden til enkeltmennesker (*antibiotic stewardship*) (2–4). Informasjonsspredning er en sentral intervensjon i denne tradisjonen, og tanken er at økt kunnskap om antibiotikaresistens fører til holdningsendringer hos enkeltmennesker, som gjør at helsearbeidere velger å forskrive mindre og at pasienter og bønder velger å bruke mindre antibiotika. Eksempler på atferdsrettede tiltak er kampanjer som oppfordrer til å ikke bruke antibiotika ved virusinfeksjoner, og til å vaske hendene ofte for å hindre bakteriespredning. Et annet er verdens antibiotiske bevissthetsuke i regi av Verdens helseorganisasjon.

Individuell atferdsendring som løsning på antibiotikaresistens er et paradoks, fordi problemet er så lite individuelt. Det er for eksempel ikke som med livsstil. En dårlig livsstil øker bare risikoen for sykdom hos

en selv, mens antibiotikabruk ett sted bidrar til resistens andre steder. Det er ikke enkeltmennesker som blir resistente mot antibiotika, men mikroben som sprer seg i verdenssamfunnet. Flere internasjonale helsefora har trukket frem *En helse* (One Health) som en strategi som kan brukes i tillegg til atferdsendring (2, 3, 5), og den medisinske antropologen Clare Chandler presenterer *En helse* som en motpol til det individuelle fokuset i dagens resistensarbeid (6). Denne strategien innebærer at antibiotikabruk

«Før koronapandemien var det vanskelig å forestille seg en hverdag som styres av frykt for smitte, men det er en slik fremtid vi risikerer dersom antibiotikaresistens fortsetter å utvikle seg i samme tempo som i dag»

ikke kan forstås gjennom forbruk hos mennesker alene, men gjennom et komplekst samspill mellom mennesker, dyr og miljø. *En helse* vektlegger intersektorielt samarbeid mellom blant annet veterinærer, leger, matvareprodusenter og miljøforkjempere for å finne en samlet strategi for konservering av antibiotika. Selv om *En helse* i teorien kan inkludere strukturelle årsaker til resistens, er det forskere som peker på at denne strategien i praksis ofte vektlegger de biologiske og økologiske mekanismene for resistensspredning, slik at de strukturelle faktorene neglisjeres (7).

Flere reagerer på å bruke individuell atferdsendring som ledende strategi for å håndtere resistens (4, 6–11). Det finnes for eksempel studier fra lav- og mellominntektsland som viser at helsearbeidere har svært gode kunnskaper om antibiotikaresistens, men likevel forskriver mer enn de vet at de

burde (8). Dette tyder på at økt kunnskap ikke nødvendigvis fører til endret antibiotikabruk, og flere forskere peker på at de dokumenterte effektene av tiltak rettet mot individuell atferdsendring er tvilsomme (11). Atferdsendring er også problematisk ved at det i tråd med en liberalistisk tankegang pålegger *individ* ansvaret for å bruke mindre antibiotika. Premisset for atferdsendring er at enkeltmennesker har muligheten til å velge å bruke mindre antibiotika, men for mange er legemiddelet en del av hverdagen som de ikke kan velge bort.

Antibiotika som infrastruktur

Antibiotikabruk må forstås ut fra sosiale, kulturelle, økonomiske, materielle og strukturelle faktorer (4, 6–11). Resistens er ofte ikke en konsekvens av enkeltmenneskers irrasjonelle valg, men et symptom på strukturelle forhold. Vissheten om at antibiotika finnes som effektiv kur mot bakterieinfeksjoner, gjør at vi kan leve i et samfunn som ikke tar høyde for at disse infeksjonene kan sette oss ut av spill. Antibiotika er en byggestein i systemer som går langt utover individets ansvar, og Chandlers beskrivelse av antibiotika som infrastruktur kan hjelpe oss til å tenke nytt om resistens (6).

Å forstå antibiotika metaforisk som infrastruktur er krevende, fordi det innebærer å legge merke til måtene antibiotikabruk tas for gitt. Kanskje kan antibiotika som infrastruktur sammenlignes med en tsunami. I Oslo tyder geologien på at en flodbølge ikke vil skje, og vi kan bygge infrastruktur som bygninger, kloakksystemer, nødetaer og transport som ikke trenger å tåle en flodbølge. I Japan tilsier derimot geologien at en tsunami kan komme, og der bør infrastrukturen for eksempel innebære avanserte varslingsystemer, bygninger som er konstruert for å ikke rase, beskyttelsesvegger i havet og planer for rask evakuering av innbyggere i utsatte områder. Ettersom vi har global tilgang på effektive antibiotika, kan vi konstruere samfunn som om bakterieinfeksjoner omtrent ikke eksisterer, på samme måte som at vi kan planlegge infrastruktur i Oslo som om en tsunami ikke vil skje. Sykehus kan ha en relativt liten infeksjonsavdeling og gjennomføre behandlinger som kirurgi, cytostatika og transplantasjoner uten høy infeksjonsrisiko. Myndighetene kan godta bakterier i drikkevannet. Mennesker kan bo tett med dårlige hygieniske forhold og ha ubeskyttet sex uten

å være syke. Arbeidsgivere kan forvente at de ansatte ikke får sykefravær pga. bakterieinfeksjoner. Fastleger kan se 50 pasienter daglig, fordi hvis de raskt deler ut en bredspektret antibiotikakur til halvparten blir disse pasientene fornøyde, og mange av dem også friske. Bønder kan sette hundrevis av griser i samme innhegning uten å være redde for spredning av bakterier, og i noen land bruker bønder antibiotika som vekstfremmende kosttilskudd for å produsere større og mer kostbare kjøttstykker.

«Individuell atferdsendring som løsning på antibiotikaresistens er et paradoks, fordi problemet er så lite individuelt»

Antibiotika muliggjør grunnleggende verdier i den moderne verden, nemlig standardisering, modernisering, urbanisering og globalisering (6). Antibiotika har gjort at det stilles unaturlige krav til tempo. Mennesker og dyr blir svært pålitelig arbeidskraft, ettersom vi sjeldnere trenger å være syke og borte fra jobb når vi har antibiotika som *quick fix* (10). Det bidrar til en generell standardisering og effektivisering i samfunnet, og videre til en mer forutsigbar økonomisk vekst. Forutsigbarheten og det høye tempoet bidrar til en modernisering ved at utvikling skjer raskere. Samtidig gjør antibiotika at vi kan konsentrere arbeidskraften og bo i overbefolkede byer selv om sanitærforholdene ikke tåler belastningen, for smitte kureres effektivt. Vi kan også reise kloden rundt uten frykt for å bli smittet av eller for å introdusere nye bakterier til andre samfunn, fordi sykdommene uansett raskt kan behandles.

Hvis antibiotika er infrastruktur, vil vi kanskje ikke merke resistenskrisen før det er for sent. Først når resistens er svært utbredt, vil infrastrukturen rakne. Hva vil skje om

(eller når) antibiotika forsvinner? Infeksjonsavdelingene på sykehus blir overfylte, flere pasienter får infeksjonskomplikasjoner etter kirurgi og flere flyktninger sliter med kroniske bakterieinfeksjoner fra urent drikkevann. Antall sykmeldinger for enkle infeksjoner som urinveisinfeksjon stiger, og produktiviteten synker. Fastlegekøer blir lengre, ungdom får uhelbredelige kjønnsykdommer, kjøttstykkene i butikkene blir mindre og færre, og det blir kanskje en generell økt engstelse for sosial kontakt og smitte, som under koronapandemien.

Utjevning av global ulikhet

Antibiotika kamuflerer fattigdom og dårlige levekår gjennom å kompensere for mye av det som ikke fungerer i samfunnet. Noen er mer avhengige av antibiotika enn andre, særlig flyktninger i fattige kår. Her er antibiotika viktigere for å holde samfunnet i gang, ettersom de strukturelle forholdene er dårligere. For eksempel er det ikke bare litt urent drikkevann av og til, men veldig urent drikkevann hele tiden. Man bor ikke bare ganske tett, men i overfylte telt. Fastleger ser ikke bare 50 pasienter på en dag, men kanskje det dobbelte. Sykehuset har ikke bare en liten infeksjonsavdeling, for det finnes ikke noe tilgjengelig sykehus. Og så videre. Å miste tilgangen på antibiotika, enten ved resistens eller ved strengere regler for bruk, vil gi langt større konsekvenser ved dårlige levekår enn ved gode. Konsekvensene kan for eksempel være en kraftig økning i sykdom og død, nedsatt produktivitet, mer økonomisk elendighet og mindre sosial mobilitet.

Tiltak for å stoppe lidelse hos de fattige må rettes mot de komplekse og bakenforliggende årsakene til lidelsen (12). Global ulikhet og fattigdom er sentrale oppstrømsårsaker til resistens ved at de øker avhengigheten av antibiotika. Forbedrede levekår og velferd vil øke sjansene for å klare seg uten slike legemidler. Det er særlig høye forekomster av resistens i lav- og mellominntektsland (3) og i flyktningleirer (13),

og det er ekstra viktig at strategier for å hindre resistens tilpasses disse kontekstene ved å rettes mot bakenforliggende strukturelle faktorer. Ikke bare for de fattiges og flyktningenes del, men også fordi resistens sprer seg raskt fra å være et lokalt problem til å være et globalt.

Ny samfunnsstruktur

For å lykkes i å begrense antibiotikaresistens trenger vi nye internasjonale strategier som tar høyde for betydningen av strukturelle forhold bak antibiotikabruk. Forståelsen av antibiotika som strukturelt betinget gjør resistensutfordringen større. Det krever langt mer politisk vilje og ressurser for å få endret samfunnets verdier og oppbygning enn for å få gjennomført atferdsrettede kampanjer om håndvask. Slike strukturelle tiltak kan være å senke forventninger til produksjonstempo, forbedre globale sanitærforhold, bekjempe fattigdom samt innføre strengere internasjonale reguleringer for antibiotika i landbruk.

«Hva vil skje om (eller når) antibiotika forsvinner?»

Utfordringen er likevel ikke umulig, og en rekke forskere fremhever tverrfaglig samarbeid mellom medisin og samfunnsvitenskaper som antropologi for å avdekke nye sammenhenger mellom strukturelle forhold, antibiotikabruk og resistens, som videre kan danne grunnlaget for strukturelle tiltak (9, 11, 14). Et mulig første steg for medisinerne i Norge er å ta initiativ til tverrfaglige forskningsprosjekter der man utforsker antibiotikabruk som konsekvens av strukturelle forhold.

Mottatt 25.1.2021, første revisjon innsendt 12.3.2021, godkjent 19.3.2021.

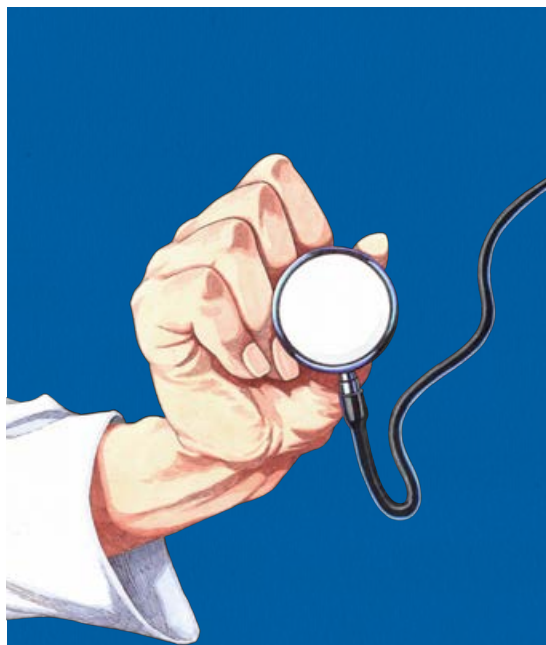
AMANDA HYLLAND SPJELDNÆS

amanda.spjeldnas@medisin.uio.no
er tredjeårs medisinstudent og forskerlinjestudent ved Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 McCarthy M. Resistance to antibiotics: risks, health «catastrophe» to rank with terrorism and climate change. Independent 11.3.2013. Lest 19.3.2021.
- 2 World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Lest 19.3.2021.
- 3 Laxminarayan R, Duse A, Wattal C et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. Lancet Infect Dis 2013; 13: 1057–98.
- 4 Dyar OJ, Huttner B, Schouten J et al. What is antimicrobial stewardship? Clin Microbiol Infect 2017; 23: 793–8.
- 5 Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I et al. The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later. Lancet Infect Dis 2020; 20: e51–60.
- 6 Chandler CIR. Current accounts of antimicrobial resistance: stabilisation, individualisation and antibiotics as infrastructure. Palgrave Commun 2019; 5: 53.
- 7 Hinchliffe S. More than one world, more than one health: re-configuring interspecies health. Soc Sci Med 2015; 129: 28–35.
- 8 Pearson M, Doble A, Glogowski R et al. Antibiotic prescribing and resistance: Views from low- and middle-income prescribing and dispensing professionals. Geneva: World Health Organisation AMR Secretariat, 2018. Lest 19.3.2021.
- 9 Chandler C, Hutchinson E, Hutchison C. Addressing antimicrobial resistance through social theory: An anthropologically oriented report. London: London School of Hygiene & Tropical Medicine, 2016. Lest 19.3.2021.
- 10 Denyer Willis L, Chandler C. Quick fix for care, productivity, hygiene and inequality: reframing the entrenched problem of antibiotic overuse. BMJ Glob Health 2019; 4: e001590.
- 11 Tompson AC, Chandler CIR. Addressing antibiotic use: insights from social science around the world. A report collated with social scientists of the Antimicrobials in Society Hub. London: London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2021. Lest 19.3.2021.
- 12 Farmer P. Pathologies of power: health, human rights, and the new war on the poor. Berkeley, CA: University of California Press, 2003.
- 13 Nellums LB, Thompson H, Holmes A et al. Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2018; 18: 796–811.
- 14 Minssen T, Outtersson K, Rogers Van Katwyk S et al. Social, cultural and economic aspects of antimicrobial resistance. Bull World Health Organ 2020; 98: 823–823A.



Lytt til Tidsskriftets podkast

NY EPISODE HVER UKE

I Stetoskopet snakker vi med norske leger om aktuelle problemstillinger og ny forskning.

Stetoskopet finner du der du laster ned podkast og på tidsskriftet.no/podkast

NYTT OM LEGEMIDLER

Biotilsvarende legemidler kan byttes i apotek

Siden 2001 har apotek kunnet bytte mellom original og generika for syntetiske legemidler. Et enstemmig Storting vedtok nylig å endre § 6-6 i apotekloven slik at bytte i apotek også blir mulig for biotilsvarende legemidler (godkjente versjoner av biologisk legemiddel). Lovendringen trer i kraft 1. juli i år.

Medisinbytte i apotek sparer pasientene og folketrygden for om lag to milliarder kroner hvert år – samtidig som pasienten får like god behandling. Bytte er nødvendig for å oppnå konkurranse mellom behandlingsmessig likeverdige legemidler. Konkurranse fører til prisreduksjoner som reduserer den økonomiske belastningen av kostbare biologiske legemidler på helsevesenet.

Bruken av biotilsvarende legemidler i Norge har økt siden EU/EØS-regelverket i 2006 åpnet for at biotilsvarende legemidler kunne få markedsføringstillatelse. Dette gjelder særlig for legemidler som helseforetakene refunderer (H-reseptlegemidler), samt legemidler gitt til pasienter på sykehus. Det er derfor lang erfaring med at bytte mellom originale biologiske og biotilsvarende legemidler er trygt⁽¹⁾.

Legemiddelverket er i gang med å vurdere om noen utvalgte biologiske legemidler og deres biotilsvarende egner seg for bytte i apotek. I første omgang gjelder det legemidler som brukes i forbindelse med assistert befruktning, beinskjørhet og diabetes⁽²⁾.

Legemiddelverket vurderer om det er trygt å sette legemidlene på byttelisten når man tar hensyn til sykdom/pasientgruppe, ulikheter i administrasjonsutstyr og problemer knyttet til forskjeller i opptak av legemidlet. Forslagene sendes på høring i løpet av høsten.

Fire nye legemidler på blå resept

Melatonin AGB er innvilget forhåndsgodkjent refusjon for behandling av insomni ved ADHD hos barn, hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig. Refusjon ytes kun til pasienter med kronisk og alvorlig insomni som har:

- 1) nedsatt funksjon på dagtid, som økt søvnighet, humørsvingninger, svekket kognitiv eller sosial fungering, økt ulykkesrisiko, fysisk ubehag, økt bekymring rundt søvnen, og i tillegg
- 2) minst tre dårlige netter per uke, eller døgnrytme som ikke lar seg normalisere

Melatonin AGB er melatonin i tablettform med umiddelbar frisetting og er tilgjengelig i styrkene 1, 2, 3, 4 og 5 mg.

Forxiga (dapagliflozin) er innvilget forhåndsgodkjent refusjon til behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med ekkokardiografi (EF) mindre eller lik 40 % bestemt ved ekkokardiografi, angiografi, myokardscintigrafi, computertomografi (CT) eller magnettomografi (MR).

Dapagliflozin er den første SGLT2 (Natrium-glukose-kotransporter-2)-hemmeren godkjent for behandling av kronisk hjertesvikt, og skal gis som tillegg til pasientens grunnbehandling for hjertesvikt.

Aectura (høydose indakaterol og mometason) som vedlikeholdsbehandling ved astma hos voksne og ungdom ≥ 12 år som ikke er tilstrekkelig kontrollert med inhalerte kortikosteroider og inhalerte korttidsvirkende β_2 -agonister er innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Trixeo Aerosphere (budesonid, glykopyrronium, formoterol) til vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) som ikke er adekvat behandlet med en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende beta-2-agonist, eller med en kombinasjon av en langtidsvirkende beta-2-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist.



Legemiddelverket ønsker alle en god sommer!

Voltarol (diklofenak) tabletter og kapsler blir reseptpliktig

Legemiddelverket har fattet vedtak om at reseptfrie diklofenak tabletter blir reseptpliktig. Siste salgsdato er 31.10.21.

Bakgrunnen for vedtaket er en studie fra 2018 som viser at også lave doser og kortvarig bruk er knyttet til økt risiko for alvorlige hjerte- og karhendelser⁽²⁾.

Risikoen for denne typen alvorlige bivirkninger ser ut til å være høyere ved bruk av diklofenak sammenliknet med andre reseptfrie smertestillende legemidler som paracetamol, ibuprofen og naproxen. Produkter med diklofenak til bruk på huden vil fortsatt selges reseptfritt, fordi lite opptas i kroppen ved påføring på huden.

Følgende markedsførte produkter blir reseptpliktige fra 31.10.21:

Voltarol 12,5 og 25 mg tabletter og kapsler.

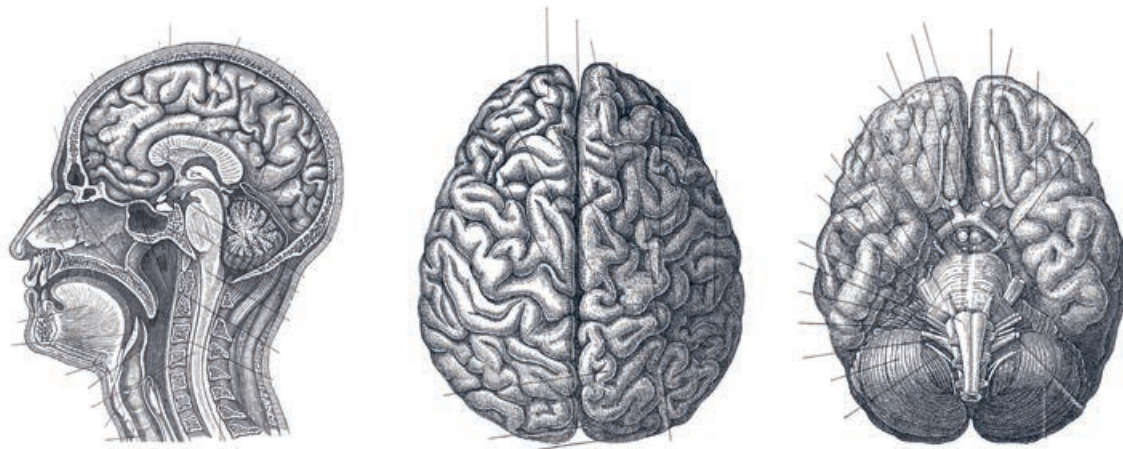
Råd til leger:

Leger bør råde pasienter til å bruke paracetamol som førstevalg ved behov for reseptfrie smertestillende legemidler. Ved fornyelse av resepter på diklofenak bør legen vurdere risiko ved videre bruk, og eventuell overgang til et annet smertestillende legemiddel med lavere risikoprofil.

Referanser:

1. Kurki, P., van Aerts, L., Wolff-Holz, E., Giezen, T., Skibeli, V., Weise, M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective 2. Schmidt, M., Sørensen, H. T., Pedersen, L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ* 2018 Sep 4; 362:k3426. doi: 10.1136/bmj.k3426.

Slik ble psykiatri mer biologisk orientert



Illustrasjon: L Feddes / iStock

Fra 1845 til 1950 ble britisk psykiatri i økende grad opptatt av biologiske årsaksforklaringer, mens sosiale forhold hos pasienten ble fortrent. Det viser en ny medisinskhistorisk studie.

I en studie publisert i tidsskriftet *History of Psychiatry* ble inntakstregistrene ved psykiatriske asyl i England og Wales i tidsrommet 1845–1950 undersøkt (1). Disse registrene ble i sin tid innført som følge av ny lovgivning – The Lunacy Act – fra 1845. Registrene inneholder opplysninger som tidspunkt for innleggelse, sosiodemografiske forhold, diagnose, fenomenologiske data, status ved utskrivelse og kliniske observasjoner, men ga også mulighet til fritekst om psykososiale forhold, slik som fattigdom, religion, sorg og barnedød, og om mer spesielle forhold som «ulykkelig hjemmesituasjon, kone kysser med annen mann».

I det undersøkte tidsrommet forsvant gradvis sosiale forhold og forklaringer fra registrene. Med ny, reformert psykiatrilov i 1890, og som følge av et ønske om å gjøre rapporteringen mer «objektiv», ble muligheten for fritekst erstattet av et kodesett for etiologi. En ny lov i 1913, sterkt farget av

eugenikken som fikk stor innflytelse i de fleste vestlige land, gjorde at registrene ble ytterligere dreid mot biologiske og genetiske årsaksforhold. Sosiale forhold forsvant gradvis fra psykiatrisk registrering og tenkning. Dette skyldtes ikke bare skiftende vitenskapelige tenkemåter i psykiatrien, for endringene må også ses i lys av administrative og samfunnsmessige endringer. Endringene fikk følger for hvordan britiske sykehus ble organisert og hvilke opplysninger som ble registrert.

– De første psykiatrerne på starten av 1800-tallet praktiserte såkalt «moralsk behandling» og var opptatt av sosiale forhold hos pasienten, sier Erik Falkum, som er professor emeritus i psykiatri ved Universitetet i Oslo.

– Men behandlingen sviktet, trolig fordi asyloppasientenes psykoser var mer kompliserte enn psykiatrerne hadde forestilt seg.

Falkum mener dette er noe av grunnen til at man mot slutten av 1800-tallet rettet blikket mot biologi og genetikk. De somatiske behandlingsmetodene som ble prøvd ut i første halvdel av 1900-tallet var stort sett uten positiv effekt, med unntak av elektroshokkbehandling, sier han. Psykofarmaka kom på markedet først på 1950-tallet.

– Den lange perioden med terapeutisk

hjelpeløshet og senere bredt anlagt forskning har vist at årsakene til psykiske lidelser er mangfoldige og komplekse. Fortsatt er årsakene for en stor del ukjente. Da blir det feil å ekskludere biologi fra letingen, sier Falkum, men fremhever likevel at sosiale kontekstfaktorer har vært underfokusert, både historisk og i dagens psykiatri.

– Selv om den biopsykososiale modellen er utgangspunktet for de fleste moderne lærebøker i psykiatri, har tenkningen fortsatt en nevrobiologisk slagside. Modellen er like mye et honnørord som en reell forståelsesramme. Det er en stor og viktig utfordring å fremme en god balanse mellom de tre dimensjonene i modellen, men det innebærer ikke nødvendigvis at psykiatrien må bli mindre medisinsk, sier Falkum.

KETIL SLAGSTAD TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Handerer F, Kinderman P, Timmermann C et al. How did mental health become so biomedical? The progressive erosion of social determinants in historical psychiatric admission registers. *Hist Psychiatry* 2021; 32: 37–51.

En vaksine som beskytter mot alle influensaformer?



Illustrasjon: scyther5/iStock

Med antistoffer mot en virusdel som er stabilt lik i de ulike sesongvariantene av influensa, er man på vei mot en universell influensavaksine.

Dagens vaksineteknologi mot sesonginfluenza er basert på utvikling av antistoffer mot hoderegionen av hemagglutinin, som er den delen av viruset som sørger for kontakt og invasjon av celler. Denne regionen har høy mutasjonsfrekvens, mens stammeregionen av hemagglutinin er mer stabil.

I en ny studie er en universell vaksine testet i aper (1). Vaksinen førte til utvikling av nøytraliserende antistoffer som blokkerte binding mellom hemagglutinins stammeregion hos viruset og målcellen. Antistoffer mot et bredt spekter av influensastammer ble påvist, og strukturelle analyser av

antistoffene viste interaksjon med hemagglutinins stammeregion.

– Det er alltid vanskelig å vurdere om resultater fra dyrestudier har relevans for mennesker, sier Gunnveig Grødeland, seniorforsker ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Universitetet i Oslo.

– Grunnen er at antistoffene mot stammeregionen som er observert i mennesker, hittil har vært basert på bestemte genvarianter av tungkjeder i immunoglobulin G (IgG). Disse genvariantene finnes ikke i mus og ildere. Denne studien har derfor hatt som mål å undersøke om vaksinestrategien fungerer i aper og å påvise hvilke genvarianter som de induserte antistoffene er basert på, sier Grødeland.

– Heller ikke aper har de genvariantene man finner i antistoffer mot stammeregionen i mennesker, men denne studien viser likevel at vaksinerings med stammeregionen

presentert på nanopartikler kan danne gode og bredt reaktive antistoffer i aper. Med andre ord, det er flere veier til Rom, også når det gjelder dannelse av antistoffer som har potensial for bred beskyttelse mot influensa. Strategien er lovende og vaksinen er nå i tidlig stadium av klinisk utprøving i mennesker, forteller Grødeland.

RUTH HALSNE TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Darricarrère N, Qiu Y, Kanekiyo M et al. Broad neutralization of H1 and H3 viruses by adjuvanted influenza HA stem vaccines in nonhuman primates. *Sci Transl Med* 2021; 13: 5449.

Hvordan best bevare en lever under transplantasjon

Maskinperfusjon istedenfor statisk oppbevaringsløsning reduserte gallegangsskader med over 60 % i en studie.

Pasienter med langtkommen leversvikt skal vurderes for levertransplantasjon. I tiden mellom uttak og innsettelse lagres leveren i en statisk oppbevaringsløsning. Etter transplantasjonen kan fraværet av normal blodsirkulasjon initialt føre til reperfusjonssyndrom med blodtrykksfall og senere iskemisk skade av gallegangene. I en europeisk randomisert multisenterstudie ble en ny metode for å øke overlevelsen av en transplantert lever undersøkt (1).

78 pasienter ble randomisert til levertransplantasjon med standard metode for lagring av lever. Hos de øvrige 78 pasientene sørget en maskin for perfusjon av oksygenert blod under lagringen. Iskemiske gallegangsskader oppsto hos 14 pasienter ved standard metode, mot fem ved maskinperfusjon, dvs. en reduksjon på over 60 % ($p = 0,03$). Reperfusjonssyndrom oppsto hos henholdsvis 27 % og 12 %. Det kumulative antallet terapeutiske intervensjoner de første seks månedene var nesten fire ganger høyere i gruppen som ble levertransplantert med standard metode.

– Dette er en meget interessant og banebrytende studie, sier Pål Dag Line, som er avdelingsleder og professor ved Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo universitetssykehus.

– Studien er den første til å dokumentere nytten av maskinperfusjon på harde endepunkter. Effekten av maskinperfusjon er særlig viktig ved bruk av marginale levertransplantater, sier Line.

TORBjørn ØYGARD SKODVIN TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation – A randomized trial. *N Engl J Med* 2021; 384: 1391–401.

Fødselsdepresjon er vanligere hos kvinner med multippel sklerose



Fra venstre: Nils Erik Gilhus, Karine Eid, Øivind Torkildsen, Stig Wergeland og Marte-Helene Bjørk, alle medforfattere av artikkelen i *Neurology*. Foto: Tale Bjerknes

Også kvinner som fikk en MS-diagnose flere år etter fødselen, hadde økt risiko for fødselsdepresjon.

Angst og depresjon er vanlig ved multippel sklerose (MS), men det er få studier om den psykiske helsen før og etter fødsel til kvinner med denne sykdommen.

I en norsk studie som nylig ble publisert i tidsskriftet *Neurology*, hadde nesten 115 000 kvinner svart på spørsmål om angst og depresjon under graviditet i Den norske mor, far og barn-undersøkelsen (MoBa-undersøkelsen) (1). Kvinner med en MS-diagnose før graviditet hadde dobbel så høy risiko for depresjon i tredje trimester (justert oddsratio 2,0; 95 % KI 1,2–3,1). Risikofaktorer var negative sosioøkonomiske faktorer, psykiatrisk sykdomshistorie og tidligere fysisk og/eller seksuelt misbruk. Kvinner diagnostisert med MS-sykdom i postpartumperioden hadde spesielt høy risiko for postpartumdepresjon. Kvinner med første MS-symptom innen fem år etter graviditet hadde økt risiko for både depresjon og angst under graviditet.

– Data fra MoBa-undersøkelsen koplet med norske registerdata gir oss et unikt studiedesign i internasjonal sammenheng, sier Karine Eid, som er stipendiat og studiens førsteforfatter. Så vidt vi vet, er vi de første som har funnet økt risiko for svangerskapsdepresjon både hos kvinner som har multippel sklerose og hos kvinner som utvikler sykdommen senere, sier hun. De siste tiårene har det kommet effektiv behandling mot multippel sklerose, noe som har ført til at flere kvinner med denne sykdommen velger å få barn. Derfor er det viktig med oppdatert kunnskap om svangerskapsperioden.

Den økte risikoen for svangerskaps-

depresjon hos kvinner som får multippel sklerose senere, kan være relatert til prodromalperioden, dvs. en periode der sykdomsprosesser har begynt, men ikke gitt de klassiske symptomene. Andre studier har også vist økt risiko for depresjon og angst, særlig de siste fem årene før MS-sykdommen viser seg, noe denne studien bekrefter. Studien er den første som også viser økt risiko for fødselsdepresjon.

Studien er den første i et nyetablert samarbeid mellom Bergen Epilepsy Research Group (BERG) og Bergen MS-Forskningsgruppe. Bergen Epilepsy Research Group er en aktiv forskningsgruppe ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus, og Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen, og ledes av overlege og førsteamanuensis Marte-Helene Bjørk. Gruppen gjennomfører avanserte analyser av sammenkoblede registerdata og problemstillinger som gjelder gravide med epilepsi.

Bergen MS-Forskningsgruppe består av Nevro-SysMed, Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose, Norsk MS-register og biobank. Forskningsaktiviteten omfatter studier innen klinisk nevrologi, immunologi, epidemiologi, helseøkonomi, proteomikk og laboratorieforskning med dyremodeller. Gruppen er en del av Forskningscenter for klinisk behandling 2019–2027 og finansieres av Norges forskningsråd.

SOFIE PAUS TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- Eid K, Torkildsen ØF, Aarseth J et al. Perinatal Depression and Anxiety in Women with Multiple Sclerosis: A Population-Based Cohort Study. *Neurology* 2021; 96: 10.1212/WNL.0000000000012062.

CHRISTIAN MAGNUS THAULOW

cmt85@hotmail.com

Klinisk institutt II
Universitetet i BergenBarne- og ungdomsavdelingen
Haukeland universitetssjukehus

PAUL CHRISTOFFER LINDEMANN

Klinisk institutt II
Universitetet i BergenMikrobiologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

CLAUS KLINGENBERG

Pediatrik forskningsgruppe
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitetBarne- og ungdomsavdelingen
Universitetssykehuset Nord-Norge

Antibiotikaresistens ved urinveisinfeksjoner hos barn i Norge

BAKGRUNN

Urinveisinfeksjon er vanlig hos barn. Formålet med denne studien var å beskrive nasjonale resistensdata fra urinisolat hos barn for å veilede antibiotikabruk.

METODE

Vi har gjort en observasjonsstudie basert på dyrknings-svar med resistensbestemmelse i urin fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM). Alle urinisolat fra barn og ungdom (0–17 år) i perioden 2013–17 ble inkludert og sammenlignet med urinisolat fra voksne. For cefaleksinsresistens har vi brukt data fra to norske sykehus i perioden 2015–19.

RESULTATER

Av 13 211 inkluderte urinisolat i NORM-registeret, var 589 (4,5 %) fra barn. Vektet mot antall innsamlingsdager utgjorde *Escherichia coli* 85,2 % av isolatene fra barn. For *E. coli* var det høyere andel trimetoprimresistens i urinprøver fra barn (27,0 %) sammenlignet med voksne (22,9 %), $p = 0,02$. For ciprofloksacin fant vi en lavere resistensrate i *E. coli*-urinprøver fra barn (5,7 %) sammenlignet med voksne (8,7 %), $p = 0,03$. For øvrige utvalgte antibiotika fant vi følgende resistensrater i *E. coli* fra barn: nitrofurantoin (0,5 %), mecillinam (4,0 %), cefaleksin (4,3 %), amoksisillin-klavulansyre (7,2 %) og trimetoprim-sulfametoksazol (24,1 %).

FORTOLKNING

Pivmecillinam, cefaleksin og amoksisillin-klavulansyre er aktuelle valg ved empirisk behandling av øvre urinveisinfeksjon. Nitrofurantoin og pivmecillinam er aktuelle ved nedre urinveisinfeksjon. Trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol bør kun brukes etter resistensbestemmelse.

HOVEDFUNN

Escherichia coli ble påvist i 85 % av urinisolat fra barn i Norge.

Vi fant en signifikant høyere andel trimetoprimresistens og en signifikant lavere andel ciprofloksacinresistens i *E. coli*-urinprøver fra barn sammenlignet med voksne.

For *E. coli* i urinprøver hos barn med urinveisinfeksjon var det lav forekomst av resistens mot nitrofurantoin (0,5 %), mecillinam (4,0 %), cefaleksin (4,3 %) og amoksisicillin-klavulansyre (7,2 %).

Urinveisinfeksjon forekommer hyppig hos barn. Omtrent 2 % av alle gutter og 8 % av jenter vil ha gjennomgått en urinveisinfeksjon før de fyller åtte år (1). Innen barnemedisinen er det tradisjon for å skille mellom øvre (febril) og nedre (afebril) urinveisinfeksjon (1–3). Forekomsten er høyest for spedbarn, og blant disse er det hovedsakelig den øvre typen som blir rapportert (1, 3, 4). I en metaanalyse fant man at forekomsten av øvre urinveisinfeksjon blant febrile barn < 2 år var 7 % (4). Hos større barn er forekomsten av øvre og nedre urinveisinfeksjon relativt lik (1). De fleste barna kan behandles med antibiotika peroralt, men riktig valg av antibiotika er viktig for å hindre alvorlig forløp (3). Samtidig bør man unngå unødvendig bruk av bredspektrede antibiotika for å dempe utviklingen av antibiotikaresistens (5).

Det rapporteres at *Escherichia coli* forårsaker minst 70 % av urinveisinfeksjoner hos barn (1, 3). Globalt er det bekymring knyttet til høye resistensrater mot en rekke antibiotika i *E. coli*-urinisolat fra barn (6–8). I Norge har det over de siste 10–20 årene vært en langsom, men gradvis økning i resistensrater hos *E. coli* i urin (9).

Både Helsedirektoratet og Norsk barnelegeforening gir anbefalinger for behandling av urinveisinfeksjon hos barn i Norge (2, 10), men disse er delvis basert på mikrobiologisk resistensdata sammenslått for alle aldersgrupper (9). Rapporter fra andre land viser tydelige forskjeller i resistensmønster i *E. coli*-isolat fra barn sammenlignet med isolat fra voksne (11–13). En studie viste at tilgang på egne resistensdata for *E. coli* i urin fra barn hadde po-

tensial til å bedre behandlingskvaliteten ved urinveisinfeksjon (13).

Vi ønsket å styrke evidensgrunnlaget for antibiotikavalg ved urinveisinfeksjon hos barn i Norge gjennom å bruke nasjonale data til å beskrive forekomst av bakterier og resistensmønster fra urinisolat.

Materiale og metode

Datainnsamling og bakterieisolat

Dette er en nasjonal observasjonsstudie basert på innsamlede registerdata fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) i perioden 2013–17. Registeret samler inn resistensdata fra bakterieisolat ved alle kliniske mikrobiologiske laboratorier i Norge (9). Kravet for å inkludere en urinprøve er at bakteriefunnet foreligger i signifikant mengde fra en pasient med symptomer på

urinveisinfeksjon. Ved blærepunksjon anses $\geq 10^2$ kolonidannende enheter (CFU)/mL som signifikant mengde, mens det kreves $\geq 10^3$ CFU/mL fra midtstrømsprøve eller engangskateter. Ved blandingsflora kreves $\geq 10^4$ CFU/mL, mens det fra poseprøve eller permanent kateter kreves $\geq 10^5$ CFU/mL. Kun ett isolat per pasient i løpet av innsamlingsperioden er inkludert. Resistensdata tolkes i henhold til kliniske brytningspunkt fastsatt av den europeiske komiteén for resistensbestemmelse av bakterier (EUCAST), ut fra verdier for minste hemmende konsentrasjon (MIC) eller sone-diameter (14). Hver bakterie har fastsatte grenser for brytningspunkt for ulike antibiotika for å bedømme om bakterien er følsom (S), følsom ved økt eksponering (I) eller resistent (R). Med I menes at høyere enn standard dosering må til for at bakterien skal være følsom.

Fra hele Norge og i alle aldersgrupper inkluderte vi alle urinprøver som oppfylte NORM-kriteriene, både fra primær- og spesialisthelse-

Tabell 1 Demografisk oversikt over bakterieisolat fra urinprøver hos barn til og med 17 år og voksne samlet inn periodevis fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) i perioden 2013–17. Spp.= species (flere ikke-spesifiserte arter innenfor en slekt)

	Barn 0–17 år (rårate/100 000 innbyggere ¹)	Voksne ≥ 18 år (rårate/100 000 innbyggere)
Totalt antall isolat²	589 (49)	12 622 (311)
Aldersgrupper		
< 1 år	94 (158)	–
1–5 år	139 (45)	–
6–17 år	356 (43)	–
Bakterie		
<i>Escherichia coli</i>	403 (34)	6 105 (150)
<i>Klebsiella spp.</i>	101 (8)	4 751 (117)
<i>K. pneumoniae</i>	74 (6)	2 811 (69)
<i>K. oxytoca</i>	14 (1)	1 227 (30)
Andre <i>Klebsiella spp.</i>	13 (1)	713 (18)
<i>Enterococcus spp.</i>	59 (5)	1 201 (30)
<i>E. faecalis</i>	59 (5)	1 117 (27)
<i>E. faecium</i>	0 (0)	82 (2)
Andre <i>Enterococcus spp.</i>	0 (0)	2 (0)
<i>Proteus spp.</i>	22 (2)	411 (10)
<i>Enterobacter spp.</i>	4 (0)	154 (4)

1 Antall innbyggere i de spesifikke aldersgruppene i 2017, basert på data fra Statistisk sentralbyrå

2 Ulikt antall dager der man har samlet inn data til NORM i perioden 2013–17: *E. coli* 14 dager (2013–17), *Klebsiella spp.* 105 dager (2013–17), *Enterococcus spp.* 21 dager (2015), *Proteus spp.* 21 dager (2017), *Enterobacter spp.* 21 dager (2016)

tjenesten, i definerte perioder i 2013–2017 (tabell 1). Til sammen inkluderte vi 13 211 urinprøver som representerte hver sin pasient. Data fra urinprøver hos barn (0–17 år) ble trukket ut fra NORM-databasen og inkluderte følgende: pasientens fødselsmåned, prøvetakingsdato og antibiotikafølsomhet med MIC-verdier/sonediameter. Vi delte barna inn i tre aldersgrupper: spedbarn (< 1 år, t.o.m. måneden de fylte ett år); førskolebarn (1–5 år, fra første måned etter at de fylte ett år t.o.m. måneden de fylte seks år); skolebarn (6–17 år, fra måneden etter at de fylte seks år t.o.m. måneden de fylte 18 år). Urinprøver fra voksne ble separert fra de årsspesifikke NORM-rapportene ved å subtrahere barneisolatene fra det totale antallet isolat som ble presentert i rapporten. Dette ble gjort for hver enkelt kombinasjon av bakterie og antibiotika, slik at alle barneisolat ble eliminert.

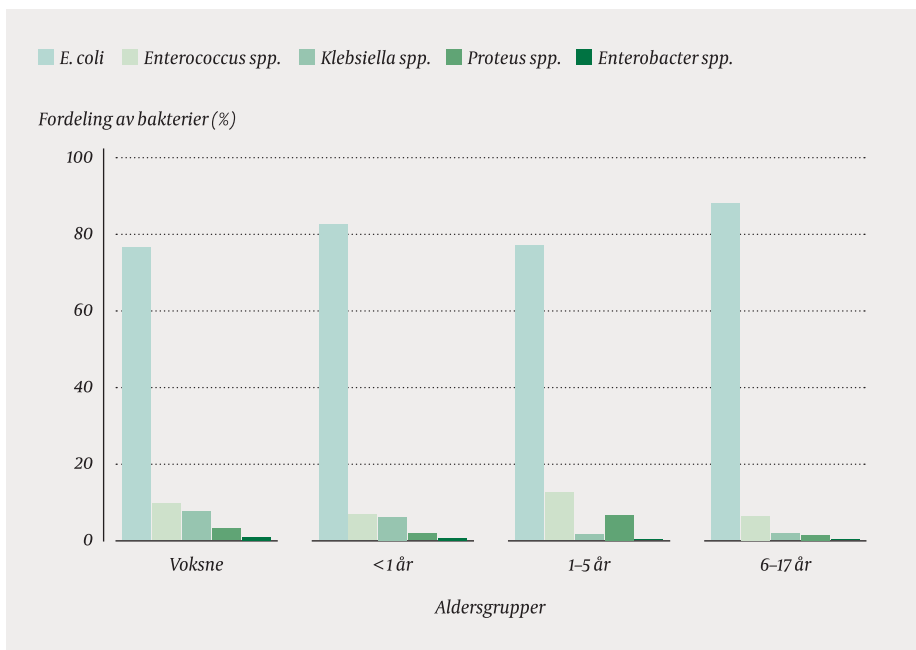
Cefaleksinresistens rapporteres ikke til NORM-registeret, men cefaleksin er anbefalt som et alternativt antibiotikum ved øvre urinveisinfeksjon hos barn (2). Fra 2015 er det imidlertid ved Haukeland universitetssykehus og Universitetssykehuset Nord-Norge rutinemessig blitt testet for cefaleksinresistens i *E. coli*-urinisolat fra barn. Vi valgte derfor å inkludere resistensdata for cefaleksin i perioden 2015–19 for prøver tatt av barn 0–15 år (fra fødsel t.o.m. 15 år) analysert ved de to sykehusene. Kun ett isolat per barn ble inkludert.

Databearbeiding og statistikk

Vi brukte brytningspunkt definert av den europeiske komiteen for resistensbestemmelse av bakterier samsvarende med året for NORM-analysene til å todele kategoriseringen av antibiotikafølsomhet som S og I (følsomme isolat) eller R (resistente isolat).

Demografisk data ble presentert som antall og som rårate per 100 000 innbyggere basert på populasjonsdata fra Statistisk sentralbyrå (15). Råratene ble regnet ut for voksne og for barn differensiert i ulike aldersgrupper. Innbyggertallet baserte seg på totalt antall innbyggere for de respektive aldersgruppene i 2017. Antall datainnsamlingsdager for de ulike bakteriene varierte. For å estimere den relative fordelingen av de ulike bakteriene vektet vi derfor med antall innsamlingsdager for hver enkelt mikrobe.

Resistensdata ble presentert som prosenter med korresponderende 95 % konfidensintervall (95 % KI) basert på prosentenes standardavvik. Alle isolat fra barn ble analysert for følsomhet mot klinisk relevante antibiotika.



Figur 1 Estimert distribusjon mellom ulike mikrober i urin basert på periodevis innsamling fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) i perioden 2013–17. Spp.= species (flere ikke-spesifiserte arter innenfor en slekt).

Bakterier som inkluderte ≥ 50 isolat ble sammenlignet med voksne som andel resistente isolat. Resistensraten for *Enterococcus faecalis* ble kalkulert separat, mens vi for *Klebsiella species (spp.)* inkluderte alle artene i sammenligningen.

Vi brukte khikvadrattest for sammenligning av prosentandeler og Fishers eksakte test ved forventet frekvens ≤ 5 . Stata SE versjon 16.1 ble brukt for analyser. En p-verdi $< 0,05$ ble ansett som signifikant.

Etikk

Datainnsamlingen ble gjort i tråd med Resistensregisterforskriften, og studien var godkjent av personvernombudet ved Haukeland universitetssykehus (ID 1075).

Resultater

Vi inkluderte til sammen 589 urinisolat fra barn. Disse utgjorde 4,5 % av alle isolat rapportert til NORM-registeret i 2013–17. Satt opp mot bakgrunnspopulasjonen fant vi omtrent tre ganger så mange isolat fra spedbarn som fra eldre barn, og sammenlignet med voksne fant vi mer *E. coli* og mindre *Klebsiella spp.* hos barn (tabell 1). Vi fant følgende fordeling av bakteriearter blant barn: *E. coli* 85,2 % (95 % KI 84,0–86,3), *Enterococcus spp.* 8,3 % (7,4–9,3),

Proteus spp. 3,1 % (2,6–3,7), *Klebsiella spp.* 2,8 % (2,3–3,4) og *Enterobacter spp.* 0,6 % (95 % KI 0,3–0,9). Figur 1 viser fordeling etter alder.

Tabell 2 viser resistensrater i isolat fra barn sammenlignet med isolat fra voksne. Blant de 16 *E. coli*-urinisolatene fra barn som var resistente mot mecillinam, var tolv (75,0 %) også resistente mot amokisillin-klavulansyre. Av 22 *Proteus spp.* som ble samlet inn fra barn, var alle følsomme for gentamicin og amokisillin-klavulansyre, mens ett isolat var resistant mot mecillinam. Av fire *Enterobacter spp.* som ble samlet inn fra barn, var alle følsomme for gentamicin, cefotaksim og trimetoprim-sulfametoksazol, mens tre (75,0 %) var resistente mot amokisillin-klavulansyre.

Diskusjon

Vi har beskrevet nasjonal epidemiologi og resistensrater ved urinveisinfeksjon hos barn i Norge og brukt tilsvarende data fra voksne som referanse. *E. coli* var den dominerende mikroben i urinprøver fra barn, med lave resistensrater (< 10 %) for nitrofurantoin, mecillinam, cefaleksin og amokisillin-klavulansyre.

Den høyere andelen urinisolat fra spedbarn sammenlignet med eldre barn gjenspeiler en høyere forekomst av øvre urinveisinfeksjon i

Tabell 2 Resistensrater i urinisolat hos barn til og med 17 år sammenlignet med voksne basert på data fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) i perioden 2013–17.

Bakterie	Alder 0–17 år		Alder ≥ 18 år		Differanse, %
	Antall	Prosent (95 % KI)	Antall	Prosent (95 % KI)	
<i>Escherichia coli</i>	403	–	6 105	–	–
Ampicillin	142	35,2 (30,6–40,1)	2 139	35,0 (33,8–36,2)	0,2
Mecillinam	16	4,0 (2,3–6,4)	351	5,7 (5,2–6,4)	1,7
Amoksisillin-klavulansyre	29	7,2 (4,9–10,2)	441	7,2 (6,6–7,9)	0,0
Meropenem	0	0,0 (0,0–0,9)	0	0,0 (0,0–0,1)	0,0
Gentamicin	11	2,7 (1,4–4,8)	241	3,9 (3,5–4,5)	1,2
Ciprofloksacin	23	5,7 (3,7–8,4)	533	8,7 (8,0–9,5)	3,0 ¹
Nitrofurantoin	2	0,5 (0,1–1,8)	81	1,3 (1,1–1,6)	0,8
Trimetoprim	109	27,0 (22,8–31,7)	1 396	22,9 (21,8–23,9)	4,1 ¹
Trimetoprim-sulfametoksazol	97	24,1 (20,0–28,5)	1 264	20,7 (19,7–21,7)	3,4
Betalaktamaser med utvidet spektrum (positiv = resistent) ²	8	2,0 (0,9–3,9)	190	3,1 (2,7–3,6)	1,1
Cefaleksin (N = 2 064) ³	88	4,3 (3,4–5,2)	–	–	–
<i>Klebsiella spp.</i>	101	–	4 751	–	–
Mecillinam	5	5,0 (1,6–11,2)	479	10,1 (9,2–11,0)	5,1
Amoksisillin-klavulansyre	12	11,9 (6,3–19,8)	344	7,2 (6,5–8,0)	4,7
Meropenem	0	0,0 (0,0–3,6)	2	0,0 (0,0–0,2)	0,0
Gentamicin	2	2,0 (0,2–7,0)	89	1,9 (1,5–2,3)	0,1
Ciprofloksacin	2	2,0 (0,2–7,0)	256	5,4 (4,8–6,1)	3,4
Trimetoprim-sulfametoksazol	14	13,9 (7,8–22,2)	592	12,5 (11,5–13,4)	1,4
Betalaktamaser med utvidet spektrum (positiv = resistent)	4	4,0 (1,1–9,8)	142	3,0 (2,5–3,5)	1,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	59	–	1 117	–	–
Ampicillin	0	0,0 (0,0–6,1)	0	0,0 (0,0–0,3)	0,0
Gentamicin (høygradig resistens)	5	8,5 (2,8–18,7)	160	14,3 (12,3–16,5)	5,8
Vankomycin (screening)	0	0,0 (0,0–6,1)	0	0,0 (0,0–0,3)	0,0

¹ P-verdi < 0,05. For ciprofloksacin: 0,03. For trimetoprim: 0,02. Khikvadrattest ble brukt

² Bakterier som produserer betalaktamaser med utvidet spektrum, vil oftest være resistente også mot tredjegenasjons kefalosporiner som cefotaksim.

³ Basert på 2 064 urinisolat fra barn til og med 15 års alder ved Universitetssykehuset Nord-Norge og Haukeland universitetssjukehus i perioden 2015–19.

denne aldersgruppen (1). Dominansen av *E. coli* i urinisolat fra barn er godt kjent (1, 3), men det rapporteres internasjonalt også om høyere forekomst av andre bakterier (16). Høyere andel *Enterococcus spp.* og *Proteus spp.* blant førskolebarna er i liket med i vår studie også observert i USA (8).

Bruken av ciprofloksacin hos barn i Norge er svært lav (17, 18), mens overforbruk blant voksne nylig har blitt problematisert (19). Lavere resistensrater for ciprofloksacin i *E. coli*

fra barn sammenlignet med voksne er også observert internasjonalt (11–13) og har sannsynligvis sammenheng med lavere forbruk hos barn (9).

Både for trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol fant vi høyere resistens i *E. coli* hos barn sammenlignet med voksne, noe man også har sett i en amerikansk studie (13). I Helsedirektoratets retningslinjer for antibiotikabruk er trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol blant de empiriske førsteval-

gene for barn ved henholdsvis nedre og øvre urinveisinfeksjon (10). Forbrukerstatistikk fra Reseptregisteret har vist at trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol i de senere år har blitt hyppig brukt blant barn ≤ 5 år (17). Vi kan anta at en vesentlig andel av forskrivningene representerte behandling av urinveisinfeksjon. Vi kan også anta at en vesentlig andel var forskrevet empirisk på bakgrunn av retningslinjene. Generelt anbefales imidlertid ikke antibiotika empirisk mot urinveisinfek-

sjon hvis *E. coli*-resistensraten overskrider 20 % (6).

Våre data støtter gjeldende anbefalinger om at pivmecillinam og amoksisillin-klavulansyre bør være blant førstevalgene ved empirisk behandling av øvre urinveisinfeksjon hos barn (2, 10). Vi fant at pivmecillinam hadde lavest resistensrate av disse både blant *E. coli* og *Klebsiella spp.*. Samtidig er *E. faecalis* følsom for amoksisillin-klavulansyre, mens den har iboende resistens mot pivmecillinam. Selv om god klinisk evidens mangler for bruk av pivmecillinam ved øvre urinveisinfeksjon, gir tilgjengelig litteratur, lave resistensrater, gunstig økologisk profil og god klinisk erfaring etter vår mening et godt nok fundament for å anbefale dette i Norge (20–22). Pivmecillinam er ikke tilgjengelig som mikstur. Tabletten kan knuses og blandes med f.eks. syltetøy, men knuste tabletter smaker ikke godt. Amoksisillin-klavulansyre fikk markedsføringstilatelse som mikstur i Norge i 2019 og er veldokumentert som behandling ved øvre urinveisinfeksjon hos barn (23). Det er likevel bekymring knyttet til høye resistensrater i flere land (6, 7). Økende bruk vil kunne gi økende resistensutvikling også i Norge (24).

Ved Haukeland universitetssykehus og Universitetssykehuset Nord-Norge fant vi lave resistensrater for cefaleksin i *E. coli*-urinisolat fra barn. Dette er ikke nasjonale data, men de gir likevel en god pekepinn på det sannsynlige resistensnivået nasjonalt. Cefaleksin er tilgjengelig som mikstur og er i andre høyinntektsland anbefalt som førstevalg ved øvre urinveisinfeksjon hos barn (25, 26). En stor observasjonsstudie viste god klinisk effekt ved urinveisinfeksjon hos barn (27). Man skal

imidt være oppmerksom på mulig seleksjon av betalaktamaser med utvidet spektrum ved overdreven bruk (28). Totalt vurderer vi at cefaleksin bør vurderes likestilt med amoksisillin-klavulansyre i empiriske retningslinjer for øvre urinveisinfeksjon, også for å unngå overdreven bruk av amoksisillin-klavulansyre.

Nitrofurantoin skal ikke brukes ved øvre urinveisinfeksjon pga. dårlig vevspermeabilitet, men ved en nedre infeksjon er dette et godt førstevalg. I en norsk oversiktsartikkel fra 2009 ble det etterspurt godkjenning av nitrofurantoin i dråpeform (22), men den er fortsatt kun tilgjengelig som vannopløselig tablett med vond smak.

Intravenøs antibiotika med gentamicin og ampicillin anbefales til klinisk medtatte pasienter, og liberalt til barn yngre enn 3–6 måneder (2). Resistensraten for gentamicin var < 3 % for alle de inkluderte bakteriene unntatt enterokokker. Dette bekrefter at gentamicin og ampicillin er et potent empirisk regime for norske barn.

En styrke med denne studien er at vi har brukt nasjonale data fra et høykvalitetsregister som har gitt oss grunnlag for å vurdere resistensnivået hos barn opp mot nåværende retningslinjer for valg av antibiotika ved urinveisinfeksjon hos barn i Norge.

Mangel på kliniske opplysninger er en begrensning med studien. Randomiserte kontrollerte kliniske studier der man ser på effekten av aktuelle perorale antibiotika for behandling av øvre urinveisinfeksjon, ville vært nyttig. Ulike registreringsperioder gjorde at vi måtte estimere fordelingen mellom mikrobene, men vi anser dette som tilstrekkelig presist i denne studien. En del urinveis-

infeksjoner har sannsynligvis blitt behandlet uten at dyrkningsprøve fra urin forelå. Våre data representerer derfor antagelig ikke alle kliniske urinveisinfeksjoner i registreringsperiodene.

En del av urinprøvene i NORM-registeret er sannsynligvis poseprøver. Dette øker risikoen for forurensning, men registerets strenge kriterier for inkludering gjør at isolatene i vårt materiale høyst sannsynlig er uropatogene. Resistensdata for cefaleksin foreligger kun fra to sykehus, men data på cefaleksin og *E. coli* i urinprøver vil bli inkludert i fremtidige NORM-rapporter.

Konklusjon

Vår beskrivelse av resistensdata fra norske urinisolat hos barn gir styrket kunnskapsgrunnlag for anbefalinger for empirisk behandling av urinveisinfeksjon hos barn i Norge. Ved peroral behandling av øvre urinveisinfeksjon bør pivmecillinam og amoksisillin-klavulansyre fortsatt være blant førstevalgene, men man må vurdere om cefaleksin bør inkluderes som et likestilt førstevalg. Pivmecillinam og nitrofurantoin bør være førstevalg ved nedre urinveisinfeksjon. Trimetoprim-sulfametoksazol og trimetoprim bør helst kun brukes etter resistensbestemmelse.

Takk til Ellen Blakstad, Kvalitets- og forskningsavdelingen, Helse Nord, for uttrekk av data fra Universitetssykehuset Nord-Norge rundt *E. coli* og følsomhet for cefaleksin.

Artikkelen er fagfelleverurdert.

Mottatt 3.11.2020, første revisjon innsendt 13.2.2021, godkjent 25.3.2021.

CHRISTIAN MAGNUS THAULOW

er spesialist i barnesykdommer, barnelege og forsker på antibiotikabruk hos barn.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt ph.d.-stipend fra Universitetet i Bergen.

PAUL CHRISTOFFER LINDEMANN

er spesialist i medisinsk mikrobiologi og seksjons-overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CLAUS KLINGENBERG

er spesialist i barnesykdommer, seksjonsoverlege og professor.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han sitter i rådgivende styre for Nordic Neonatal Meeting, som mottar støtte fra Chiesi.

LITTERATUR

- Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet* 2020; 395: 1659–68.
- Norsk barnelegeforening. Akuttveileder i pediatri. Lest 1.11.2020.
- Kaufman J, Temple-Smith M, Sancil L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open* 2019; 3: e000487.
- Shaikh N, Morone NE, Bost JE et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 302–8.
- Vernaz N, Huttner B, Muscivico D et al. Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant *Escherichia coli* using population-based data from a large hospital and its surrounding community. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 928–35.
- Bryce A, Costelloe C, Wootton M et al. Comparison of risk factors for, and prevalence of, antibiotic resistance in contaminating and pathogenic urinary *Escherichia coli* in children in primary care: prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 1359–67.
- Bryce A, Hay AD, Lane IF et al. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract

- infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i939.
- 8 Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL et al. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol* 2013; 190: 222–7.
 - 9 Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. Lest 15.10.2020.
 - 10 NORM/NORM-VET 2013–2019. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Årlige rapporter. Lest 20.10.2020.
 - 11 Adam HJ, Baxter MR, Davidson RJ et al. Comparison of pathogens and their antimicrobial resistance patterns in paediatric, adult and elderly patients in Canadian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (suppl 1): i31–7.
 - 12 Bielicki JA, Lundin R, Sharland M. Antibiotic resistance prevalence in routine bloodstream isolates from children's hospitals varies substantially from adult surveillance data in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 734–41.
 - 13 Boggan JC, Navar-Boggan AM, Jhaveri R. Pediatric-specific antimicrobial susceptibility data and empiric antibiotic selection. *Pediatrics* 2012; 130: e615–22.
 - 14 European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Clinical breakpoints – breakpoints and guidance. Lest 30.9.2020.
 - 15 Statistisk sentralbyrå. 07459: Population, by sex and one-year age groups (M) 1986–2021. Lest 1.6.2020.
 - 16 Frumkin K. Bacteriology of urinary tract infections in emergency patients aged 0–36 months. *J Emerg Med* 2015; 48: 405–15.
 - 17 Størdal K, Mårild K, Blix HS. Bruk av antibiotika hos barn i perioden 2005–16. *Tidsskr Nor Legeforen* 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.17.0272.
 - 18 Thaulow CM, Berild D, Eriksen BH et al. Potential for more rational use of antibiotics in hospitalized children in a country with low resistance: Data from eight point prevalence surveys. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 384–9.
 - 19 Andreassen V, Waagsbø B, Blix HS. Bruk av ciprofloksacin ved et lokalsykehus. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0146.
 - 20 Dewar S, Reed LC, Koerner RJ. Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 303–8.
 - 21 Jansåker F, Frimodt-Møller N, Benfield TL et al. Mecillinam for the treatment of acute pyelonephritis and bacteremia caused by *Enterobacteriaceae*: a literature review. *Infect Drug Resist* 2018; 11: 761–71.
 - 22 Klingenberg C, Småbrekke L, Døllner H et al. Peroral antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon hos barn. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 1342–4.
 - 23 Montini G, Toffolo A, Zucchetto P et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007; 335: 386.
 - 24 Leflon-Guibout V, Ternat G, Heym B et al. Exposure to co-amoxiclav as a risk factor for co-amoxiclav-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 367–71.
 - 25 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing. Lest 22.10.2020.
 - 26 The Royal's Children Hospital Melbourne. Guideline for treatment of urinary tract infections. Lest 19.10.2020.
 - 27 Beus JM, Cowden CL, Metjian TA et al. Cephalexin for outpatient urinary tract infections in children. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2 (suppl 1): 1572.
 - 28 Cheng CH, Tsai MH, Huang YC et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics* 2008; 122: 1212–7.



Skal du sende inn et manuskript til Tidsskriftet?

DET GLEDER VI OSS TIL Å MOTTA

Ved omtale av pasienter eller ved bruk av bilder av pasienter må du bruke Tidsskriftets samtykkeskjema. Skjemaet finner du på tidsskriftet.no under forfatterveiledning.

 Tidsskriftet

TORGEIR BRUUN WYLLER

t.b.wyller@medisin.uio.no
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo
Geriatrisk avdeling
Oslo universitetssykehus

BÅRD REIAKVAM KITTANG

Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen
Medisinsk avdeling
Haraldsplass Diakonale Sykehus
Enhet for sykehjemsmedisin
Bergen kommune

ANETTE HYLEN RANHOFF

Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen
Medisinsk avdeling
Diakonhjemmet sykehus

PERNILLE HARG

Statens legemiddelverk

MARIUS MYRSTAD

Medisinsk avdeling
Bærum sykehus

Dødsfall i sykehjem etter covid-19-vaksine

BAKGRUNN

I perioden 27.12.2020–15.2.2021 ble om lag 29 400 av Norges ca. 35 000 sykehjemspasienter vaksinert med mRNA-vaksinen BNT162b2. I samme tidsrom mottok Statens legemiddelverk 100 meldinger om mistenkte fatale bivirkninger av vaksinen. En ekspertgruppe har gransket meldingene og vurdert grad av årsakssammenheng mellom vaksinerings og dødsfallene.

MATERIALE OG METODE

Ekspertgruppen arbeidet i to par som gransket 50 anonymiserte meldinger hver. Hvert medlem gransket først meldingene alene og klassifiserte sammenhengen som usannsynlig, mulig, sannsynlig, sikker eller ikke-klassifiserbar. Deretter drøftet hvert ekspertpar seg frem til konsensus. Alle de fire ekspertene vurderte et tilfeldig utvalg på 20 meldinger. Graden av enighet ble vurdert med vektet kappa og McNemars symmetritest.

RESULTATER

Pasientenes gjennomsnittsalder var 87,7 år (spredning 61–103 år). Blant 100 meldte dødsfall ble en sammenheng med vaksinen vurdert som sannsynlig i 10 tilfeller, som mulig i 26 og som usannsynlig i 59 tilfeller. Fem var ikke-klassifiserbare. Vektet kappa var henholdsvis 0,40 og 0,38 i de to ekspertparene.

FORTOLKNING

De fleste sykehjemspasienter har kort forventet gjenstående levetid, men vaksineringsen kan i noen få tilfeller ha bidratt til å akselerere en pågående dødsprosess. Sykehjemspasienter bør fortsatt prioriteres for vaksine, men hos de mest skrøpelige bør nytte versus risiko avveies grundig.

HOVEDFUNN

For flertallet av sykehjemspasienter var det ingen åpenbar sammenheng mellom vaksinasjon og død.

Noen få pasienter med høy grad av skrøpeligheit fikk vaksinebivirkninger som sannsynligvis akselererte en allerede pågående dødsprosess.

Vaksinasjon mot covid-19 startet i Norge 27.12.2020. Det ble besluttet å starte med sykehjemspasienter, siden de har høyest risiko for dødelig utfall av covid-19 (1, 2). Skrøpelige eldre og personer med mange kroniske sykdommer var imidlertid dårlig representert i vaksineforsøkene, så det er liten kunnskap om sikkerhet og effekt i denne gruppen (3, 4). I studien som danner grunnlaget for godkjenning av Pfizer/BioNTech-vaksinen BNT162b2 (Comirnaty), var deltakernes medianalder 52 år, med spredning 16–91 år (5). 4,4 % var 75 år eller mer, og bare 10 av totalt 36 621 deltakere var over 85 år. 46,2 % ble angitt å ha minst én komorbid tilstand som forverrer prognosen ved covid-19 (hjertesykdom, lungesykdom, overvekt, diabetes, leversykdom eller hiv), men bare 0,1 % hadde demens, 0,5 % hjertesvikt og 1,0 % cerebrovaskulær sykdom (6). Informasjon om skrøpeligheit ble ikke gitt.

Det er rundt 35 000 sykehjemspasienter i Norge, og om lag 45 av dem dør daglig (7). I perioden 27.12.2020–15.2.2021 fikk ca. 29 400 sykehjemspasienter den første vaksinedosen mot covid-19, alle med mRNA-vaksinen BNT162b2 fra Pfizer og BioNTech (Folkehelseinstituttet, personlig meddelelse). Den første meldingen om et mulig vaksinerelatert dødsfall ble sendt til Legemiddelverket 4.1.2021, og frem til 15. februar var 100 slike meldinger innsendt gjennom det spontane rapporteringssystemet for legemiddelbivirkninger. Per 12.5.2021 var antallet slike meldinger kommet opp i 142.

Det relativt høye antallet meldte dødsfall vakte oppmerksomhet både i Norge og internasjonalt (8). Fra et klinisk perspektiv virker det plausibelt at ellers milde vaksinebivirkninger potensielt kan fremskynde dødstidspunktet hos særlig sårbare pasienter og pasienter som allerede før vaksinerings var i livets sluttfase. Men siden dødeligheten i denne gruppen uansett er svært høy, kan et fatalt

forløp i løpet av dagene etter vaksinerings også være tilfeldig. Det er viktig å vurdere om det er en årsakssammenheng mellom vaksinasjon og død, siden dette kan bidra til å veilede den videre vaksinasjonsstrategien.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet bad en ekspertgruppe (TBW, BRK, AHR og MM) om å foreta en vurdering av de første 100 rapportene om potensielt dødelige bivirkninger av Comirnaty og ta standpunkt til om det var en sannsynlig årsakssammenheng mellom vaksinasjon og død i hvert tilfelle.

Materiale og metode

Arbeidet ble lagt opp etter en forhåndsdefinert, nettpublisert plan (9). Ekspertgruppen bestod av fire overleger som er spesialister i indremedisin. Tre av dem er i tillegg spesialister i geriatri og én er spesialist i infeksjonssykdommer. Alle fire har, i tillegg til klinisk erfaring fra utredning og behandling av skrøpelige eldre pasienter, også bakgrunn som forskere. Gruppen mottok anonymiserte bivirkningsrapporter og arbeidet i to par. Hvert par vurderte 50 av de 100 dødsfallene. Gruppen var blindet for Folkehelseinstituttets initiale vurdering av eventuelle årsakssammenhenger, men fikk disse tilsendt etter at den hadde fullført sin egen klassifikasjon.

Med mål om å gi ekspertgruppen et bedre grunnlag for sine vurderinger sendte Legemiddelverket en forespørsel om tilleggsopplysninger til alle melderne. For hver av de avdøde pasientene spurte vi om pasienten var på korttids- eller langtids plass, fullstendig diagnoseliste, faste legemidler, høyde og vekt, om pasienten på vaksinasjonstidspunktet var permanent sengeliggende, sengeliggende mer enn halve dagen eller oppgående det meste av dagen, om pasienten på vaksinasjonstidspunktet for det meste spiste selv eller måtte mates og om pasienten stort sett var i ernæringsmessig balanse eller gikk ned i vekt, om melderne på vaksinasjonstidspunktet forventet at pasienten skulle dø innen en måned, og om melderne mente at det sannsynligvis forelå en årsakssammenheng mellom vaksinasjonen og dødsfallet.

Basert på teksten i de innsendte bivirkningsmeldingene og tilleggsopplysningene, strukturerte vi tilgjengelig informasjon for å danne oss et bilde av pasientens kliniske forløp før og etter vaksinerings. En sentral målsetting var å vurdere hvorvidt hver enkelt pasient på vaksinetidspunktet var i et ned-

adgående forløp som fortsatte i noenlunde samme takt inntil pasienten døde, eller om det oppstod et tydelig akselerert forløp i tilknytning til vaksinerings. Vi la særlig vekt på forventet gjenværende levetid på vaksinasjonstidspunktet, nye symptomer som oppstod etter vaksinasjonen samt varighet fra vaksinasjon til nye symptomer og til død. I tillegg klassifiserte vi pasientene ved hjelp av klinisk skrøpeligheitsskala (Clinical Frailty Scale, CFS), en internasjonalt mye brukt skalering for skrøpeligheit, som også er oversatt til norsk (10). Skalaen går fra 1 (veldig sprek) til 9 (terminalt syk).

Hver av ekspertene klassifiserte, uavhengig av hverandre, forholdet mellom vaksinasjon og død i en av fem gjensidig ekskluderende kategorier: usannsynlig, mulig, sannsynlig, sikker og ikke-klassifiserbar, i henhold til Verdens helseorganisasjons klassifikasjonssystem for legemiddelbivirkninger (11). Deretter møttes hvert par for en gjennomgang av sine klassifikasjoner. I de tilfellene der den individuelle klassifikasjonen var ulik, drøftet parene seg frem til en konsensusvurdering.

De initiale vurderingene ble sammenliknet innen hvert par basert på vektet kappa. Dette er et statistisk mål for samsvar mellom to vurderinger, og varierer mellom 0,0 (ikke større samsvar enn hva som kan forventes ut fra tilfeldigheter alene) og 1,0 (komplett samsvar). En kappaverdi på 0–0,20 regnes konvensjonelt som dårlig, 0,21–0,40 som rimelig, 0,41–0,60 som moderat, 0,61–0,80 som god og 0,81–1,0 som svært god (12). Lineært økende vekter for grad av uoverensstemmelse ble brukt for å legge større vekt til de tilfellene der de to ekspertene hadde vurdert helt ulikt. McNemars symmetritest ble anvendt for å vurdere hvorvidt den ene ekspertens i et par systematisk tenderte til å vurdere årsakssammenhengene som mer sikre enn den andre (12). Samsvaret i CFS-skår innen hvert par ble vurdert på tilsvarende måte.

For å avdekke eventuelle systematiske forskjeller i evalueringene mellom de to parene ble et tilfeldig utvalg på 20 rapporter (ti fra hver av parenes opprinnelige portefølje) evaluert av begge parene, og grad av enighet ble vurdert med de samme metodene som beskrevet for vurderingene innen hvert par.

Resultater

Alle bivirkningsrapportene kom fra helsepersonell. Rapportene var innsendt i fritekst og

varierte betydelig i detaljnivå. Mange inneholdt sparsomt med informasjon. 57 av melderne svarte på henvendelsen om tilleggsinformasjon.

Bakgrunnsdata for de 100 meldte tilfellene fremgår av tabell 1. Av de 79 pasientene der det var mulig å estimere en CFS-skår, ble tre vurdert til å ha en skår på 6, 28 en skår på 7, 41 en skår på 8 og sju en skår på 9. I tilfeller der det forelå ulike vurderinger av CFS-skåren, ble laveste verdi valgt.

I ti av tilfellene ble en årsakssammenheng mellom vaksine og dødsfall vurdert som sannsynlig, i 26 tilfeller som mulig og i 59 tilfeller som usannsynlig. Ingen ble ansett som sikre. Ekspertgruppen anså fem av tilfellene som ikke-klassifiserbare. Tabell 1 viser deskriptive data for de tre førstnevnte gruppene.

I tabell 2 sammenliknes vurderingene av grad av årsakssammenheng innen de to ekspertparene. Vektet kappa for vurderingene av årsakssammenheng mellom vaksine og død var 0,40 for det ene paret og 0,38 for det andre. For det ene ekspertparet var det en statistisk grensesignifikant skjevhet i vurderingene ($p = 0,05$, McNemars test), det vil si at den ene ekspertten tenderte til å vurdere årsakssammenhengene som mer sannsynlige enn den andre. For det andre paret var det ingen signifikant skjevhet ($p = 0,28$).

For estimert CFS-skår var kappavertiene hhv. 0,55 og 0,67, men her var det likevel asymmetri innad i begge parene ($p = 0,02$ og $p = 0,09$, McNemars test), altså at den ene ekspertten tenderte til å vurdere grad av skrøpeligheit som mer uttalt enn den andre.

I tabell 3 sammenliknes de to ekspertparenes konklusjoner for de 20 tilfellene som ble vurdert av begge par. Vektet kappa for denne sammenlikningen var 0,70 og $p = 0,85$ (McNemars test).

Folkehelseinstituttet hadde initialt kategorisert sammenheng mellom vaksine og dødsfall som mulig i 83 av tilfellene, som usannsynlig i 14 og som ikke-klassifiserbar i tre tilfeller. Av de 14 tilfellene som Folkehelseinstituttet klassifiserte som usannsynlige, kom ekspertgruppen til samme konklusjon hos 12, mens to ble klassifisert som mulige.

Diskusjon

Av de 100 meldte dødsfallene klassifiserte ekspertgruppen 10 (10 %) som mest sannsynlig relatert til vaksinen, og anså for 26 (26 %) at det kunne være en mulig sammenheng. Det

Tabell 1 Deskriptive data for materialet samlet ($N = 100$) og etter sannsynlighetsgrad av årsakssammenheng mellom vaksine og dødsfall, vurdert av ekspertgruppen (ikke-klassifiserbare utelatt, $n = 95$). CFS = klinisk skrøpeligheitsskala (Clinical Frailty Scale). Gjennomsnitt (spredning) dersom annet ikke er angitt.

Variabel	Hele materialet ($n = 100$)	Sannsynlig ($n = 10$)	Mulig ($n = 26$)	Usannsynlig ($n = 59$)
Alder (år)	87,7 (61–103)	83,9 (61–96)	89,5 (75–103)	87,5 (73–97)
Kjønn, menn, antall (%)	38 (38)	5 (50)	11 (42)	21 (36)
Vaksinedose nr. 2, antall (%)	14 (14)	1 (10)	5 (19)	6 (10)
Tid fra vaksine til symptom (døgn) ¹	3,7 (0–19)	1,4 (0–4)	2,5 (0–7)	4,7 (0–19)
Tid fra vaksine til død (døgn) ²	7,7 (0–21)	3,1 (1–6)	8,3 (1–21)	8,2 (0–21)
CFS-skår ³	7,8 (6–9)	7,7 (7–8,5)	7,6 (7–8,5)	7,9 (6–9)

¹ Data manglet for hhv. $n = 2$, $n = 3$ og $n = 16$ i gruppene sannsynlig, mulig og usannsynlig årsakssammenheng.

² Data manglet for hhv. $n = 1$ og $n = 5$ i gruppene sannsynlig og usannsynlig årsakssammenheng.

³ I de tilfellene der to eksperter har vurdert CFS-skår ulikt, ble gjennomsnittsskåren benyttet. I 21 av 100 tilfeller lot skåren seg ikke estimere på grunn av for sparsom informasjon. Dette gjaldt $n = 1$, $n = 8$ og $n = 7$ i gruppene sannsynlig, mulig og usannsynlig årsakssammenheng.

må understrekes at disse anslagene er svært usikre, noe som illustreres av moderate kappavertier for samsvar mellom de initiale vurderingene. Spontanrapporteringssystemet for legemiddelbivirkninger er primært hypotesegenererende og vanskelig å bruke som grunnlag for vurdering av kausalitet. Meldingene inneholdt i mange tilfeller for lite klinisk informasjon til at det var mulig å danne seg et inntrykk av pasientens kliniske forløp og

dermed en eventuell årsakssammenheng mellom vaksiner og død. Nær halvparten av melderne sendte ikke inn tilleggsinformasjon. Særlig manglet opplysninger om hvilken livsfase pasientene befant seg i, og om de allerede før vaksinasjonen hadde raskt eller langsomt sviktende helse og allmenntilstand. Samtlige pasienter var i en kompleks klinisk situasjon preget av høy alder, skrøpeligheit og mange kroniske sykdommer, slik at mange

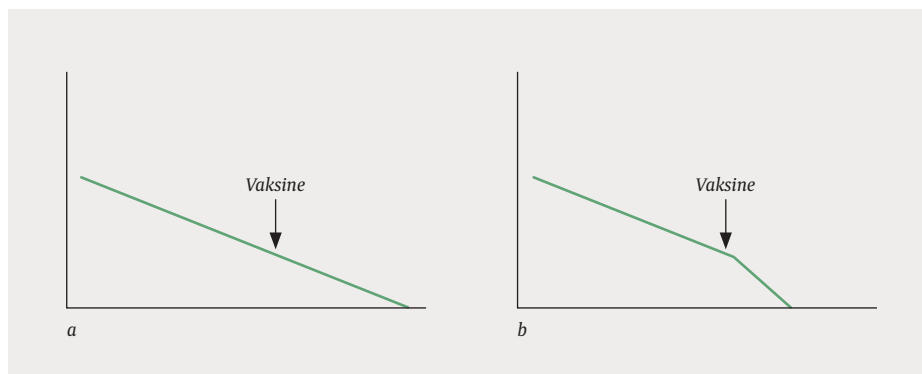
Tabell 2 De to ekspertparenes vurderinger før konsensusdrøfting

	Ekspertpar 1, $n = 49$. Ekspert B			Ekspertpar 2, $n = 46$. Ekspert B			
	Sannsynlig	Mulig	Usannsynlig	Sannsynlig	Mulig	Usannsynlig	
Ekspert A	Sannsynlig	2	7	0	1	6	4
	Mulig	2	8	5	0	3	2
	Usannsynlig	1	6	18	1	2	27

Ikke-klassifiserbare tilfeller er utelatt

Tabell 3 Meldinger vurdert av begge ekspertpar, $n = 20$

	Ekspertpar 1			
	Sannsynlig	Mulig	Usannsynlig	
Ekspertpar 2	Sannsynlig	3	1	0
	Mulig	1	4	2
	Usannsynlig	0	1	8



Figur 1 Teoretisk sammenheng mellom dødsprosess og vaksinerings tidspunkt, sterkt skjematisk. X-aksen illustrerer tiden og Y-aksen illustrerer gjenstående levetid. a) Vaksinerings tidspunktet fremskynder ikke døden. b) Vaksinerings tidspunktet fremskynder døden.

faktorer kan ha bidratt til dødsfallene. Det er derfor i praksis umulig å fastslå med sikkerhet hvor stor rolle vaksinerings tidspunktet spilte i dødsprosessen.

Siden dødeligheten i sykehjem er svært høy, er det forventet at noen pasienter ved rene tilfeldigheter vil dø kort tid etter at de er vaksinerte. Det kan ikke utelukkes at noen av de dødsfallene som ble klassifisert som sannsynlige, i virkeligheten skyldes slike tilfeldige sammentreff. Vi finner det likevel rimelig å anta at vaksinebivirkninger hos svært skrøpelige pasienter kan starte en kaskade av nye komplikasjoner som i verste fall ender med å fremskynde dødstidspunktet.

Kategoriene sannsynlig og usannsynlig ble brukt i de tilfellene der ekspertgruppen mente det var en klar sannsynlighetsovervekt den ene eller den andre veien, og kategorien mulig der det like gjerne kunne tenkes at det var en årsakssammenheng mellom vaksinerings tidspunktet og døden som at det ikke var noen sammenheng. Tilfellene klassifisert som mulig er derfor i mange tilfeller svært usikre, og noen av dem kunne kanskje også vært plassert i kategorien ikke-klassifiserbare. Gruppen vurderte langt flere tilfeller som enten sannsynlig eller usannsynlig enn hva Folkehelseinstituttet

hadde gjort i sin initiale vurdering. Det skyldes sannsynligvis både tilgang på mer informasjon og kunnskap om typiske kliniske forløp hos skrøpelige eldre.

Bivirkningsmeldingene ble innsendt i løpet av ca. 50 døgn, en tidsperiode der man kan anta at det døde 2 000–2 500 sykehjemspasienter i Norge (7). Enten man antar at 10 eller 36 av disse dødsfallene var fremskyndet av vaksinen, er andelen uansett lav. I samme periode ble nær 30 000 sykehjemspasienter vaksinert, som betyr at det høyst sannsynlig må ha vært langt flere enn 100 dødsfall i sykehjem i nær tidsmessig relasjon til vaksinerings tidspunktet. Våre funn kan derfor ikke brukes til å estimere insidensen av vaksinerelaterte dødsfall.

Det er viktig å understreke at de aller fleste langtidspasienter i sykehjem har kort forventet gjenstående levetid. De er definitivt i livets siste fase. Dette understrekes ved at ekspertgruppen skåret 48 av 79 klassifiserbare pasienter i CFS-kategori 8 eller 9, noe som tilsier en forventet levetid på mindre enn seks måneder. Dette har to viktige implikasjoner. Den første er at ekspertgruppens oppgave i praksis var å identifisere en eventuell akselerasjon av et allerede raskt nedadgående forløp, noe som

er skjematisk skissert i figur 1. En slik vurdering krever nyansert og detaljert klinisk informasjon, som i mange tilfeller ikke var tilgjengelig. Derfor er anslagene usikre. Den andre implikasjonen er at også i de tilfellene der årsakssammenheng ble klassifisert som sannsynlig, kan døden ha inntruffet bare litt tidligere (dager, uker eller få måneder) enn den ellers ville ha gjort. Dette er et viktig moment i vurderingen. Også i disse tilfellene var vaksinerings tidspunktet med overveiende sannsynlighet kun en medvirkende årsak til dødsfallet. Pasientens skrøpeligheit, komorbiditet og alder var også nødvendige ledd i årsakskjeden.

Våre funn bør ikke tolkes dithen at pasienter med CFS-skår på 8 generelt sett ikke skal vaksineres. Tvert imot kan skrøpelige pasienter potensielt ha et stort utbytte av vaksinerings tidspunktet, både fordi de har høy dødelighet av covid-19 (13), høy risiko for langtidseffekter på funksjon og livskvalitet (14) samt stor glede av mindre inngripende besøksrestriksjoner i sykehjem.

Skrøpeligheitsvurderinger kan derimot brukes til å identifisere pasienter som er særlig sårbare for bivirkninger av medikamenter og sannsynligvis også vaksinebivirkninger. Det er rimelig å anta at risikoen for fatale konsekvenser av vaksinebivirkninger kan reduseres gjennom forebyggende tiltak som god hydrering, legemiddelgjennomgang og optimalisert behandling av komorbide tilstander. I tillegg er det sannsynligvis viktig med klinisk årvåkenhet overfor akutt funksjonssvikt, for eksempel på grunn av interkurrent infeksjon, omkring planlagt vaksinasjonstidspunkt, slik at vaksinasjonen eventuelt utsettes. For dem med mest reduserte fysiologiske reserver må fordeler og ulemper ved vaksinasjon vurderes grundig. Dette er etter vår mening adekvat omtalt i den nåværende versjonen av Folkehelseinstituttets veileder om koronavirusvaksiner (15).

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 6.5.2021, første revisjon innsendt 13.5.2021, godkjent 14.5.2021.

TORGEIR BRUUN WYLLER

er spesialist i indremedisin og i geriatri, professor og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BÅRD REIAKVAM KITTANG

er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer, professor og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANETTE HYLEN RANHOFF

er spesialist i indremedisin og i geriatri, professor og seksjonsoverlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PERNILLE HARG

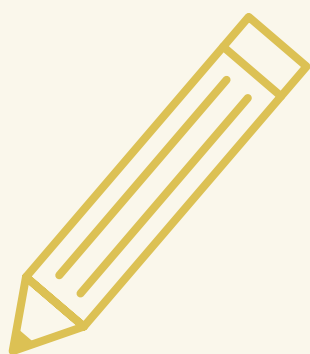
er cand.pharm. og seniorrådgiver.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIUS MYRSTAD

er ph.d., spesialist i indremedisin og i geriatri og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar (ikke-vaksinerelatert) fra Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, MSD og Pfizer.

LITTERATUR

- 1 Kittang BR, Hofacker SV, Solheim SP et al. Utbrudd av covid-19 ved tre sykehjem i Bergen. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0405.
- 2 McMichael TM, Currie DW, Clark S et al. Epidemiology of Covid-19 in a long-term care facility in King County, Washington. N Engl J Med 2020; 382: 2005–11.
- 3 Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. Age Ageing 2021; 50: 279–83.
- 4 Incalzi RA, Trevisan C, Del Signore S et al. Are vaccines against COVID-19 tailored to the most vulnerable people? Vaccine 2021; 39: 2325–7.
- 5 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020; 383: 2603–15.
- 6 European Medicines Agency. Assessment report. Comirnaty COVID-19 mRNA vaccine. 19.2.2021. Lest 27.4.2021.
- 7 Haugstveit FV, Otnes B. Fire av fem eldre som dør, mottar omsorgstjenester i kommunen. Statistisk sentralbyrå 24.6.2020. Lest 31.3.2021.
- 8 Torjesen I. Covid-19: Norway investigates 23 deaths in frail elderly patients after vaccination. BMJ 2021; 372: n149.
- 9 Wyller TB, Kittang BR, Ranhoff AH et al. Potentially fatal side effects of COVID-19 vaccination in Norwegian nursing home residents. Protocol for a review of the first 100 cases. Lest 4.5.2021.
- 10 Rockwood K, Song X, MacKnight C et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005; 173: 489–95.
- 11 The WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Lest 22.4.2021.
- 12 Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. BMJ 1992; 304: 1491–4.
- 13 Geriatric Medicine Research Collaborative. Age and frailty are independently associated with increased COVID-19 mortality and increased care needs in survivors: results of an international multi-centre study. Age Ageing 2021; 50: 617–30.
- 14 Walle-Hansen MM, Ranhoff AH, Mellingsæter M et al. Health-related quality of life, functional decline, and long-term mortality in older patients following hospitalisation due to COVID-19. BMC Geriatr 2021; 21: 199.
- 15 Folkehelseinstituttet. Koronavaksine. Lest 17.4.2021.



Vil du publisere i Tidsskriftet?

DET SETTER VI PRIS PÅ

Kontakt oss, så hjelper vi deg med forslag om hvordan du går frem med akkurat dine data eller din idé.

Alle vitenskapelige artikler fagfellevalueres og blir indeksert i PubMed.

Finn mer informasjon og forfatterveiledning på tidsskriftet.no.

 Tidsskriftet

METTE VESTERHUS

mette.namdal.vesterhus@haraldsplass.no
Medisinsk avdeling
Haraldsplass Diakonale Sykehus
Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

KRISTINE WIENCKE

Norsk senter for primær skleroserende cholangitt (NoPSC)
Seksjon for fordøyelsessykdommer
Klinikk for kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

JOHN WILLY HAUKELAND

Gastromedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

SVEIN OSKAR FRIGSTAD

Medisinsk avdeling
Bærum sykehus, Vestre Viken

LARS NORMANN KARLSEN

Medisinsk avdeling
Stavanger universitetssykehus

KRISTIN KAASEN JØRGENSEN

Gastromedisinsk avdeling
Akershus universitetssykehus

TRINE FOLSERAA

Norsk senter for primær skleroserende cholangitt (NoPSC)

Seksjon for fordøyelsessykdommer
Klinikk for kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Diagnostikk og behandling av autoimmun hepatitt

Autoimmun hepatitt er en kronisk leversykdom som ubehandlet kan føre til levercirrhose og leversvikt. Majoriteten av pasientene responderer godt på standard immunsuppressiv behandling, men noen opplever bivirkninger eller manglende behandlingseffekt. Diagnostikk, evaluering av behandlingsrespons og valg av annenlinjebehandling kan være utfordrende. Vi sammenfatter her oppdatert kunnskap om diagnostikk og behandling av pasienter med komplisert autoimmun hepatitt.

Autoimmun hepatitt (AIH) er en kronisk autoimmun leversykdom med ukjent etiologi, som ubehandlet kan progrediere til levercirrhose og leversvikt (1, 2). Flere kvinner enn menn rammes (ca. 3:1). Diagnosen stilles typisk i ten-

årene eller 40–60 års alder, men i økende grad også hos personer over 65 år. Sykdommen er definert som sjelden, med punktprevalens 16,9/100 000 i Norge i 1995 (3). Det rapporteres imidlertid om økende forekomst i flere land (4).

Immunsuppressiv behandling med kortikosteroider har oftest god effekt (5) og er det viktigste medikamentet for å indusere remisjon. Azatioprin, med eller uten kortikosteroider, er det viktigste medikamentet for å opprettholde remisjon. Imidlertid er det utfordringer knyttet til langvarig behandling med disse medikamentene. Grundig oppfølging og individtilpasset behandling i tett samarbeid med fastlegen er viktig, både med tanke på bivirkninger og behandlingseffekt.

Pasienter med autoimmun hepatitt har samlet en økt risiko for levertransplantasjon eller tidlig død. Dette kan dels være knyttet til forsinket behandlingsstart som følge av etablering av diagnose først ved avansert sykdoms stadium (ca. 25 % har cirrhose og/eller dekomponert leversykdom ved diagnostetidspunktet) (4). En annen årsak kan være utilstrekkelige behandlingstiltak hos pasienter som ikke oppnår full remisjon ved standardbehandling.

Vi presenterer her anbefalinger for diagnos-

tikk og behandling ved autoimmun hepatitt. Artikkelen er basert på et ikke-systematisk søk i databasen PubMed, internasjonale anbefalinger og forfatterens kliniske erfaring.

Hvordan stilles diagnosen?

Det kliniske bildet ved autoimmun hepatitt er mangfoldig. Forhøyede transaminaser (aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT)) er ofte det som leder til mistanke og utredning av tilstanden, men inngår ikke i de diagnostiske kriteriene. Forhøyede leverprøver oppdages oftest hos fastlegen. Det er viktig at vedvarende forhøyede leverprøver, uansett nivå, utredes slik at sykdom oppdages. Ved forhøyede transaminaser bør fastlegen kontrollere virusserologi med tanke på virushepatitt, immunoglobuliner og autoantistoffer før henvisning til gastroenterolog. De fleste pasientene har ved diagnostetidspunktet ingen eller kun uspesifikke symptomer (utmattelse (fatigue), nedsatt allmentilstand, øvre høyre magesmerter, kvalme, kløe og/eller leddsmerter) (4, 6, 7). Hos et mindretall (ca. 25 %) manifesterer sykdommen seg som akutt hepatitt med ikterus og kvalme (1).

Leverbiopsi er nødvendig for å stille diagnosen og skal tas før behandling, da behandlingen kan kamuflere histologiske funn og vanskeliggjøre diagnostikken. Typiske histologiske funn ved sykdommen er inflammatorisk aktivitet i portalområdene som sprer seg innover i leverlobuli (interfasehepatitt) og gir økt mengde plasmaceller (1). De histologiske funnene er imidlertid ikke spesifikke for autoimmun hepatitt, og diagnosen baserer seg også på forhøyet serum-immunglobulin G (IgG) og/eller moderat eller høyt titer av visse autoantistoffer (kjerneantistoffer (ANA), glatt muskulatur-antistoffer (SMA)/anti-f-actin, eventuelt anti-LKM (lever-nyre-mikrosom)-1 og anti-SLA (anti-løselige leverantigen)) (1). Anti-SLA kan iblant være det eneste positive autoantistoffet. Dette bør tas dersom de andre autoantistoffene er negative eller inkonklusive. Virale hepatitter skal utelukkes. Kroniske leversykdommer som kan representere differensialdiagnoser og/eller komorbiditet (f.eks. ikke-alkoholisk fettleversykdom, som ses hos ca. ¼, eller annen autoimmun leversykdom) bør identifiseres.

International Autoimmune Hepatitis Study Group har publisert to skåringsverktøy for diagnostikk av autoimmun hepatitt (8, 9). Verktøyene er godt validert og kan være til god hjelp, men diagnosen autoimmun hepatitt baseres i praksis på en samlet klinisk vurdering (10).

En usikker diagnose styrkes hvis behandlingsforsøk med steroider gir klar biokjemisk respons (8). Legemiddelindusert leverskade er en viktig differensialdiagnose som også kan respondere på steroider. Ved samtidig kronisk viral hepatitt er det i praksis vanskelig å si om det også foreligger autoimmun hepatitt. I slike tilfeller bør diagnostikk med tanke på autoimmun hepatitt, inkludert leverbiopsi, repeteres når den virale hepatitten er behandlet og i remisjon.

Standardbehandling

Behandlingsindikasjon

Alle pasienter med aktiv autoimmun hepatitt skal i utgangspunktet behandles for å unngå progresjon til cirrhose, leversvikt, hepatocellulært karsinom og eventuelt behov for levertransplantasjon (1). Også pasienter med cirrhose bør behandles. Å avstå fra behandling i de helt eldre aldersgruppene kan være riktig, særlig ved mild sykdomsaktivitet (ALAT < 3 × øvre referansegrense) uten avansert fi-

Tabell 1 Optimalisering av standardbehandling ved autoimmun hepatitt. Anbefalinger er basert på European Association for the Study of the Liver (1) og Lohse og medarbeidere (12).

Tilfelle	Anbefaling
Ved bivirkninger av azatioprin	Sjekk 6-tioguaninnukleotider/matriksmetalloproteinaser samt genotype av tiopurinmetyltransferase dersom dette ikke er gjort tidligere Ved kvalme: vurder å redusere dosen eller skifte til merkaptopurin (halv dose) Ved pankreatitt eller cytopeni: seponer behandlingen
Ved utilstrekkelig effekt av azatioprin	Sjekk for manglende etterlevelse (lave verdier av 6-tioguaninnukleotider og matriksmetalloproteinaser) Ved lav 6-tioguaninnukleotid/høy matriksmetalloproteinaser: vurder lav dose azatioprin (25–50 mg) i kombinasjon med 100 mg allopurinol
Ved bivirkninger av prednisolon	Trapp ned til lavest mulig vedlikeholdsdose Vurder å skifte behandling til budesonid: 6 mg × 1 er ofte tilstrekkelig som vedlikeholdsdose. Budesonid er kontraindisert ved levercirrhose

Tabell 2 Alternativ behandling ved autoimmun hepatitt når standardbehandling ikke har tilstrekkelig effekt eller ikke tolereres. Anbefalinger er basert på Lohse og medarbeidere (12).

Behandling	Kommentarer
Ved intoleranse eller kontraindikasjoner for azatioprin¹	
Mykofenolatmofetil	Partiell eller komplett respons oppnås hos 39–84 % (19) Doserings: 1–2 g per dag fordelt på to doser Bivirkninger: gastrointestinale, benmargsdepresjon m.m. Det er usikkert om effekten er like god hos ikke-responderere som hos intolerante for azatioprin
Ved ufullstendig respons på standardterapi²	
Takrolimus	Partiell eller komplett respons oppnås hos 29–88 % (20, 21) Doserings: uavklart. En ny konsensusrapport (12) foreslår en standardisert startdose på 0,1 mg/kg to ganger daglig med mål om bunnkonsentrasjon < 8 ng/ml, fulgt av nedtrapping styrt av bunnkonsentrasjon og effekt etter oppnådd remisjon Nyrefunksjonen bør evalueres før og under behandling Bivirkninger: nyresvikt. Vær oppmerksom på interaksjoner
Ciklosporin	Doserings: En ny konsensusrapport (12) foreslår en standardisert startdose på 2 mg/kg to ganger daglig med mål om bunnkonsentrasjon < 120 ng/ml, fulgt av nedtrapping etter oppnådd remisjon Nyrefunksjonen bør evalueres før og under behandling Bivirkninger: nyresvikt
Andre medikamenter med rapportert, men sparsom dokumentasjon av effekt	Inflisimab, metotreksat, sirolimus, everolimus, rituksimab, cyklofosfamid

¹ Optimalisering av behandling eller merkaptopurin kan forsøkes først, se tabell 1. Dersom behandling med mykofenolatmofetil er kontraindisert eller viser ufullstendig effekt, bør man vurdere alternativ annenlinjebehandling som for ufullstendig respons på standardterapi

² Mykofenolatmofetil kan også forsøkes, men synes mindre effektivt for å indusere remisjon hos denne pasientgruppen. Behandlingsalternativ, dosering og effekt bør dokumenteres standardisert for å danne grunnlag for evidensbaserte anbefalinger

brose eller symptomer, da tårsoverlevelsen er høy (67–90 %) og behandling ofte forbundet med bivirkninger (1, 11). Hos yngre pasienter med mild sykdomsaktivitet er behandling oftest indisert. Det kan iblant være aktuelt å avvente behandlingsoppstart ved spontan klinisk, laboratoriemessig og histologisk re-

misjon (hepatittaktivitetsindeks < 4/18) (1). For å oppdage subklinisk sykdomsprogrediering anbefales blodprøver hver 3.–6. måned.

Induksjonsbehandling

Standardbehandling for autoimmun hepatitt er kombinasjonsbehandling med predniso-

lon og azatioprin i tråd med internasjonale retningslinjer (1). Det anbefales å starte med prednisolon i monoterapi med blodprøvekontroll etter to uker. Deretter legges azatioprin til. Denne strategien muliggjør evaluering av behandlingsrespons uten tolkningsforstyrrelser av eventuell azatioprinindusert hepatotoksisitet. Standard induksjonsbehandling er prednisolon 0,5–1 mg/kg (1), i praksis ofte rundt 40 mg, med justering primært knyttet til høy alder, spesielt høy eller lav vekt, sykdomsaktivitet og tidligere bivirkninger.

De aller fleste oppnår tydelig klinisk respons med fall av transaminaser i løpet av få uker med denne behandlingen. IgG-nivået faller noe langsommere. Det er viktig å overvåke og tilpasse behandlingen individuelt avhengig av biokjemisk respons og bivirkninger. Azatioprin startes på 50 mg og trappes opp til 1–2 mg/kg parallelt med at prednisolon trappes ned. Tiopurinmetyltransferase (TPMT) bør måles før oppstart. Induksjonsbehandling med azatioprin alene er ikke anbefalt (12–14). Prednisolon som monoterapi kan være et alternativ for pasienter der azatioprin er kontraindisert (f.eks. ved nedsatt TPMT-aktivitet, malignitet, oppstart under graviditet), men krever oftest høyere dose og fører ikke alltid til full remisjon.

Vedlikeholdsbehandling

Når pasienten er i stabil remisjon, er målet å gå over til azatioprin i monoterapi (1). Det er viktig å ikke trappe ned for fort, men dra nedtrappingen ut i tid for de laveste dosene. Prednisolon i lav dose som monoterapi kan iblant være et alternativ. Dersom remisjon ikke opprettholdes med monoterapi, anbefales kombinasjonsbehandling med azatioprin og lavest mulig dose prednisolon.

Alternativ førstelinjehandling

Kombinasjonsbehandling med budesonid (9 mg/dag) og azatioprin har tilsvarende effekt og mindre bivirkninger sammenliknet med standardbehandling. Denne kan forsøkes ved moderat sykdomsaktivitet og steroidbivirkninger, eksempelvis osteoporoseutvikling eller hyperglykemi/diabetes (1, 15). Vedlikeholdsdosen er uavklart. Budesonid bør ikke brukes ved cirrhose på grunn av risiko for nedsatt effekt ved portosystemisk shunting og nedsatt førstestepasjemetabolisme i leveren.

Behandlingsmål

Behandlingsmålet er klinisk, biokjemisk og histologisk remisjon. I praksis vil det si nor-

malisering av både transaminaser og IgG. Biokjemisk respons er assosiert med lav risiko for fibroseprogresjon. Pasienter i denne gruppen kan over tid oppnå regress av leverfibrose. Dersom biokjemisk remisjon ikke oppnås ved maksimale doser og etter nøye vurdering av adherens, bør det gjøres ny utredning med tanke på komorbiditet (f.eks. alkoholisk eller ikke-alkoholisk steatohepatitt, primær biliær kolangitt eller primær skleroserende kolangitt). Ved tvil om diagnosen bør ny leverbiopsi vurderes. Ved sann behandlingssvikt (ufullstendig respons) skal annenlinjehandling vurderes.

Livslang behandling?

Livslang behandling anbefales hos de fleste. Avslutning av behandling må veies opp mot den høye risikoen for residiv (80 % innen ett år). Histologisk remisjon oppnås betraktelig senere enn biokjemisk remisjon, og et eventuelt seponeringsforsøk bør ikke gjøres før pasienten har hatt stabil biokjemisk remisjon i minst to år under lavdosebehandling. Leverbiopsi bør vurderes før seponeringsforsøk, med mindre ALAT ligger i nedre halvdel av normalområdet og IgG er < 12 (1). Livslang oppfølging kreves.

Annenlinjehandling

Før iverksetting av annenlinjehandling bør man sikre seg at standardbehandlingen er optimalisert (tabell 1). Et mindretall av pasientene har behov for annenlinjehandling (tabell 2) (1, 2, 12).

Ved *intoleranse* overfor azatioprin anbefales mykofenolatmofetil kombinert med prednisolon dersom tiltakene i tabell 1 ikke har effekt, dernest andre annenlinjemedikamenter (1, 16).

Ved *ufullstendig respons* på standardterapi der det i serum er tilfredsstillende nivåer av 6-tioguaninnukleotider (6-TGN), den aktive metabolitten av azatioprin som står for ønsket effekt, og der eventuell leverbiopsi viser histologisk aktiv autoimmun hepatitt, er annenlinjehandling indisert og bør velges ut fra bivirkningsprofil (tabell 2). Mykofenolatmofetil kan forsøkes, men synes mindre effektivt for å indusere remisjon (17–19). Takrolimus og ciklosporin er de mest aktuelle alternativene, der den førstnevnte er best dokumentert (12, 20, 21). Sparsomme data foreligger for andre medikamenter (metotreksat, infliksimab, sirolimus, everolimus, rituksimab, cyklofosamid).

Det gis ikke lenger individuell refusjon fra HELFO for annenlinjeterapi. Disse medikamentene skrives nå på h-resept etter godkjenning fra helseforetakets fagdirektør.

Klinisk oppfølging

Pasienter med autoimmun hepatitt har også ofte (14–44 %) annen autoimmun sykdom (22, 23). På diagnosetidspunktet bør det screenes for tyreoidesykdom og cøliaki, som forekommer hyppig sammen med sykdommen (2). Pasientene bør følges både i gastromedisinsk poliklinikk og hos fastlege, med oppmerksomhet rettet mot sykdomsaktivitet (transaminaser, IgG), komplikasjoner og komorbiditet (24). Leverstivhetsmåling med transient elastografi er et godt verktøy for å evaluere utvikling av avansert leversykdom og cirrhose. Målingene har liten verdi under pågående leverinflammasjon og må måles når pasienten er i remisjon. Vi fraråder alkoholbruk og tilråder at man er forsiktig med paracetamol ved aktiv hepatitt med transaminaser > 5 ganger øvre normalområde.

Da sykdommen ofte debuterer hos unge pasienter, blir graviditet en problemstilling. Hos kvinner i fertil alder kan aktiv autoimmun hepatitt medføre amenoré og nedsatt fertilitet og er assosiert med for tidlig fødsel, vekstretardasjon hos fosteret samt økt sykdomsaktivitet, særlig i tiden etter fødsel (25). Biokjemisk remisjon bør tilstrebes i året før planlagt graviditet (2). Behandlingen bør kontinueres under svangerskapet.

Levertransplantasjon

Levertransplantasjon ved autoimmun hepatitt vurderes ved alvorlig forløp, dekompenisert leversykdom eller hepatocellulært karsinom. Prognosen etter levertransplantasjon er god, men residiv kan imidlertid forekomme (2).

Forfatterne er tilknyttet Nasjonalt nettverk for autoimmune leversykdommer, som er et forskningsregister og en biobank for autoimmun hepatitt og andre autoimmune leversykdommer. Formålet er å oppnå ny kunnskap om sykdomsforløp og prognose, som blant annet kan bidra til effektokumentasjon for annenlinjealternativer.

Artikkelen er fagfelleurdert.

Mottatt 21.12.2020, første revisjon innsendt 22.1.2021, godkjent 28.4.2021.

METTE VESTERHUS

er spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer, overlege og førsteamanuensis. Hun er prosjektleder for Nasjonalt nettverk for autoimmune leversykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTINE WIENCKE

er spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer og seksjonsoverlege. Hun er styremedlem i Nasjonalt nettverk for autoimmune leversykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JOHN WILLY HAUKELAND

er spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer og overlege. Han er styremedlem Norsk gastroenterologisk forenings interessegruppe for leversykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SVEIN OSKAR FRIGSTAD

er spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer og seksjonsoverlege. Han er styremedlem i Nasjonalt nettverk for autoimmune leversykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LARS NORMANN KARLSEN

er spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer og seksjonsoverlege. Han er styremedlem i Nasjonalt nettverk for autoimmune leversykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTIN KAASEN JØRGENSEN

er spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer og seksjonsoverlege. Hun er leder av Norsk gastroenterologisk forenings interessegruppe for leversykdommer og styremedlem i Nasjonalt nettverk for autoimmune leversykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TRINE FOLSERAAS

er spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer, overlege og forskningsgruppelider.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004.
- Mack CL, Adams D, Assis DN et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2020; 72: 671-722.
- Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 99-103.
- Grønabæk L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014; 60: 612-7.
- Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971; 40: 159-85.
- Werner M, Prytz H, Ohlsson B et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1232-40.
- van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1245-54.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
- Lohse AW. Recognizing autoimmune hepatitis: scores help, but no more. *J Hepatol* 2011; 54: 193-4.
- Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009; 29: 816-23.
- Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH et al. Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2020; 73: 1496-506.
- Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972; 63: 820-33.
- Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973; 1: 735-7.
- Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1198-206.
- Santiago P, Schwartz I, Tamariz L et al. Systematic review with meta-analysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 830-9.
- Roberts SK, Lim R, Strasser S et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with autoimmune hepatitis and suboptimal outcomes after standard therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 268-77.
- Sharzehi K, Huang MA, Schreiberman IR et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 588-92.
- Zachou K, Gatselis N, Papadamou G et al. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol* 2011; 55: 636-46.
- Efe C, Hagström H, Ytting H et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil and tacrolimus as second-line therapy for patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1950-1956.e1.
- Pape S, Nevens F, Verslype C et al. Profiling the patient with autoimmune hepatitis on calcineurin inhibitors: a real-world-experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 727-32.
- Muratori P, Fabbri A, Lalanne C et al. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1175-9.
- Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G et al. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 300-5.
- Haralds plass Diakonale Sykehus. Nasjonalt nettverk for autoimmune leversykdommer. Lest 28.4.2021.
- Braga A, Vasconcelos C, Braga J. Autoimmune hepatitis and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020; 68: 23-31.

THOMAS TETENS MOE

thomoe@ous-hf.no
Seksjon for hudsykdommer
Oslo universitetssykehus

MARCUS GÜRGEN

Hudavdelingen
Stavanger universitetssykehus
Kvinesdal legesenter

ERLING UNDERSRUD

Avdeling for patologi
Stavanger universitetssykehus

RUNE KLEPP

Avdeling for radiologi
Stavanger universitetssykehus

HARALD SOLA

Ortopedisk avdeling
Stavanger universitetssykehus

En mann i 40-årene med rask forverring av kronisk fotsår

Ved vurdering av kroniske sår er det viktig at bakenforliggende årsak utredes. Vi beskriver her en pasient som hadde vært plaget med residiverende sår på venstre underkstremitet etter et alvorlig traume i barndommen. Han ble nå henvist på grunn av rask forverring av såret.

En mann i 40-årene ble henvist til Sår-diagnostisk senter ved et universitetssykehus fordi han de siste månedene hadde hatt tiltagende utvikling av ulcerasjon på venstre hæl ledsaget av så store smerter at han ikke kunne bære foten. Pasienten var yrkesaktiv og ellers stort sett frisk.

I barnealder var pasienten blitt overkjørt av en lastebil og påført venstresidig åpen proksimal tibiafraktur med omfattende vevsskade ned til benvev på øvre to tredeler av leggen og på foten ned til tærne. I tillegg hadde han fått venstresidig femurskaftfraktur, olecranonfraktur og fraktur av os zygomaticus. På grunn av omfattende skader hadde man umiddelbart vurdert leggamputasjon, men valgt å gå videre med ekstremitetsbevarende behandling, spesielt på grunn av hans

unge alder. Rekonstruksjon var blitt gjort via lokale lapper, der man hadde løsnet mediale musculus (m.) gastrocnemius distalt og svingt denne opp over proksimale tredel av tibia. Nedre del av tibia var blitt dekket med nedre del av m. soleus. Bevart hud på legg og fot som var delvis løsnet hadde blitt lagt over musklene som hudtransplantat. Tibiafrakturen var blitt behandlet konservativt i gips, mens femurfrakturen ble behandlet med strekk.

I videre forløp utviklet pasienten en varusfeilstilling i leggen fire år etter skaden, og han ble operert med valgiserende osteotomi. Det samme året tilkom det et ikke-helende sår på hælen, som ble dekket med ny rotasjonslapp fra nedre del av leggen. Dette såret residiverte på nytt, og ni år etter primærskaden ble han igjen operert med en plantar muskellapp for dekking.

Senere utviklet han kronisk residiverende sår, fisteldannelse og lymfødem i området og var i regelmessig kontakt med spesialisthelsetjenesten. Til tross for begrenset funksjon og kronisk sårproblematikk levde han et aktivt liv med familie og full jobb. De siste årene før konsultasjonen ved sår-diagnostisk senter hadde han i stor grad selv utført sårstell og var blitt fulgt opp i primærhelsetjenesten samt hos fysioterapeut.

Ved vurdering av kroniske sår skal bakenforliggende årsak alltid utredes. Første steg vil

være anamnese og klinisk undersøkelse, inkludert undersøkelse av blodsirkulasjon ved pulspalpasjon, måling av ankeltrykk og beregning av ankel-arm-indeks. Videre må det gjøres en vurdering av lokale sårforhold, bl.a. om det er kontakt mellom ulcerasjonen og dypere strukturer, slik som leddkapsel, sener og benvev.

Ved klinisk undersøkelse hadde pasienten god arteriell sirkulasjon i begge underkstremiteter med palpabel puls fra lyske til fot og normal kapillærfylling. Ankel-arm-indeks målt med ultralyddoppler var 1,22 bilateralt. Den aktuelle ekstremiteten bar preg av muskelatrofi og lymfødem distalt for ankelen. Det var ingen palpabel lymfeknutehevelse fra fot og opp til lyske. Huden bar preg av uttalt arrev og tidligere transplantert hud både på fot og legg opp til ovenfor kneleddsnivå (Figur 1). Pasienten manglet aktiv fleksjon i ankel over null grader. Hælen fremsto klinisk som deformert med ulcerasjon beliggende i trykkutsatt område. Ulcerasjonen var 13 × 8 cm og strakk seg fra dorsalside av hel ned plantart og var omkranset av massive, illeluktende og delvis maseverte hyperkeratotiske sårkanter (Figur 2). Sentralt i såret over kalkaneus kom det puss fra et mindre område med svart nekrose. Med sonde ble det påvist en 2,2 cm lang fistulering inn på benvev.

Basert på disse funnene ble en arteriell genese vurdert lite sannsynlig. Lukt fra sår oppstår gjerne som følge av bakteriell vekst, og i kreftsår er anaerobe bakterier ofte ansvarlig for dette. Kontakt med benvev talte for osteomyelitt sekundært til sår dannelse. Langvarig underliggende fistulering fra en osteomyelitt er kjent for å kunne forårsake malignitetsutvikling (1). Vi observerte også eksofytisk vekst av vev og sentrale nekroser. Samlet ga dette mistanke om en malign tilstand.

Rundt 4 uker senere kom det svar på tre stansebiopsier fra hhv. lateralt på hælen, like ved fistelen og fra baksida av hælen. Disse var ikke konklusive, men viste funn forenlig med verrukøst karsinom.

Verrukøst karsinom kan oppstå ved kronisk inflammasjon plantart mange år etter skade (2). Uavhengig av lokalisasjon er verrukøse karsinomer alltid plateepitelkarsinomer. Slike lesjoner kjennetegnes av eksoendofytisk vekst, der den endofytiske komponenten viser minimal eller ingen sikker cytologisk atypi. Disse karsinomene er dermed usedvanlig høyt differensiert, og ikke mulig å skille fra reaktiv prosess i tidlig fase eller i en overfladisk biopsi. Ved karsinomutvikling er en avhengig av tilstrekkelig dyp biopsi, der en får fremstilt tumors relasjon til dypere deler av underliggende stroma for å stille diagnosen med sikkerhet (3, 4).

Røntgenbilde av bakre del av foten viste osteolyse (Figur 3), og magnetisk resonanstomografi viste uttalte bløtdelsforandringer og funn forenlig med osteomyelitt i kalkaneus med margødem i storparten av knokkelen og osteolyse baktill (Figur 4). Begge bildeundersøkelsene viste en noe deformert kalkaneus som sannsynlig fraktursekvele. Som metastaseutredning ble det gjort ultralydundersøkelse av regionale lymfeknuter, som viste normale lymfeknuter med upåfallende størrelse, ekko og dopplersignal. Med bakgrunn i funn av osteomyelitt ble pasienten henvist til ortoped for benbiopsi til mikrobiologisk undersøkelse. Denne viste ingen vekst av aerobe bakterier, men anaerob dyrkning viste sparsom vekst av *Anaerococcus* species, *Dialister micraerophilus* samt rik vekst av *Actinomyces turicensis* som var sensitiv for klindamycin, meropenem, piperacillin/tazobactam, og penicillin G, men resistent for metronidazol. Funnet ble vurdert ved infeksjonsmedisinsk avdeling. Oppvekst av blant annet *Actinomyces turicensis* ville sannsynligvis kreve langvarig antibiotikabehandling hos denne pasienten. Samtidig hadde man fra infeksjonsmedisinsk



Figur 1 Venstre legg og fot sett medialt ved første konsultasjon. Uttalte arrforandringer etter omfattende tidligere kirurgi. Hælen er tydelig deformert, mens såret ligger til dels i planta pedis, dels opp mot bakre aspekt av hælen. Lymfødeme ved tærne og fotrygg.



Figur 2 Sårets utseende ved første konsultasjon. Det mørke området øverst er fistelåpningen mot kalkaneus (markert med pil).

side lite tro på at man ville komme i mål med antibiotikabehandling alene.

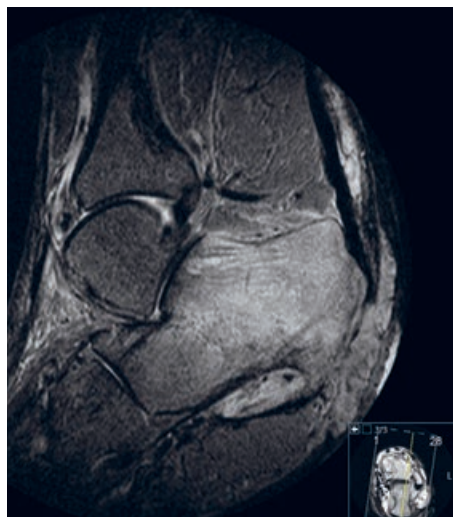
Utredningen så langt bekreftet en pågående kronisk osteomyelitt og ga klinisk og histologisk mistanke om malignitet. Maligne hudsvulster skal i all hovedsak behandles kirurgisk, vanligvis med eksisjon med frie marginer. Ved absolutt eller relativ kontraindikasjon for kirurgi kan strålebehandling i palliativ hensikt benyttes. Kronisk osteomyelitt skal

behandles med antibiotika på grunnlag av sensitivitet mønster, men det vil ofte være behov for kirurgisk revisjon av infisert og nekrotisk benvev.

Vi trengte dype biopsier for histologisk å kunne bekrefte diagnosen plateepitelkarsinom, og osteomyelitt måtte behandles. Flere behandlingsmodaliteter ble vurdert, bl.a. sanering av osteomyelitten og eksisjon av tumor med påfølgende rekonstruksjon, eller leggamputasjon. Pasienten



Figur 3 Røntgenbilde av venstre fot og ankel. Pilen peker mot osteolysen i kalkaneus.



Figur 4 MR-bildet viser utbredt margødem i kalkaneus.

ble diskutert med plastisk kirurg. Med bakgrunn i sårets størrelse og lokalisering i trykkutsatt område samt svært dårlige vevs- og hudforhold på leggen opp til kneet ble det vurdert at eksisjon og rekonstruksjon med endebærende fri lapp uten underliggende støtte ikke var et godt alternativ. Samlet sett så man lite mulighet til å bevare en noenlunde funksjonsdyktig ekstremitet, i så fall med fare for tumorresidiv, nye sår og oppbluss av osteomyelitt som risiko.

Pasienten samtykket til en leggamputasjon, som ble gjennomført med 15 cm bevart tibia 20 cm fra proksimale sårkant med en bakre lapp til lukking av stumpen. Histologi av amputatet bekreftet et høyt differensiert plateepitelkarsinom svarende til et verrukøst karsinom, med dybdevekst på minst 10 mm, men uten påvist infiltrasjon i fettvev, perinevralt eller i fascie/muskulatur (Figur 5). Diagnosen plateepitelkarsinom ble stilt med antatt stadium T3 N0 M0 (AJCC-8) (5).

Postoperativt bidro dårlige hudforhold til en mindre sårruptur, som tilhelte konservativt med vakuumbehandling. Pasienten fikk tilpasset protese og har i etterkant klart å omstille seg fint til bruk av protesen. Han er tilbake i en fysisk krevende jobb, med noen få tilpasninger.

Diskusjon

Utvikling av hudkreft, særlig plateepitelkarsinom, er en kjent komplikasjon ved kronisk inflammatoriske tilstander og er ofte assosiert med kroniske sår, tidligere traumatisert vev og arrvev. Eponymet *Marjolin's ulcer* brukes som betegnelse på denne typen malignitetsutvikling. Insidens er anført til mellom 1 og 2 % (6, 7) med høyest forekomst blant pasienter med tidligere brannskade, etterfulgt av traumatiske sår, venøse sår, osteomyelitt og trykksår (8, 9). Andre kronisk inflammatoriske tilstander som bl.a. hidradenitis suppurativa er også kjent å kunne gjennomgå malignitetsutvikling (10). De fleste publikasjoner som omhandler Marjolin's ulcer gjelder kasuistikker, særlig fra utviklingsland, der pasienter oftere har begrenset tilgang til helsetjenester. Når diagnostikk og behandling uteblir, søker pasientene helsehjelp med langtkommet og behandlingsrefraktær sykdom (8, 11). Malignitetsutvikling er hyppigst rapportert på underekstremiteter, men sees også på overekstremiteter, truncus og i hodehalsområdet (6). Gjennomsnittlig tid fra primær vevsskade til malignitetsutvikling er anført til 30 år med en gjennomsnittsalder hos pasientene på 50 år (7, 12, 13).

Patogenesen er kompleks og er knyttet til en rekke immunologiske, genetiske og miljørelaterte faktorer, bl.a. tumorsuppressorgener, proliferasjonsmarkører, anti-apoptotiske proteiner, humant papillomavirus og UV-stråling (12).

Kronisk inflammasjon i og rundt kroniske sår kan føre til økt celledeling og dermed økt fare for spontane mutasjoner. Toksiner fra nekrotisk vev, spesielt ved brannskader, har vist å ha en mutagen effekt (13). Det er også

påvist mutasjoner i gener som er ansvarlige for celledeling og apoptose (14). I ikke-helende sår fører immunologiske prosesser til redusert matriks metalloproteaseaktivitet og kollagen dannelse, en mekanisme som igjen fremmer dannelse av fibrotisk vev. I fibrotiske områder er immunsystemets funksjon redusert på grunn av avaskulært vev og obstruksjon av lymfekar. Dette kan føre til at maligne celler ikke oppdages og ikke elimineres av immuncellene. I skjøre og adherente arr etter tidligere skade finner man også redusert elastisitet og lite underliggende subkutant vev som huden kan gli over. Huden utsettes da lettere for gjentatt irritasjon gjennom friksjon og traume.

Den vanligste hudkrefttypen ved Marjolin's ulcer er et høyt differensiert plateepitelkarsinom, men ofte av en mer aggressiv natur og med et større metastatisk potensial og høyere residivrate enn plateepitelkarsinom av annen etiologi (8, 9, 15). I en metaanalyse basert på 412 brannskadde pasienter fra årene 1923 til 2004 så man hyppigst utvikling til plateepitelkarsinom (71 %), dernest basalcellekarsinom (12 %) og melanom (6 %), samt sarkomer og andre neoplasier (12). I en fransk studie av kroniske leggsår som hadde progrediert til tross for tre måneder eller mer med adekvat behandling, fant man malignitet i rundt 10 % (16). I en serie med rundt 35 000 pasienter med keratinocytarkarsinom (hudkreft av ikke-melanomtype) på ekstremiteter fant man 1 208 plateepitelkarsinomer, hvorav 41 hadde en klar historikk med forutgående brannskade eller stråleddermatitt. Metastasering forekom totalt hos 1,4 %, men hos hele 44 % av pasientene med forutgående vevsskade (17). I ovennevnte metaanalyse fant man regionale metastaser hos 22 % og fjernmetastaser hos 14 % med malignitetsutvikling i arr etter forutgående brannskade (12).

Biopsi anbefales ved alle kroniske sår som ikke viser fremgang under adekvat sårbehandling etter tre måneder eller mer (13, 16). Det anbefales å ta flere stansebiopsier, både fra sårets senter og kant (18). Ved kliniske infeksjonstegn kan det være aktuelt å ta bakteriologiske prøver. Gule stafylokokker er det dominerende patogenet i ikke-helende sår, men er heller sjeldent i sår med malignitetsutvikling. Dette taler for at malignitet kan ha en inhibitorisk effekt på bakterievekst (19).

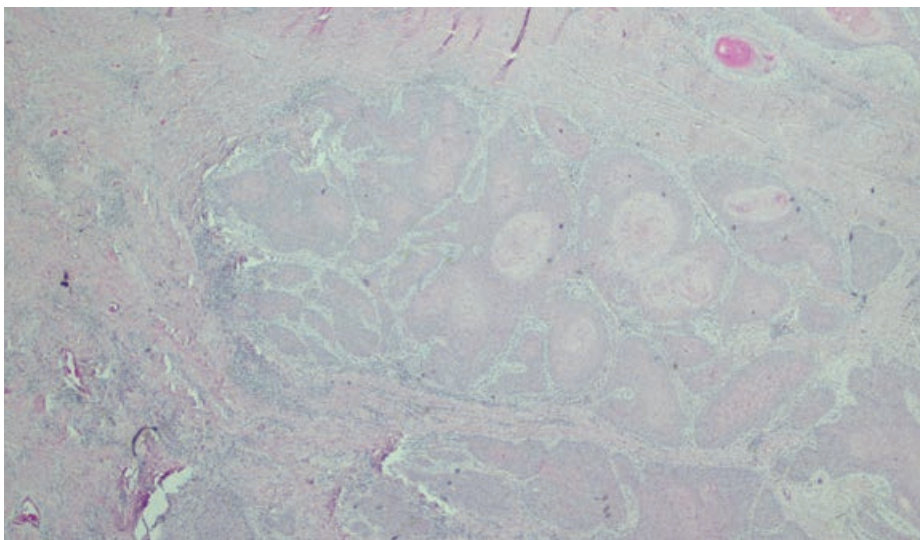
Hos pasienter med malignitetsutvikling i kroniske sår over eksponert benvev, slik som ved dekubitalsår eller på ekstremiteter, anbefales radiologisk utredning for vurdering av eventuell underliggende osteomyelitt. Vanlig røntgenundersøkelse kan vise tegn til perio-

stal reaksjon eller bendebruksjon. Magnetisk resonanstomografi viser hvor mye underliggende vev som er involvert, og kan bidra til vurdering av reseksjonsgrenser ved kirurgisk behandling (20). MR-undersøkelse vil også bidra til å foreta en riktig stadieinndeling av tumor.

Det finnes ingen etablert behandlingsprotokoll for kreft utviklet fra kroniske sår, og valg av behandling må vurderes ut ifra tumors klassifikasjon og differensieringsgrad. Litteraturen om plateepitelkarsinomer i forbindelse med osteomyelitt omfatter kun oversiktsartikler med et lite antall pasienter og gir derfor ikke noe klart svar om hvilken behandling som bør velges. Målet med enhver behandling må være å kurere tumorsykdommen samt sanere eventuelle infeksjoner.

Muligheten for ekstremitetsbevarende kirurgi vil være avhengig av affeksjon av underliggende strukturer, pasientens funksjonsnivå og rehabiliteringspotensial. I de fleste tilfeller vil behandlingen være eksisjon av tumor og dekning av defekten med bruk av hudtransplantater eller egnet lappeplastikk. Valg av eksisjonsmargin ved kirurgisk behandling av plateepitelkarsinomer er et omdiskutert tema. Det finnes flere publiserte retningslinjer, bl.a. fra USA (21). I en studie basert på bruk av Mohs' mikroskopiske kirurgi, som gir en høy sikkerhet for frie marginer, fant man at med en margin på 13,25 mm ville 95 % av høyrisiko-plateepitelkarsinomer være eksidert radikalt (22). Det er ofte vanskelig å makroskopisk definere tumors avgrensning før opptegning av eksisjonsmarginer. Dette og andre faktorer, slik som lokalisasjon av tumor, funksjon og kosmetiske hensyn, gjør at det alltid må gjøres en individuell vurdering av hvert kasus.

Indikasjon for amputasjon er avhengig av lokale, histologiske og radiologiske funn, samt en vurdering av pasientens forventede funksjonsevne etter inngrepet. Amputasjon har tidligere vært anbefalt pga. ønske om ra-



Figur 5 Rutinefarget histologisk snitt (HE) fra tumor viser atypisk endofytisk vekst av høyt differensiert plateepitel, passende med verrukøst karsinom (20x forstørrelse, oppløsning 3 264 × 1 836). 1 151 × 647 mm (72 × 72 DPI).

dikalitet, men vevssparende og ekstremitetsbevarende kirurgi brukes stadig mer (23). I noen tilfeller vil man stå overfor store bende- defekter som truer stabiliteten i rørknoklene. I slike situasjoner er det foreslått å fylle defekten med et bentransplantat og bruke ekstern fiksasjon til temporær stabilisering (24).

Nytten av vaktpostlymfeknutebiopsi er ikke dokumentert. Arrvev med obstruerte lymfekar kan være årsak til at denne prosedyren ikke gir de samme resultatene som ved andre krefttyper (24). Profylaktisk lymfeknutedisseksjon anbefales ikke (16). Ikke-operative behandlingsopplegg omfatter strålebehandling, men det finnes ingen entydig anbefaling om hvilke pasienter som skal få slik behandling. Det er anbefalt stråling av lesjoner som er større enn ti cm i diameter (15). Andre har anbefalt strålebehandling først og fremst for pasienter med basalcellekarsinom (9). Det ser imidlertid ut til at strålebehandling og kjemoterapi skal forbeholdes palliative situasjoner som ved inoperabilitet, metastaser og når

pasienten motsier seg kirurgisk behandling (15, 25).

Det finnes ingen etablerte oppfølgingsrutiner, men det anbefales ofte livslang oppfølging (15). I de fleste tilfeller vil dette være tilsvarende som hos pasienter med et plateepitelkarsinom med høy risiko for spredning (5).

Denne kasuistikken er en påminnelse om at kreft, særlig plateepitelkarsinom, kan oppstå i kroniske sår. Hos denne pasienten var det kliniske bildet komplisert av omfattende vevsforandringer etter skade og operasjon i barndommen og en samtidig osteomyelitt, der man til slutt anså amputasjon som beste behandlingalternativ.

Pasienten har samtykket til at historien med bilder blir publisert.

Mottatt 12.9.2020, første revisjon innsendt 28.12.2020, godkjent 23.2.2021.

THOMAS TETENS MOE

er lege i spesialisering, tidligere i samme stilling ved Hudavdelingen, Stavanger universitetssjukehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARCUS GÜRGEN

er spesialist i generell kirurgi og allmennmedisin, overlege ved Sårdiagnostisk senter ved Hudavdelingen, Stavanger universitetssjukehus og fastlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ERLING UNDERSRUD

er spesialist i patologi og hudpatologi (ICDP-UEMS) og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RUNE KLEPP

er spesialist i radiologi og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HARALD SOLA

er spesialist i ortopedi og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Sedlin E, Flemming J. Epidermoid carcinoma arising in chronic osteomyelitis foci. *J Bone Joint Surg* 1963; 45: 827–38.
- 2 Hannah CE, Weig EA, Collier S et al. Verrucous carcinoma: An unexpected finding arising from a burn scar. *JAAD Case Rep* 2019; 5: 225–7.
- 3 Elder DE, Massi D, Scolyer RA et al. WHO Classification of Skin Tumours 4th Edition. IARC Publication, 2018.
- 4 Calonje E, Brenn T, Lazar AJ et al. *McKee's Pathology of the Skin* 5th Edition. Elsevier, 2019.
- 5 Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines. American Joint Committee on Cancer Staging, 1997.
- 6 Copcu E. Marjolin's ulcer: a preventable complication of burns? *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 156e–64e.
- 7 Bazaliński D, Przybek-Mita J, Barańska B et al. Marjolin's ulcer in chronic wounds - review of available literature. *Contemp Oncol (Pozn)* 2017; 21: 197–202.
- 8 Kerr-Valentic MA, Samimi K, Rohlen BH et al. Marjolin's ulcer: modern analysis of an ancient problem. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123: 184–91.
- 9 Baldursson BT, Hedblad MA, Beitner H et al. Squamous cell carcinoma complicating chronic venous leg ulceration: a study of the histopathology, course and survival in 25 patients. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1148–52.
- 10 Yon JR, Son JD, Fredericks C et al. Marjolin's ulcer in chronic hidradenitis suppurativa: A rare complication of an often neglected disease. *J Burn Care Res* 2017; 38: 121–4.
- 11 Chalya PL, Mabula JB, Rambau P et al. Marjolin's ulcers at a university teaching hospital in North-western Tanzania: a retrospective review of 56 cases. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 38.
- 12 Kowal-Vern A, Criswell BK. Burn scar neoplasms: a literature review and statistical analysis. *Burns* 2005; 31: 403–13.
- 13 Reich-Schupke S, Doerler M, Wollina U et al. Plattenepithelkarzinome in chronischen venösen Ulcera crurum. Daten aus dem deutschen Marjolin-Register und Übersichtsdarstellung. *JDDG* 2015; 13: 1006–14.
- 14 Sinha S, Su S, Workentine M et al. Transcriptional analysis reveals evidence of chronically impeded ECM turnover and epithelium-to-mesenchyme transition in scar tissue giving rise to Marjolin's ulcer. *J Burn Care Res* 2017; 38: e14–22.
- 15 Yu N, Long X, Lujan-Hernandez JR et al. Marjolin's ulcer: a preventable malignancy arising from scars. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 313.
- 16 Senet P, Combemale P, Debure C et al. Malignancy and chronic leg ulcers: the value of systematic wound biopsies: a prospective, multicenter, cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2012; 148: 704–8.
- 17 Ames FC, Hickey RC. Squamous cell carcinoma of the skin of the extremities. *Int Adv Surg Oncol* 1980; 3: 179–99.
- 18 Baldursson B, Sigurgeirsson B, Lindelöf B. Venous leg ulcers and squamous cell carcinoma: a large-scale epidemiological study. *Br J Dermatol* 1995; 133: 571–4.
- 19 Ogawa B, Chen M, Margolis J et al. Marjolin's ulcer arising at the elbow: a case report and literature review. *Hand (N Y)* 2006; 1: 89–93.
- 20 Chiang KH, Chou AS, Hsu YH et al. Marjolin's ulcer: MR appearance. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 819–20.
- 21 NCCN Guidelines for patients. Squamous cell skin cancer. (Version 2. Plymouth Meeting, PA: The National Comprehensive Cancer Network, 2020. Lest 23.2.2021.
- 22 Schell AE, Russell MA, Park SS. Suggested excisional margins for cutaneous malignant lesions based on Mohs micrographic surgery. *JAMA Facial Plast Surg* 2013; 15: 337–43.
- 23 Xiang F, Song HP, Huang YS. Clinical features and treatment of 140 cases of Marjolin's ulcer at a major burn center in southwest China. *Exp Ther Med* 2019; 17: 3403–10.
- 24 Bauer T, David T, Rimareix F et al. Ulcère de Marjolin sur ostéite chronique: diagnostic et résultats du traitement: 7 cas. *Rev Chir Orthop Reparat Mot* 2007; 93: 63–71.
- 25 Pekarek B, Buck S, Osher L. A comprehensive review on Marjolin's ulcers: diagnosis and treatment. *J Am Col Certif Wound Spec* 2011; 3: 60–4.

INGRID THOBRO SCHIØTZ

ingrid.thobro.schioltz@sshf.no
Kirurgisk avdeling
Sørlandet sykehus

RAFAEL GEORG BREUER

Kirurgisk avdeling
Sørlandet sykehus

Akutt appendisitt i et femoralbrokk

Akutt appendisitt starter vanligvis med diffuse magesmerter etterfulgt av smertevandring til nedre høyre kvadrant og utvikling av peritonitt. Hos denne pasienten inkluderte symptombildet også en smertefull oppfylning i høyre lyske.

En kvinne i 80-årene ankom akuttmottaket etter halvannet døgn med magesmerter. Hun hadde temperatur på 38,4 grader, pulsfrekvens på 106/min og respirasjonsfrekvens på 24/min. Blodtrykk var 107/60 mmHg. Fra tidligere hadde hun kols (GOLD 3), polymyalgia revmatika og temporalarteritt. Av relevante medisiner brukte hun prednisolon 2,5 mg × 1. Hun hadde ti år tidligere gjennomgått en åpen operasjon for venstresidig lyskebrokk med innleggelse av nett. Hun var hjemmeboende og klarte seg godt i hverdagen.

I akuttmottaket var hun uvel og kvalm, og ved organundersøkelse var hun lokalt peritonittisk i nedre høyre kvadrant. Hun hadde en palpabel oppfylning i høyre lyske på omtrent 1,5 cm som var øm og hard og ikke lot seg re-

ponere. Blodprøver viste CRP (c-reaktivt protein) 182 mg/L (0–5) og leukocytter 14,9 g/L (3,5–10,0).

Grunnet mistanke om appendisitt ble det gjennomført CT abdomen med kontrast, der man så en tubulær struktur overfladisk i høyre fossa med tydelig omkringliggende fettvevsreaksjon inkludert fortykket peritoneum baktil. Det ble oppfattet som en inflammet appendiks og det var stedvis noe dårlig definert vegg som ga mistanke om perforert appendisitt. I tillegg så man en oppfylning i lyskekanalen på høyre side med en liten luftboble. Det var ingen sikker kommunikasjon til appendiks, men likevel sannsynlig at appendiks hadde herniert ned i femoralkanal.

Grunnet antatt perforert appendisitt fikk hun antibiotika intravenøst i form av ampicilin 2 gram × 4, gentamicin 320 mg × 1 og metronidazol 1,5 gram × 1. Hun ble deretter operert laparoskopisk.

Den distale delen av appendiks var inkarsert inn i bukveggen. Fordi femoralringen var stram, var det ikke mulig å reponere appendiks laparoskopisk, og operasjonen ble derfor konvertert til åpen brokkplastikk.

Reponeringen ble foretatt uten komplikasjoner, brokksekken ble resesert og peritoneum ble lukket med suturplastikk. Resten av

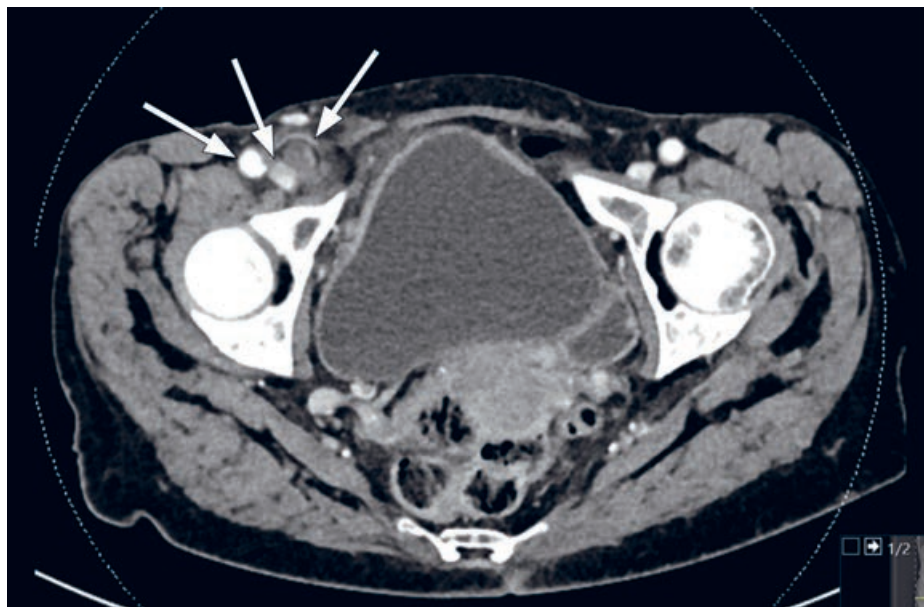
inngrepet ble gjort laparoskopisk. Da distale del av appendiks var gangrenøs og hadde en liten perforasjon ble den avsatt, og vi skylte med rikelige mengder sterilt saltvann.

Pasienten var innlagt på sykehus i fem dager med fall av CRP fra 182 mg/L til 41 mg/L og leukocytter fra 14,9 g/L til 10,3 g/L. Hun ble utskrevet til korttidsplass på sykehjem grunnet redusert allmenntilstand, og det var behov for hjelp til mobilisering. Da ble antibiotika endret til peroral trimetoprim / sulfonamid 2 tabletter × 1 og metronidazol 400 mg × 3 i to dager, slik at hun hadde fått antibiotika i til sammen syv dager.

Histopatologisk undersøkelse bekreftet at det var en appendiks med akutt transmural betennelse, uten holdepunkt for malignitet.

Diskusjon

Tilstanden når et femoralbrokk inneholder appendiks er kjent som *de Garengéots hernie*, oppkalt etter den franske kirurgen René-Jacques Croissant de Garengéot som først beskrev tilstanden i 1731 (1). En litt mer vanlig variant av appendiks i et brokk er Amyand hernie, der appendiks ligger i et inguinalbrokk (2).



Figur 1 Aksialt CT-bilde som overfladisk i høyre fossa viser en tubulær struktur med tydelig omkringliggende fettvevsreaksjon, inkludert fortykket peritoneum baktil. Pilene viser (f.v.) arteria femoralis, vena femoralis og appendiks.



Figur 2 Sagittalt CT-bilde. Pilen viser en oppfylning i lyskekanalen med liten luftboble.

De Garengots hernie er sjeldent, og er hittil beskrevet i 222 kasuistikker i verden (2). Det utgjør 0,5–5 % av alle femoralbrokk. Enda sjeldnere forekommer det at det er akutt appendisitt i brokksekken, med estimert prevalens 0,08–0,13 % (1, 2).

Det er flest kvinner som får de Garengots hernie, og gjennomsnittsalder er rundt 70 år (1, 2, 4). Pasientene presenter gjerne med en vond oppfylning eller smerter i høyre fossa eller lyske, noen ganger med overliggende rødme. Tilstanden kan være vanskelig å diagnostisere, og ofte kan peritonitt grunnet underliggende appendisitt være maskert grunnet en smal brokksekk som hindrer spredning av inflammasjon til resten av abdomen (1, 2, 5).

Det er uklart om det er en betent appendiks som kommer først og beveger seg inn i en

herniert sekk, eller om det er en appendiks som legger seg inn i brokksekken, blir strangulert og deretter betent. Det er beskrevet at en stor og mobil cøcum kan presse appendiks inn i femoralkanalen.

Tilstanden blir ofte diagnostisert peroperativt, men kan oppdages på CT abdomen i forkant. CT er den beste modaliteten for å fremstille de Garengots hernie ved å kartlegge lokalisasjon og innhold i brokket. Femoralkanalen er medialt for femoralvenen og posterior for inguinalligamentet (1, 4).

Appendisitt i de Garengots hernie krever øyeblikkelig hjelp og operasjon med både appendektomi og brokkplastikk for å unngå utvikling av fulminant sepsis og komplikasjoner som strangulasjon, perforasjon og abscess (3, 5). Operasjon kan være teknisk vanskelig og det er beskrevet flere operasjonsmetoder,

både laparoskopiske og åpne. Det foreligger for få kasuistikker til å angi en foretrukket metode, så den må tilpasses etter hvert individ og etter hva kirurgen har mest erfaring med (1, 2). Det er anbefalt å unngå brokkplastikk med innleggelse av nett når det er en samtidig infeksjon, da nettet kan infiseres og det er fare for kronisk infeksjon av fremmedmateriale (1, 3, 4).

En stor takk til Torbjørn Skodvin, LIS2-lege i kirurgi, for hjelp med utforming av kasuistikken, og til Thomas Schistad, LIS-lege i radiologi, for hjelp med utforming av CT-bilder.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 14.11.2020, første revisjon innsendt 17.2.2021, godkjent 19.4.2021.

INGRID THOBRO SCHIØTZ

er lege i spesialisering i kirurgi ved Sørlandet sykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RAFAEL GEORG BREUER

er konstituert overlege i gastrokirurgi ved Sørlandet sykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Allu VJ, Basu S. Acute appendicitis in De Garengot's Hernia - A systematic review. *J Univer Surg* 2020; 8: 3.
- Guenther TM, Theodorou CM, Grace NL et al. De Garengot's hernia: a systematic review. *Surg Endosc* 2021; 35: 503-13.
- O'Connor A, Asaad P. De Garengot's hernia with appendicitis-a rare cause of an acutely painful groin swelling. *J Surg Case Rep* 2019; 2019: rjz142.
- Linder S, Linder G, Månsson C. Treatment of de Garengot's hernia: a meta-analysis. *Hernia* 2019; 23: 131-41.
- Thomas B, Thomas M, McVay B et al. De Garengot's hernia. *JSL* 2009; 13: 455-7.

EIRIK TJØNNFJORD

eirik.tjonnfjord@so-hf.no
Tromboseklinikken
Sykehuset Østfold Kalnes
Avdeling for blodsykdommer
Oslo universitetssykehus
Institutt for klinisk medisin
Universitet i Oslo

RAGNAR BEKKHUS MOE

Endokrinologisk avdeling
Sykehuset Østfold Kalnes

WALEED GHANIMA

Sykehuset Østfold Kalnes
Avdeling for blodsykdommer
Oslo universitetssykehus
Institutt for klinisk medisin
Universitet i Oslo

SAAD ABALLI

Infeksjonsmedisinsk avdeling
Sykehuset Østfold Kalnes

Subakutt tyreoiditt etter covid-19

Vår kunnskap om akutte komplikasjoner ved covid-19 har etterhvert blitt god, men vi vet mindre om eventuelle følgetilstander. Med denne kasuistikken ønsker vi å gjøre oppmerksom på subakutt tyreoiditt som en mulig komplikasjon til covid-19-infeksjon.

En tidligere frisk mann i 40-årene som ikke brukte faste medikamenter fikk påvist SARS-CoV-2 ved polymerasekjederaksjon (PCR) i nasofarynks prøve. Infeksjonen forårsaket milde symptomer med feber og hoste i noen dager og krevde ingen spesifikk behandling. Han var deretter i god allmentilstand i cirka tre uker, før han gradvis utviklet nedsatt allmentilstand med feber (38,3 °C), dysfagi, hodepine, lett tørrhoste, dyspne og generell myalgi. Han hadde kun kortvarig febernedssettende effekt av Paracet og Ibux. Ved legevakt ble det påvist forhøyet CRP (C-reaktivt protein) på 88 mg/L (referanseområde < 5). Ny Covid-19-test var negativ. Han

ble innlagt på sykehus for vurdering knappe seks uker etter første positive SARS-CoV-2-prøve.

I mottak var pasienten respiratorisk upåvirket, men subfebril og allment redusert. Han hadde regelmessig pulsfrekvens 95 slag/min, blodtrykk 120/80 mmHg, temperatur 37,7 °C, respirasjonsfrekvens 18/min og saturasjon 95 %. Det ble notert diffus palpasjonsømheter på begge sider av halsen. Tyreoidea ble ikke funnet forstørret. Klinisk undersøkelse var ellers uten anmerkning, inkludert normale funn i svelget og ingen ømhet over tinningen. Blodprøver viste senkningsreaksjon 92 mm (< 10), CRP 86 (< 6) mg/L, leukocytter $11,9 \times 10^9/L$ (3,5–11), øvrig var det upåfallende elektrolytter, nyrefunksjon, leverprøver, D-dimer, ferritin og prokalsitonin.

Under observasjon de første tre dagene på sengepost utviklet han residiverende feber der høyeste målte temperatur var 38,9 °C. Øvrig klaget han over halssmerter og myalgi. Han hadde vedvarende lett forhøyet pulsfrekvens (90–100/min), respirasjonsfrekvensen var normal og perifer oksygenmetning (SpO₂) var 95–98 % uten tilførsel av oksygen.

Alle mikrobiologiske undersøkelser var negative. Dette inkluderte ny PCR-undersøkelse

for covid-19, øvrig luftveispanel samt blodkulturer. Serologisk forelå det tegn til gjennomgått både Ebstein-Barr- og cytomegalovirusinfeksjon. Hepatitt B- og C-serologi var negativ. Det var normal røntgen toraks, og CT bihuler var negativ.

I løpet av andre døgn av innleggelsen ble det reist klinisk mistanke om subakutt tyreoiditt og stoffskifteprøver ble rekvirert. Disse viste tyreoidestimulerende hormon (TSH) 0,01 mIU/L (0,35–3,6), FT4 (tetraiodotyronin) 27,8 pmol/L (9–19), FT3 (triiodthyronin) 7,5 pmol/L (2,6–5,7), tyreoperoksydase (P-TPO) < 3 (< 6) og TSH-reseptor-antistoff (TRAS) < 0,9 (< 1,8). Biokjemisk var funnet forenlig med mild hypertyreose uten holdepunkter for autoimmun tyreoiditt ettersom TPO og TRAS var negative. Supplerende ultralyd av hals viste en generelt lett forstørret glandula thyreoidea med diskret omliggende ødem med heterogent parenkym, forenlig med tyreoiditt. Det var ingen holdepunkter for abscess i tyreoidea.

Ultralydfunnet var forenlig med tyreoiditt, men det ble beskrevet områder med lett hyperemi. Ved subakutt tyreoiditt er det normalt lav-til normal vaskularitet i kjertelen. På bakgrunn av dette og vedvarende symptomer i

form av feber, myalgi og halssmerter samt forhøyet CRP og senkningsreaksjon vurderte man også andre diagnoser som temporalarteritt og polymyalgia reumatika. Hans unge alder under 50 år gjorde at man anså disse som mindre aktuelle, og startet behandling mot subakutt tyreoiditt (1). Han hadde hatt liten til ingen effekt av ikke-steroidale anti-inflammatoriske midler benyttet i flere uker før innleggelse, og det ble derfor valgt å starte med prednisolon peroralt i relativt moderat dose 20 mg × 1 (2). Typisk forventes respons på behandling med glukokortikoider etter ett til tre døgn. Hos pasienten tilkom betraktelig bedring på dag to etter oppstart, CRP falt fra 92 til 35 mg/L. I epikrise ble det ble skissert detaljert nedtrappingsplan av prednisolon over en måned.

Ved klinisk kontroll to måneder senere var pasienten symptomfri, og hadde normale tyreoida- og infeksjonsprøver. Han var uten medikamentell behandling og i god allmentilstand. Man anbefalte videre kontroll hos fastlege med kontroll av tyreoideaprovne hver fjerde uke i minimum fire måneder. Det ble ikke ansett som nødvendig å gjøre ny ultralyd av tyreoida.

Diskusjon

Vi ønsker med denne kasuistikken å gjøre oppmerksom på at subakutt tyreoiditt kan være en komplikasjon og oppstå i forløpet eller etterkant av en covid-19-infeksjon. Det er ikke mulig å påvise noen sikker årsakssammenheng mellom covid-19 og subakutt tyreoiditt hos denne pasienten, men vi anser det som sannsynlig.

Subakutt tyreoiditt er antatt forårsaket av en viral infeksjon eller som ledd i en postviral inflammatorisk prosess. Ofte har det vært symptomer på øvre luftveisinfeksjon to til åtte uker i forveien. Klynger av tilfeller har vært rapportert i assosiasjon med coxsackievirus, adenovirus og andre virale infeksjoner (3, 4). Tilstanden oppfattes ikke som knyttet til autoimmun inflammasjon, men det er funnet en sterk assosiasjon til HLA-B35 i flere etniske grupper (3, 4). Man antar at tilstanden oppstår etter virusinfeksjon som skaper et antigen, enten av viral opprinnelse eller som følge av vevsskade som følge av virusinfeksjonen, som bindes til HLA-B35 på makrofager (5, 6). Antigen-HLA-B35 komplekset aktiverer cytotoxicke T-lymfocytter som angriper follikelcellene i tyreoida fordi disse har strukturell likhet med antigenet (7). Inflammasjonsprosessen i tyreoida medfører utslipp av ferdig lagret tyreoidahormon og fører til hypertyreose.

Subakutte tyreoiditter kan følge et typisk forløp med initial hypertyreose, kortvarig eutyreose og avslutningsvis hypothyreose før restitusjon og normalt stoffskifte (2). Hver fase varer typisk i to til åtte uker, men det er store variasjoner. Den hypertyreote fasen varer til lagrene av tyreoidahormon er tømt. Ettersom inflammasjonen i tyreoida dempes vil etter hvert follikelcellene restitueres og igjen produsere tyroksin. I tiden det tar før full restitusjon av follikelcellene kan det være behov for tyroksin-erstattende behandling. Etter restitusjon forventes full normalisering av tyreoidafunksjonen og eventuell subtitusjonsbehandling kan trappes ned og seponeres.

Ut fra det vi vet er dette den første kasuistikken med subakutt tyreoiditt etter covid-19-in-

feksjon i Norge. Det er beskrevet flere kasuistikker internasjonalt med subakutt tyreoiditt etter covid-19-infeksjon (8–10). Diagnosen subakutt tyreoiditt ble vurdert som overveiende sannsynlig grunnet typisk sykehistorie, symptomer, funn ved blodprøver og supplerende ultralyd av tyreoida. Som forventet var det også svært god klinisk effekt av behandling med glukokortikoid i moderat dose.

Det er rapportert at subakutt tyreoiditt kan oppstå både under og – i hovedsak – etter covid-19-infeksjon (8, 10). Studier har påvist at tyreoida har angiotensinkonverterende enzym 2-reseptorer (11), som også er funnet essensielt for at SARS-CoV-2 skal infisere humane celler (9). Vi har ikke funnet litteratur som i detalj beskriver hvordan infeksjon med SARS-CoV-2 forårsaker T-cellemediert skade i tyreoida, men det er nærliggende å tenke seg at patofysiologien ligner det som sees i forløpet av andre virale infeksjoner.

Med denne kunnskapen er det naturlig å tenke seg at vi vil kunne se flere tilfeller av subakutt tyreoiditt hos personer med eller gjennomgått covid-19. Det er derfor viktig å vurdere denne komplikasjonen når en som tidligere har fått påvist covid-19 utvikler tegn til symptomer på hypertyreose samt feber og/eller hals-/nakkesmerter. Subakutt tyreoiditt kan ha diffuse symptomer som potensielt øker risiko for underdiagnostisering. Vi anbefaler liberal kontroll av tyreoideaprovner dersom man får nye symptomer etter initial behandling etter covid-19-infeksjon.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 1.3.2021, første revisjon innsendt 13.3.2021, godkjent 30.5.2021.

EIRIK TJØNNFJORD

er konstituert overlege i blodsykdommer.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RAGNAR BEKKHUS MOE

er overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

WALEED GHANIMA

er ph.d., forskningssjef og professor.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SAAD ABALLI

er overlege og har vært hovedansvarlig for covid-19-pasienter ved sykehuset.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26: 1343–421.
- Benbassat CA, Olchovsky D, Tsvetov G et al. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 631–5.
- de Bruin TW, Riekhoff FP, de Boer JJ. An outbreak of thyrotoxicosis due to atypical subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 396–402.
- Martino E, Buratti L, Bartalena L et al. High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 321–3.

- 5 Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009; 6: 5.
- 6 Nyulassy S, Hnilica P, Buc M et al. Subacute (de Quervain's) thyroiditis: association with HLA-Bw35 antigen and abnormalities of the complement system, immunoglobulins and other serum proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 270–4.
- 7 Kojima M, Nakamura S, Oyama T et al. Cellular composition of subacute thyroiditis. an immunohistochemical study of six cases. *Pathol Res Pract* 2002; 198: 833–7.
- 8 Chong WH, Shkolnik B, Saha B et al. Subacute thyroiditis in the setting of coronavirus disease 2019. *Am J Med Sci* 2021; 361: 400–2.
- 9 Muller I, Cannavaro D, Dazzi D et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 739–41.
- 10 Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S et al. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e237336.
- 11 Rotondi M, Coperchini F, Ricci G et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2021; 44: 1085–90.



Illustrasjonsfoto: iStock

Medisinen i bilder

I DENNE ARTIKKELTYPEN ER BILDET
DET BÆRENDE ELEMENTET

Send inn bilde ledsaget av en kort tekst.

Se forfatterveiledningen på tidsskriftet.no.

Panners sykdom

Figur 2 og engelsk oversettelse på tidsskriftet.no



Røntgenbildet av venstre albue viser løftede fettputer som tegn på hydrops (markert med stjerner), men ingen synlig fraktur eller luksasjon. Det ses en tynn stripe med redusert benteitet subkondralt i ventrale del av capitulum (sort pil), og på CT-bildet samsvarer linjen med flere små gassbobler på samme sted – såkalt vakuumfenomen. Det er også ujevn benkontur ventralt i capitulum. Funnene er typisk for Panners sykdom.

Bildene er av en jente i sen barnehagealder som kom til lege etter fire dagers sykehistorie med smerter og nedsatt bevegelse i venstre albue uten kjent forutgående traume. Pasienten hadde hatt to episoder med sublaksjon av radiushodet, gjerne omtalt som *pulled elbow*, på samme side, sist for to år siden. Ved klinisk undersøkelse var hun lite smertepregget, men hadde 20–30° redusert passiv og aktiv ekstensjon i albueleddet samt lett redusert supinasjon. For øvrig var det normale funn ved undersøkelse.

Panners sykdom er en osteokondrose av capitulum ossifikasjonssenter (1). Sykdommen ble først beskrevet i 1927 av den danske radiologen Hans Jessen Panner, som fant lignende radiologiske forandringer i capitulum hos en ung voksen som man tidligere hadde sett som osteokondrose i hofteepifysen (Calvé-Legg-Perthes' sykdom) (2). Tilstanden er sjelden og forekommer oftest hos gutter under ti år. Etiologien er ikke fullstendig kartlagt,

men det er sett sammenheng mellom tilstanden og traume eller repetitiv valgusbelastning i albuen (3).

Typiske kliniske funn ved Panners sykdom er smerte, hevelse, stivhet og innskrenket bevegelse i albueleddet. Radiologisk kan man se morfologiske avvik, deform kontur, kollaps eller økt tetthet i capitulum (1). Subkondralt vakuumfenomen er et sjeldent funn, men er svært spesifikt for tilstanden. Vakuumfenomenet, som representerer subkondral gassdannelse, er et tegn på beniskemi og kan indikere aseptisk nekrose (1).

Den viktigste differensialdiagnosen til Panners sykdom er osteochondritis dissecans, som typisk forekommer hos eldre barn og ungdom i alderen 10–20 år. Det er uklart om Panners sykdom og osteochondritis dissecans er to forskjellige tilstander eller et kontinuum av samme tilstand. Osteochondritis dissecans er hyppigere assosiert med formasjon av intraartikulære løse benlegemer, lengre sykdomsforløp og hyppigere behov for kirurgisk intervensjon (3). Behandling av Panners sykdom er vanligvis konservativ med hvile og eventuelt immobilisering, og tilstanden tilheler vanligvis uten sekvele.

Pasientens foreldre har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfelleurdert.

Mottatt 25.3.2021, første revisjon innsendt 11.5.2021, godkjent 19.5.2021.

HEGE NORDLIE

hegeja@vestreviken.no
er spesialist i radiologi.
Bilddiagnostisk avdeling
Bærum sykehus
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MAJA ROGNSTAD

er lege i spesialisering.
Ortopedisk avdeling
Bærum sykehus
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HEGE IVELAND

er spesialist i radiologi.
Bilddiagnostisk avdeling
Drammen sykehus
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Anisau A, Posadzy M, Vanhoenacker F. Panner's disease: The vacuum phenomenon revisited. *J Belg Soc Radiol* 2018; 102: 67.
- 2 Claessen FMAP, Louwerens JKG, Doornberg JN et al. Panner's disease: literature review and treatment recommendations. *J Child Orthop* 2015; 9: 9–17.
- 3 Kobayashi K, Burton KJ, Rodner C et al. Lateral compression injuries in the pediatric elbow: Panner's disease and osteochondritis dissecans of the capitulum. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 12: 246–54.

Type I-feil og type II-feil

Anta at man vil prøve ut en ny type medisinsk behandling for å finne ut om denne har bedre effekt enn vanlig behandling (treatment as usual). Det er viktig at sannsynligheten for å komme til feil konklusjon er lav. Men det finnes to typer feilslutninger, og de regnes ikke som like viktige.

	Sannhet H_0 er sann	Sannhet H_A er sann
Beslutning Beholde H_0	Riktig konklusjon (sant negativ)	Gal konklusjon: Type II-feil (falskt negativ)
Beslutning Forkaste H_0 (og påstå H_A)	Gal konklusjon: Type I-feil (falskt positiv)	Riktig konklusjon (sant positiv)

Figur 1 Vi ønsker i størst mulig grad å unngå en type I-feil, illustrert med rød farge, mens vi vanligvis ikke setter like sterke krav til sannsynligheten for type II-feil (gul farge).

I utgangspunktet vet vi ikke hva som er sannhet. Det kan hende at de to behandlingene har samme effekt. Dette kalles nullhypotesen (H_0). Eller den nye behandlingen kan ha bedre effekt enn vanlig behandling. Dette kalles alternativhypotesen (H_A). Merk at dette gjelder for en overlegenhetsstudie (*superiority study*), slik det er beskrevet her. I en ikke-underlegenhetsstudie (*non-inferiority study*), derimot, vil nullhypotesen være at den nye behandlingen er dårligere enn vanlig behandling (1).

To typer feil

Dersom sannheten er at behandlingene har samme effekt, og man konkluderer med at man beholder H_0 , er dette en korrekt konklusjon. Hvis man derimot feilaktig konkluderer med å forkaste H_0 , gjør man en type I-feil. Dette er illustrert i Figur 1. Da vil man kunne ta i bruk den nye behandlingen, til tross for at den i virkeligheten ikke er bedre enn vanlig behandling.

Dersom sannheten er at den nye behandlingen virkelig er bedre enn standard behandling, men ikke påviser dette, gjør man en type II-feil. Da vil man ikke ta i bruk den nye behandlingen, til tross for at den er bedre. Hvis man derimot konkluderer med å forkaste H_0 , gjør man det riktige.

Hypotesene er ikke likeverdige

Situasjonen er ikke likeverdig eller symmetrisk i H_0 og H_A . Hvis vi er i tvil, vil vi akseptere nullhypotesen. Det vil si, vi aksepterer at den kan være sann. Vi ønsker i størst mulig grad å unngå en type I-feil, som illustrert ved fargene i Figur 1. Når man planlegger en studie og den tilhørende statistiske analysen, vil man typisk kreve at sannsynligheten for en type I-feil skal være liten. Ofte kreves at sannsynligheten for type I-feil skal være maksimalt 5 %. Denne grensen for sannsynligheten kalles signifikansnivået. Man stiller vanligvis ikke like sterke krav til sannsynligheten for type II-feil. Sannsynligheten for korrekt å forkaste H_0 når H_A er riktig, kalles statistisk styrke. Det er ganske vanlig å planlegge studier slik at statistisk styrke er minst 80 % eller 90 %. Da vil sannsynligheten for type II-feil bli inntil 20 % eller 10 %. Merk at denne asymmetrien også gjenspeiles i ordvalget: Vi aksepterer H_0 , eller vi forkaster H_0 (og påstår H_A).

Straffesaker i rettsvesenet har en asymmetri som er analog til dette: Der vil nullhypotesen være at tiltalte er uskyldig, mens alternativhypotesen er at tiltalte er skyldig. Hvis retten er i tvil, skal tiltalte ikke dømmes. Og hvis man er i tvil ved hypotesetesting, så aksepterer man at nullhypotesen kan være sann.

Alternativt kan man kalle type I-feil og type II-feil for henholdsvis falskt positive og falskt negative funn – se Språkspalten i dette nummeret av Tidsskriftet (2).

Relevant ved planlegging av en studie

Merk at sannsynlighet for type I-feil og sannsynlighet for type II-feil er relevante størrelser ved planlegging av en studie. Etter at studien og analysene er gjennomført, vil relevante mål på usikkerhet i forhold til konklusjonen være konfidensintervall og p-verdi (3).

STIAN LYDERSEN

stian.lydersen@ntnu.no

er dr.ing. og professor i medisinsk statistikk ved Regionalt kunnskapssenter for barn og unge – psykisk helse og barnevern (RKBU Midt-Norge) ved Institutt for psykisk helse, NTNU.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Skovlund E. Hvordan vise likhet? Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.17.0668.
- 2 Lydersen S. Type I-feil og type II-feil – eller falskt positive og falskt negative funn? Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0118.
- 3 Lydersen S. Statistisk styrke – før, men ikke etter! Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0847.

En general går av

For Geir Riise var det et Kupper'n-øyeblikk da legene vant i arbeidsretten etter sykehusstreiken i 2017. I tolv år har han vært generalsekretær i Legeforeningen. Han rakk å ønske velkommen til et nytt Legenes hus før stafett-pinnen ble sendt videre.

Over tolv år har gått siden forrige intervju, i posthuset på hans tidligere arbeidsplass. Nå åpner han pandemistengte og nyoppussede Legenes hus for intervju og omvisning. Slagordet «For alle leger, hele livet» er godt synlig i foajeen. Her er det også kaffemaskin, møtebord og små «hus» til å jobbe eller møtes i.

– Tanken har vært at alle medlemmer skal kunne bruke huset. Her kan man komme for kaffe og en liten arbeidsøkt hvis man er i byen. Det er først når du skal videre i de indre gemakkene at adgangskortet må tas i bruk.

Fargene er dempet og interiøret gir et gjennomført og moderne inntrykk. Det mest påfallende er kanskje fraværet av de åpne kontorlandskapene, et arbeidsmiljø-

valg fra foreningen som skulle vise seg å være mer fremtidsrettet enn de kunne vite på forhånd.

Mild medisin

For Geir Riise har arbeids- og organisasjonsliv vært en rød tråd. Generalsekretæren fikk jobberfaring fra han var helt ung i forretningen til foreldrene i Brumunddal. Han har jobbet i NHO, vært sjeflege i Statoil, daglig leder i Hjelp 24 (nå Avonova), HMS-direktør i Posten og har alltid vært både politisk og frivillig engasjert. Det de som kjenner ham vil fremheve, er først og fremst hans menneskelige egenskaper. Han omtales som en oppmerksom, omsorgsfull, ivaretagende venn, kollega og leder. Det at flere i helseforvaltningen kunne ønsket seg å ansette Geir Riise, handler nok også om god rolleforståelse, stor arbeidskapasitet og lojalitet. Hans

egne ansatte i Legeforeningens sekretariat har satt pris på hvor opptatt han er av arbeidsmiljø og trivsel på arbeidsplassen. Han er god til å se medarbeidere og både anerkjenner og synliggjør arbeidet som gjøres. Gjerne med et anerkjennende nikk. Han er også kjent for å slå på tråden hvis han tenker at noen har behov for en prat.

– Jeg har snakket med mange ledere i helsetjenesten som har vært ute i hardt vær. En viktig tilbakemelding er at alle synes det har vært fint å bli kontaktet. Mange har opplevd at det plutselig ble helt stille. Det er det viktig å bry seg om. Jeg har fått mange hyggelige tilbakemeldinger på at jeg tar kontakt.

– Hva er det viktigste livet har lært deg så langt?

– Respekten for det enkelte menneske, og det at vi lever våre ulike liv med forskjellige



ståsted. At vi ikke skal være så raske til å dømme, sier han med en stemme som er både mild og tydelig.

Samfunnsansvaret

Kontoret er i hjertet av legenes hus, med plass til et lite møtebord. På veien til kontoret har han vist frem nye og gjenbrukte navn på møterommene, en reise gjennom medisins historie.

– Hvorfor ville du bli generalsekretær i Legeforeningen?

– Jeg har alltid vært opptatt av organisasjon, fag, politikk, økonomi og ledelse. Det å kunne bidra til å sette retning og få ting sammen. Ledelse er et teamarbeid hvor det er laget som lykkes. Generalsekretærstillingen var selve columbi eggene hvor alt dette kunne kombineres. Det jeg allikevel likte best, var at det er en forening som tar et tydelig samfunnsansvar. Jeg har vært privilegert som har fått jobbe med så flinke folk, både i sekretariatet og blant tillitsvalgte, hvor man har troen på at det går an å gjøre en forskjell. Jeg mener Legeforeningen har gjort en stor forskjell, både for helsetjenesten, fagutviklingen og yrkesutøvelse gjennom sine 135 år.

«Man må rigge helsetjenesten ikke bare for godvær, men også for å tåle uvær»

Riise har interesse for historie, og kjenner foreningens historie godt.

– Det har ikke vært mange generalsekretærer i foreningen, jeg er nummer tretten i rekken. Det er fire som har sittet lengre enn meg.

Han ramser opp alle med navn og fartstid.

– Legeforeningen er en medlemsforening, og det viktigste gullet er medlemmer og tillitsvalgte. I løpet av mine tolv år, har vi fått 11 600 flere medlemmer, og nå er det 37 610 medlemmer i foreningen, sier han stolt. Det er et stort fellesskap, og 5 000 verv fylles av 3 500 tillitsvalgte. Når vi drar i samme enden av tauet, har vi stor innflytelse og blir lyttet til.

Høydepunkter

Riise har tenkt over hva som har gjort mest inntrykk i løpet av årene i Legenes hus.

– Etter 22. juli reiste Torunn Janbu, som da var president, og jeg til sykehus og legevakten i Oslo for å takke kollegene som hadde jobbet med alle som ble skadet. Stoltheten over arbeidet, innsatsen og hva de hadde fått til i team var sterkt å få oppleve.

Et annet høydepunkt var innføringen av faste stillinger for yngre leger.

– Fra 1. juli 2015 fikk også leger i spesialisering rett til faste stillinger. Yngre legers forening jobbet for dette i mange år, og det ble etterhvert en viktig sak for hele foreningen.

– Så fikk du også oppleve en sykestreik året etter?

– Ja, det var dessverre nødvendig. Vi tapte i første runde med tvungen lønnsnemd, og saken gikk videre til arbeidsretten. Jeg var skøyteinteressert og husker da Kupper'n løp 10 000 på 15:46,6. Da vi vant i arbeidsretten 6. november i 2017 var det et Kupper'n-øyeblikk. Det var vill jubel i Legenes hus.

– Vi hadde fått støtte fra en samlet fagbevegelse. Det handlet om kollektivt vern og innflytelse på egen arbeidstidsorganisering.

Etablering av fagaksen, med første faglandsrådsmøte i 2018, er han også glad for å ha vært med på. Verdt å nevne er også kampanjen Gjør kloke valg, som har stor oppslutning i fagmiljøene, slik at overbehandling kan reduseres.

– En av nøklene til foreningens suksess, er at man har klart å organisere både fag og politikk i samme forening. Nærheten til helsetjenesten er den store styrken til Legeforeningen. Ingen annen legeforening i verden har en så høy andel av yrkesaktive leger. Omtrent 95 prosent av alle yrkesaktive leger er med i foreningen. Vi har nylig publisert en underveisrapport om covid-19. Rapporten formidler informasjon fra leger som har stått i frontlinjen, slik at hele samfunnet kan lære av det som manglet, men også av hva som fungerte, da pandemien rammet oss.

Pandemitid

Foreningen har også fått kritikk under pandemien, og noen har ment at foreningen ikke har vært synlig nok.

– Ja, det kan være uttrykk for en forståelig frustrasjon. Vi har vært tydelige og sagt fra om mangelen på intensivplasser, for liten kapasitet i kommunehelsetjenesten og mangel på smittevernustyr. Vaksinerings- og helsepersonell har vi tatt opp gjentatte ganger. Da regjeringen snudde, sa Høie at det blant annet var fordi Legeforeningen hadde sagt så tydelig fra.

– Ikke alt arbeid i foreningen er kanskje synlig for medlemmene?

– Noen ganger jobber vi over radaren, noen ganger under og noen ganger i kombinasjon. Jeg har jobbet under tre presidenter, og alle har vært opptatt av hvordan Legeforeningen skal oppnå størst mulig innflytelse. Jeg mener vi har fått til mye sammen.

Han er opptatt av at erfaringene og rapportene må brukes godt.

– Hva kan vi lære av koronapandemien? Jo, at man må rigge helsetjenesten ikke bare for godvær, men også for å tåle uvær. Statsbudsjettet inneholder et taktskifte, som må forsterkes i framtidige budsjetter. Fastlegeordningen trenger bedre finansiering som sikrer rekruttering og stabilisering. Legeforeningens kampanje, «Helse og trygghet først», er viktig for helsetjenesten.

– Hva gikk bra under pandemien?

– Det beste kom til uttrykk da det gjaldt. Leger, sykepleiere og annet helsepersonell gjorde jobben. Da virker det rart å skulle måtte argumentere for smittevernustyr og vaksiner.

«For å kunne yte god helsehjelp, må leger ta vare på seg selv og få den hjelpen de trenger når de har behov for det»

– Det arbeidsmedisinske perspektivet i deg våknet?

– Vaksinene er også en del av nødvendig verneustyr, slår han fast. Det burde vært håndtert slik fra første dag av. Alle skal ha et fullt forsvarlig arbeidsmiljø, og slik har det ikke vært. Likevel har kollegene gjort jobben. Både av hensyn til arbeidsmiljø, beredskap og ressurser, burde helsepersonell vært prioritert tidligere. Vi har for få intensivsengeplasser og allerede før pandemien jobbet fastlegene i snitt over 55 timer i uken. Det var ingen tvil om at vi trengte de hendene vi hadde. Alle i Norge har selvfølgelig krav på en helsetjeneste, men da må myndighetene sørge for at vi ikke får en ytterligere knapphet på personell på grunn av smitte og sykdom.

Bredt tilbud

Riise er opptatt av at Legeforeningen har et bredt tilbud til medlemmene.

– Vi har utviklet hjelpe- og støttetiltak for medlemmene. Villa Sana ved Modum bad har stor pågang og tilbudet er forsterket. Vi har også etablert et tilbud ved Trasoppklinikken for leger med rusproblemer. For å kunne yte god helsehjelp, må leger ta vare på seg selv og få den hjelpen de trenger når de har behov for det. Dette er et arbeid Legeforeningen har prioritert sammen med SOP (Sykehjelps- og pensjonsordningen for leger). Vi har også fått til gode medlemsfordeler gjennom Akademikerne Pluss.

Det er mange som bidrar til helheten.



Alle foto: Birgit Solhaug

GEIR RIISE

Født 10. september 1955

Cand. med., Universitetet i Tromsø 1984

Master i helseadministrasjon, Universitetet i Oslo 1995

Bedriftsoverlege i Statoil Norge AS og sjeflege i Statoil-konsernet 1987–98

Medisinsk fagsjef, NHO 1998–01

Avdelingsdirektør, NHO 2003–04

Daglig leder, Hjelp 24 Bedriftshelsetjeneste (nå Avonova) 2004–06

HMS-direktør, Posten Norge AS 2006–09

Generalsekretær i Legeforeningen 2009–21

Styreleder, Fontenehuset Oslo sentrum fra 2012

Nestleder, landsstyret Blå Kors fra 2020

Styreleder, Kreftforeningen fra 2020

– Tidsskriftet er en viktig del av foreningen. De jobbet dag og natt med å formidle kunnskap til kollegene da pandemien traff landet. Legeforeningen har på ulike måter gitt vesentlige bidrag til å håndtere pandemien til beste for hele samfunnet. Foreningen har bidratt til at det er opprettet 100 ekstra nye LIS-stillinger i statsbudsjettet. Bare Jus og arbeidslivavdelingen har 12 000 henvendelser i året. Vi er der for å bidra til at leger skal ha best mulig trygghet i arbeidshverdagen. Vi svarer på over 100 høringer i året. Legeforeningen med alle sine foreningsledd er en tung aktør i offentligheten og totalt nevnt i om lag 45 000 oppslag i tradisjonelle medier i 2020. Listen er lang og han kunne ha fortsatt.

– Hvilke utfordringer ser du fremover?

– Det har vært mye bunnlinjefokus i organiseringen av helsevesenet. Men leger motiveres av tydelig og synlig anerkjennelse for god behandling og kvalitet og et godt arbeidsmiljø. Høy faglig kvalitet gir også lønnsom og god ressursutnyttelse.

– Avholdssaken har vært viktig for deg, også som en del av arbeidet med arbeidsmiljø?

– Det har vært med meg hele veien, ja. – Har det påvirket foreningen, tror du?

– Det brukes lite alkohol på Legeforeningens arrangementer nå. Det tror jeg ikke handler om meg, men en trend i tiden.

Man skal også være bevisst hva man bruker medlemmenes penger til.

– Det ryktes at du allikevel har tatt et glass champagne i det britiske overhuset?

Han ler godt.

– Det hadde mange veldig glede av.

Nye verv

– Hva skal du gjøre nå?

– Jeg er styreleder i Kreftforeningen, nestleder i Blå Kors og styremedlem i Rehabiliteringssenteret AiR, i tillegg til noen andre styreverv.

At han skulle gå av med pensjon fra Legeforeningen har vært planlagt lenge.

– Da jeg begynte i jobben, visste jeg at pensjonsalder var 65 år. Så ble vi enige om at jeg skulle fortsette et ekstra år for å fullføre Legenes hus, i tillegg til noen andre oppgaver. Nå får vi den første kvinnelige generalsekretæren i Legeforeningens historie, det er flott.

– Du er politisk engasjert. Hvordan var det å ha en så upolitisk rolle i foreningen?

– Det er presidenten og sentralstyret som har ansvaret for det politiske arbeidet. Foreningen har en todelt, enhetlig ledelse. Presidenten er øverste leder for foreningen, mens generalsekretæren er foreningens forretningsfører, ansvarlig for sekretariatet og er presidentens nærmeste rådgiver.

– Er det noen ganger du har hatt lyst til å ytre din mening?

– Det har jeg hatt rikelig mulighet til å gjøre internt. Det er takhøyde her.

– Hvis du kunne lære deg noe nytt nå som du går av med pensjon, hva skulle det være?

– Jeg har alltid vært veldig opptatt av historie.

«Nå får vi den første kvinnelige generalsekretæren i Legeforeningens historie, det er flott»

– Så hvis du kunne vært med på en historisk hendelse, hvilken skulle det ha vært?

– Hvorfor ikke Eidsvoll i 1814? Det la grunnlaget for det moderne Norge.

Riise er kjent for å jobbe mye, men sette familien først.

– Jeg har lyst til å bruke mer tid på familien. Bruke tid sammen med Nina, våre tre barn, svigerbarn og fem barnebarn.

– Hva gjør dere sammen?

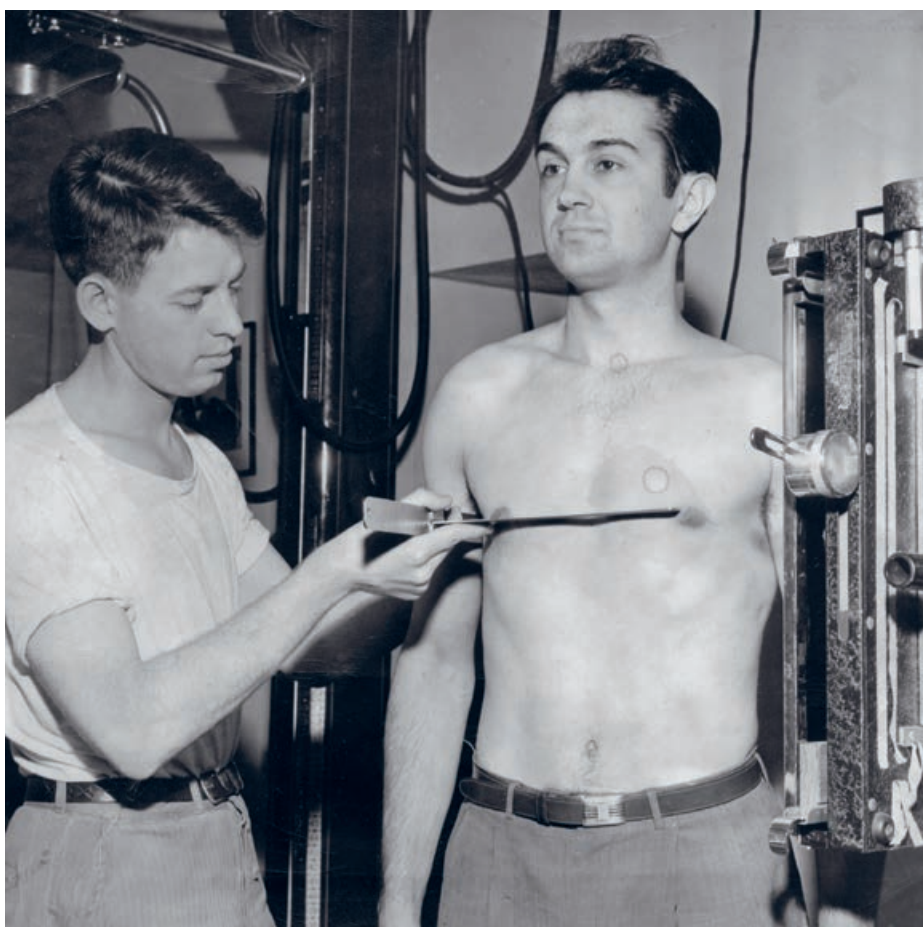
– Vi er mye på hytta, på Sjusjøen om vinteren og Sunnmøre om sommeren. På sommerhytta liker vi blant annet å fiske. Hele familien har vært der hver sommer siden 1982. Da gjør vi ting vi snakker om resten av året og gleder oss til å gjøre igjen.

MARIT TVEITO

marit.tveito@aldringoghelse.no

De sultet seg for å hjelpe andre

I november 1944 spaserte 36 unge amerikanske menn inn på Universitetet i Minnesota. De hadde samtykket til å delta i Minnesota semi-sult-studien, hvor de gjennom seks måneder skulle følge en kalorifattig diett og sulte seg til undervekt. Studien belyste et spørsmål som har vært spesielt viktig for forståelsen av spiseforstyrrelser: Hva er de psykologiske konsekvensene av sult og undervekt?



Figur 1 Tekniker William Steinberger og deltaker Gerald Wilsnack ved starten av studien. Foto: Hennepin County Library

Sult og undervekt var en stor utfordring under den andre verdenskrigen og påfølgende hungersnød i Europa og Asia. Man visste lite om de fysiologiske og psykologiske konsekvensene av sult og hvordan underernærte mennesker best kunne reernæres, slik at de kunne bidra i gjenoppbyggingen av sine samfunn. Dette var bakgrunnen for at prosjektleder Ancel Keys og kolleger ville studere konsekvensene i et kontrollert miljø. I 1950 ble de fullstendige resultatene publisert i tobindsverket *The Biology of Human Starvation* (1). I dag, 70 år senere, er studien fremdeles en svært viktig beskrivelse av de psykologiske følgene av sult og undervekt. Dette har vært spesielt viktig for forståelsen av de spiseforstyrrelser som kjennetegnes av alvorlig lav vekt, som anoreksi og lignende tilstander der deler av symptombildet er direkte forårsaket av sult.

Vil du sulte for å hjelpe andre?

Keys og kolleger rekrutterte 36 unge menn fra den amerikanske siviltjenesten. Alle delte religiøse eller ideologiske overbevisninger som medførte at de ble fritatt fra militærtjeneste som soldater i krig. Kriteriene for deltakelse var god fysisk og mental helse samt evne til å håndtere stress. Under studieperioden bodde de på Universitetet i Minnesota med tilgang til bibliotek, oppholdsrom, klasserom og felles sovesal. I kjelleren befant selve laboratoriet seg, hvor testene ble gjennomført. Måltidene ble servert på en kafeteria halvannen kilometer unna.

Studien startet 19. november 1944. Først skulle deltakerne gjennomgå en kontrollperiode på tre måneder, der de fulgte en diett som inneholdt ca. 3 500 kalorier per dag, nok til å opprettholde daværende vekt. Etter kontrollperioden fulgte semi-sultperioden, som varte i seks måneder. I dette tidsrommet ble dietten redusert til ca. 1 600

kalorier per dag. Målet var at hver deltaker skulle miste 25 % av kroppsvekten sin. Etter disse seks månedene fulgte tre måneder med reernæring, der kalorimengden ble økt for å oppnå vektoppgang. Mennene ble randomisert til én av fire kalorigrupper i denne fasen: enten 2 400, 2 700, 3 100, eller 3 400 kalorier per dag. Måltidene ble servert to ganger om dagen og bestod av enkelt kosthold med mye poteter, kål og brød. Det skulle ligne maten som sivilbefolkningen i Europa hadde tilgjengelig.

«Det var en generell økning av psykopatologi fra kontrollperioden og utover i semi-sultperioden»

Under hele studien ble det foretatt regelmessige tester. Keys og hans kolleger målte blant annet blodtrykk, puls, vekt/høyde, metabolisme, avføring, urin og sædkvalitet (figur 1). De målte også psykologisk fungering med spørreskjemaer, intervjuer, kognitive oppgaver og observasjoner. Alle deltakerne hadde samtale med psykolog én gang i uken. Personlighet og symptomer på psykisk uhelse ble målt med standardiserte tester, der spesielt spørreskjemaet MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) ble tillagt vekt. I tillegg ble alle deltakerne bedt om å føre dagbøker, som ble lest av Keys og kolleger.

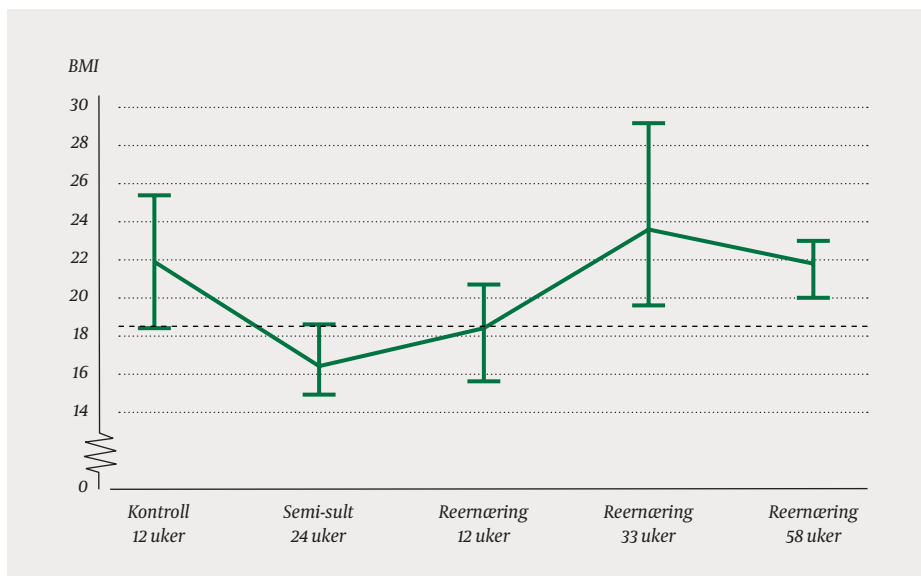
Mennene var forventet å holde seg aktive under hele studien. De måtte gå 35 kilometer i uken og bruke 15 timer per uke på ulike tildelte oppgaver. Utover dette var de frie til å bruke tid på andre ting. De arbeidet og var involvert i ulike fritidsaktiviteter, fulgte ordinære universitetskurs og kunne opprettholde sosial omgang med venner og kjærester.

Kontrollperioden – god fungering

De første tre månedene forløp uproblematisk. Mennene fant seg til rette og dagene gikk med til arbeid, studier, tester og fritidsaktiviteter. Den tildelte kalorimengden i denne kontrollperioden var nok til å vedlikeholde vekten, og øvrige tester viste normal fysiologisk og psykologisk fungering.

Semi-sultperioden – energitap, nevroser og sammenbrudd

Etter tre måneder startet den kritiske perioden med semi-sult. De første ukene gikk



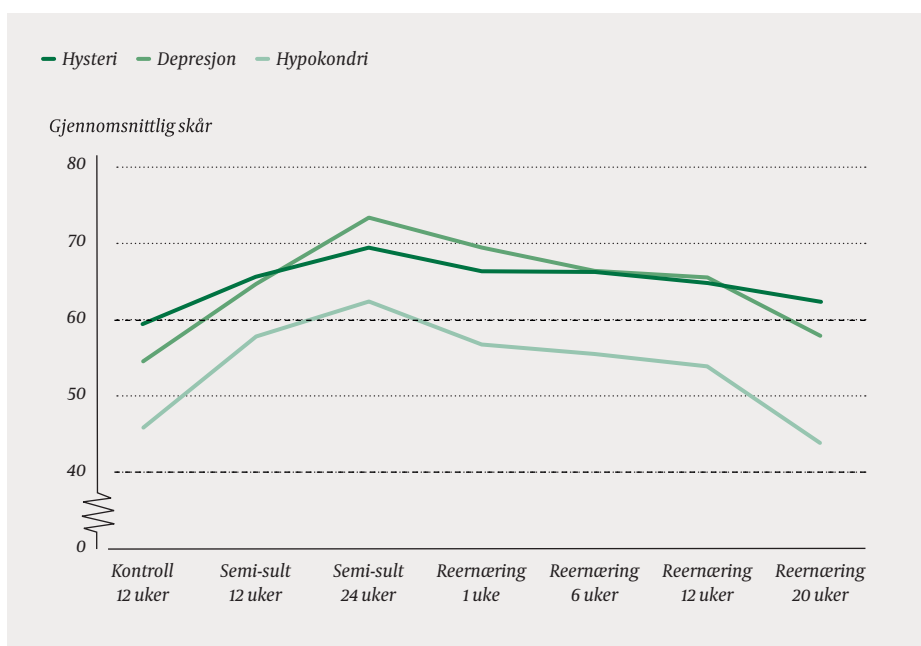
Figur 2 Endring i kropps masseindeksen (BMI) fra kontrollperioden og til slutten av semi-sultperioden (gjennomsnitt og minimal/maksimal verdi). Stiplet linje illustrerer nedre grense for normalvekt (18,5).

vekten raskt ned, men mennene hadde fortsatt energi til å fortsette sine liv uten altfor store plager. Én av deltakerne beskrev senere i et intervju:

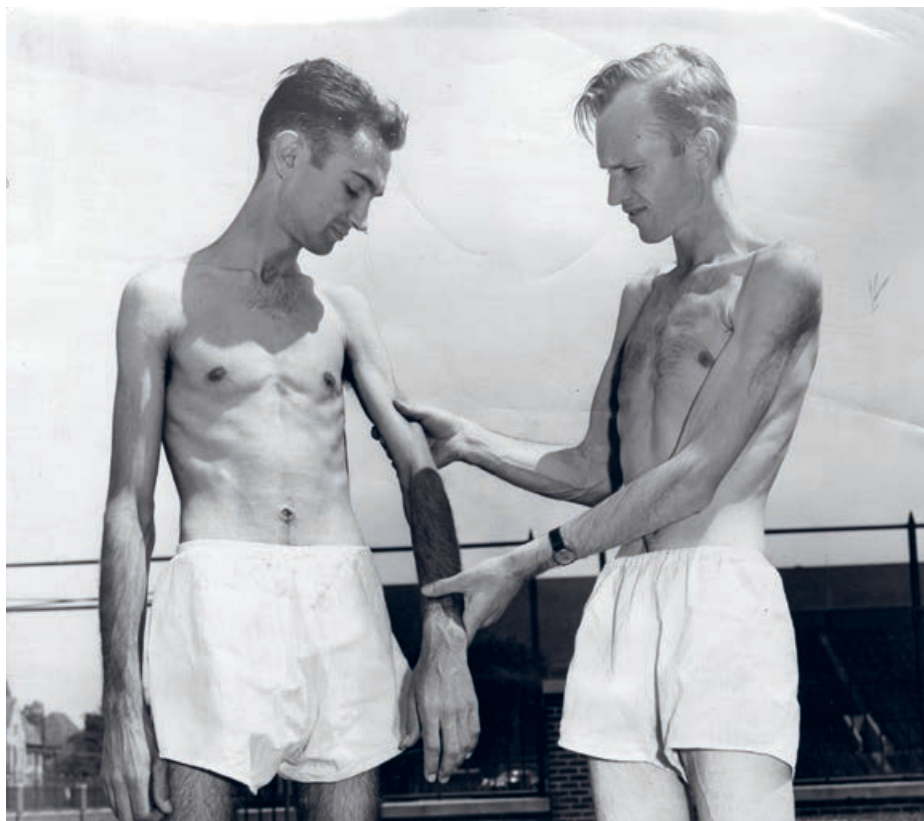
«Men, det tok ikke lang tid før vi begynte å miste vår vilje til å gjøre noe som helst som krevde energi. Dagene begynte å dra ut, hver

dag ble lenger og lenger, og det virket som om sultperioden ikke hadde noen ende. Seks måneder virket som en evighet» (2).

Sultfølelsen økte, mens ønsket om aktivitet minsket. Interessen for kvinner og sex ble også kraftig redusert, og en deltaker beskrev at han hadde «... ikke mer seksual-



Figur 3 Resultatene fra MMPI-testingen viste at deltakerne skåret over normalområdet i semi-sultperioden. Stiplede linjer illustrerer nedre og øvre normalskår.



Figur 4 Gerald Wilsnack og Marshall Sutton ved studiens slutt. Foto: Hennepin County Library

drift enn en syk østers» (1, s. 839). De fysiske endringene begynte å gjøre seg gjeldende: magert ansikt og synlig utstikkende ben på kroppen. Det var vondt å sitte på harde overflater, og mennene bar derfor med seg puter for å sitte på. Figur 2 viser endringen i kroppsmassindeksen fra kontrollperioden og til slutten av semi-sultperioden. Kroppsvekten gikk ned til alvorlig undervekt, med gjennomsnittlig kroppsmasseindeks på 16,4. Dette er et nivå man typisk ser hos pasienter med alvorlig anoreksi. Sult og undervekt var forbundet med en rekke fysiske plager, likevel var det de psykologiske endringene som i størst grad gjorde seg gjeldende for deltakerne.

I løpet av perioden med semi-sult utviklet mennene en rekke psykiske plager. Disse varierte fra det som ble kalt milde kliniske nevrososer til alvorlige psykiske sammenbrudd. Endringene i atferd, tanker og følelser var påfallende. De største forandringene var tap av vilje og motivasjon, overdreven opptatthet av mat, tap av libido, manglende interesse for sosialt samvær med andre, irritabilitet, kranglevorenhet, nedstemthet

og engstelse. Flere opplevde også overspisingsepisoder, der de mistet kontrollen over matinntaket. Disse endringene ligner symptomene man ser hos pasienter med spiseforstyrrelser. Én av deltakerne erindret i ettertid:

«Minnesota-studien viste at selv friske personer utvikler depressive symptomer ved langvarig sult og undervekt»

«Vi ble veldig irritable og intolerante. Små ting irriterte oss. Vi var ikke lenger høflige mot hverandre, eller mot besøkende ... Det virket som om all sivilisert atferd hadde blitt fjernet, og eksponerte dyrene i oss» (2).

Under kontrollperioden rapporterte 6 % av mennene at de ble utålmodige når de ble forstyrret eller spurt om noe. Etter seks måneder med semi-sult steg dette tallet til 44 %. Likeledes økte antallet som ønsket å være alene fra 6 % til 50 %. Irrita-

bilitet og sosial tilbaketrekning er vanlig hos pasienter med spiseforstyrrelser, og funnene fra Minnesota-studien viser at dette ikke nødvendigvis betyr at pasientene er «vanskelige», men at personlighetsendringene heller er forårsaket av sult og undervekt.

Mange av deltakerne drømte og snakket mye om mat, fant nytelse i å se på andre spise, og flere samlet på matoppskrifter. Spisevanene endret seg også, og for mange ble måltidene ritualisert. Noen tygde sakte, blandet mat, slikket tallerkenen ren og brukte mye salt og krydder. Andre smuglet mat ut og spiste alene under lange ritualiserte sesjoner. Ekstrem opptatthet av mat og spesielle spisevaner er vanlig hos pasienter med spiseforstyrrelser.

Resultater fra MMPI-testing indikerte at det var en generell økning av psykopatologi fra kontrollperioden og utover i semi-sultperioden. Økningen fortsatte til den nådde sitt høyeste nivå ved seks måneder med semi-sult. På det tidspunktet hadde mange av deltakerne MMPI-skårer over normalområdet. Keys og kolleger merket seg at spesielt dimensjonene *depresjon*, *hypokondri* og *hysteri* (angst) økte betraktelig under semi-sultperioden (figur 3). Denne kollektive økningen ble referert til som *semi-sultnevrose* og ansett som en vanlig psykologisk konsekvens av semi-sult, siden den kjennetegnet de fleste mennene. Spesielt symptomer på depresjon, som nedstemthet og tilbaketrukkethet, var vanlige. Depresjon er den vanligste komorbide lidelsen med spiseforstyrrelser, og resultatene fra Minnesota-studien viste at selv friske personer utvikler depressive symptomer ved langvarig sult og undervekt.

Den psykologiske tilstanden til deltakerne forverret seg gradvis over tid. Flere av mennene opplevde overspisingsepisoder der de mistet kontrollen over matinntaket. Keys beskriver én av disse, som etter syv uker med semi-sult «... led et plutselig 'komplett tap av viljestyrke' og spiste flere kjeks, en pose popkorn, og to overmodne bananer før han klarte å 'ta tilbake kontrollen' over seg selv. Han ble umiddelbart alvorlig emosjonelt oppskaket, og kvalm, og da han kom tilbake til laboratoriet kastet han opp» (1, s. 887).

Slike overspisingsepisoder er vanlige ved alle spiseforstyrrelser og er ofte en reaksjon på vanskelige følelser. Minnesota-studien viste at det også kan være en fysiologisk reaksjon på sult.

De hittil nevnte psykiske helseplagene var vanlige. Keys skal under perioden med semi-sult ha sagt til sin kone: «Hva er det jeg gjør mot disse unge mennene? Jeg ante ikke at det kom til å bli så hardt som dette» (3). Seks av mennene utviklet alvorlige psykiske problemer. For å illustrere hvor psykologisk belastende semi-sult var for mange, vil kasuistikkene fra noen av disse gjengis kort her.

En av deltakerne led de første ukene av de vanlige symptomene ved semi-sultnevrose. Han var også plaget av «rare drømmer om å spise senile og gale mennesker» (1, s. 884). Ved uke 9 ble tilstanden forverret: «Han snakket om å være ute av stand til å stoppe de snurrende ideene om 'mat, mat, mat' og begynte å utvise andre tegn på en alvorlig forstyrrelse i personlighet» (1, s. 885). Etter at han gjentatte ganger brøt dietten «utviklet han et voldsomt emosjonelt utbrudd med flyktige ideer, gråt, snakk om selvmord og trusler om vold» (1, s. 885). Deltakeren ble ekskludert fra studien og lagt inn på en psykiatrisk klinikk. På dette tidspunktet ble han karakterisert som hypomanisk.

En annen deltaker hadde også problemer med å følge dietten og fikk en overspisings-episode. Etter ni uker med semi-sult «... ble det klart at han var anspent og bekymret seg mye ... Han begynte å innta tyggegummi i enorme kvanta (opp mot 40 pakker på én dag) ... Under de siste seks ukene av semi-sultperioden økte mannens uro, skyldfølelse og generelle nervøsitet betraktelig ... Han spiste faktisk søppel, en brødskrive han hadde funnet på bakken, og lunsjen til en student som han stjal» (1, s. 889–90). Deltakeren ble ekskludert fra studien og senere innlagt på psykiatrisk avdeling.

En deltaker utviklet alvorlige symptomer på depresjon og etter hvert selvskadning. Denne mannens «... semi-sultnevrose nådde dramatiske proporsjoner. Han led betraktelig av sult, svakhet, irritabilitet, og surmuling ... På den siste dagen med semi-sult kollapset han på tredemøllen ... Han fikk en akutt emosjonell reaksjon fordi han følte han hadde feilet å leve opp til de standardene han hadde satt for seg selv» (1, s. 893–4).

Reernæringsperioden – sakte lindring

Etter seks måneder med sult begynte reernæringen. Mange av mennene hadde håpet denne perioden skulle døyve sulten og få dem til å føle seg bedre. Isteden ble også dette en utfordrende periode, spesielt

for dem som hadde blitt randomisert til gruppene som fikk færrest kalorier.

Deltakeren vi beskrev avslutningsvis i forrige del, ble uheldigvis randomisert til den nest laveste kalorigruppen i reernæringsperioden. Det var derfor lite lindring, og alvorlige psykologiske komplikasjoner ble tydelige:

«Mot slutten av den første uken med reernæring skadet han sin venstre hånd da bilen hans skled av jekken. En finger ble revet ¾ av ... og krevde kirurgisk behandling. Han fremstilte dette som en ulykke, men betrodde sannheten til en prosjektmedarbeider. For å slippe fri fra eksperimentet hadde han forsøkt å lemleste seg selv» (1, s. 894).

«Studien understreker at normalisering av undervekt er et viktig mål for tilfriskning ved behandling av undervektige pasienter med spiseforstyrrelser»

Ukene var tøffe, og senere skrev han i dagboken:

«Gud, gi oss ingen flere uker som denne ... Jeg har vært mer deprimert enn aldri før ... Med mindre jeg tvinger meg selv til å være munter, er jeg sikker på at jeg vil synke inn i en håpløs fortvilelse som kan lede til et komplett mentalt og fysisk sammenbrudd» (1, s. 894–5).

På et tidspunkt besøkte han en venn sammen med sin søster. Under middagen gikk han ut for å hogge ved og endte opp med å hogge av seg tre fingre. Senere benektet han at dette var med overlegg, men Keys og medforfattere tvilte på at dette var en ulykke. Tross disse alvorlige reaksjonene og hendelsene fullførte deltakeren studien, et vitnesbyrd på at forskningsetiske prinsipper på denne tiden var ulike de i dag.

Reernæringsperioden ble likevel for de fleste deltakerne ledsaget av en gradvis psykologisk forbedring. Symptomer på depresjon og angst avtok, og energinivået kom gradvis tilbake. Flere kalorier var assosiert med større psykologisk forbedring, spesielt på depressive symptomer. Den gruppen med færrest kalorier viste mindre tegn til forbedring. Disse funnene er i tråd med det man ser hos undervektige pasien-

ter med spiseforstyrrelser, der psykologisk fungering ofte bedres i takt med reernæring.

Det ble også klart for Keys at vektoppgang fra en undervektstilstand krevde flere kalorier enn antatt. Selv etter tre måneder med reernæring var mange av deltakerne fremdeles undervektige (figur 4). En mindre andel av mennene ble også fulgt opp etter reernæringsperioden. De var her frie til å spise hva de ville, og den fysiske og psykologiske forbedringen fortsatte. En av konklusjonene i studien var at mennesker i en undervektstilstand må rehabiliteres fysisk for å lindre de psykologiske plagene. Dette må skje gjennom rikelige mengder kalorier. Studien understreker at normalisering av undervekt er et viktig mål for tilfriskning ved behandling av undervektige pasienter med spiseforstyrrelser.

Krigen opphørte da studien var i sin siste fase. Mange av deltakerne ergret seg over at deres offer ikke umiddelbart kom befolkningen i Europa til gode. Preliminære resultater fra studien kom likevel til nytte i møte med utsultede krigsofre. Rådene i behandling av disse var klare: Gi dem rikelig med mat slik at deres psykologiske fungering blir bedre og de kan ta fatt på å gjenoppbygge sine samfunn.

Arven fra Minnesota-studien

70 år etter at resultatene ble publisert, står Minnesota-studien igjen som en viktig kilde for å forstå følgene av sult. Fremfor alt viste den hvor store de psykologiske påkjennningene av langvarig sult og undervekt er. Til tross for de åpenbare fysiske endringene som følge av sult oppsummerte deltaker Jim Graham studien slik:

«... men den viste også at de største forandringene var psykologiske; depresjon og apati endret seg mer enn kroppsvekten» (2).

Selv om deltakerne måtte utholde store påkjenninger, uttrykte mange at de var glade for å ha deltatt. De anså deltakelsen som et offer for menneskeheten. I en oppfølgingsstudie fra 2018, da de gjenlevende deltakerne var 70–80 år, sa alle utenom én at de ville deltatt igjen (4). Selv 70 år etter publikasjonen fortsetter studien å vekke interesse og tilføre viktig kunnskap til ulike fagfelt.

LASSE BANG

lasse.bang@fhi.no

er ph.d. og forsker ved Folkehelseinstituttet. Han har tidligere vært ansatt ved Regional seksjon for spiseforstyrrelser, Oslo universitetssykehus, og har mange års erfaring med forskning på spiseforstyrrelser.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØYVIND RØ

er ph.d., spesialist i psykiatri og forskningsleder ved Regional seksjon for spiseforstyrrelser, Oslo universitetssykehus og professor ved Institutt for klinisk medisin., Universitetet i Oslo. Han har mange års klinisk og forskningsrelatert erfaring med spiseforstyrrelser og er nasjonal koordinator for Nasjonalt klinisk nettverk for spiseforstyrrelser.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- | | | |
|---|--|---|
| <p>1 Keys A, Brožek J, Henschel A et al. The biology of human starvation. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press, 1950.</p> <p>2 Minnesota semi-starvation experiment [Video]. Fort Collins, CO: Colorado State University, 1990.</p> | <p>3 Kalm LM, Semba RD. They starved so that others be better fed: remembering Ancel Keys and the Minnesota experiment. <i>J Nutr</i> 2005; 135: 1347–52.</p> <p>4 Eckert ED, Gottesman II, Swigart SE. A 57-year follow-up investigation and review of the minne-</p> | <p>sota study on human starvation and its relevance to eating disorders. <i>Archives of Psychology</i> 2018; 2. Lest 24.2.2021.</p> |
|---|--|---|

NYE UTSTILLINGER
VENTER PÅ DEG

LIV OG DØD

Mennesket i forandring
fra Nasjonalt medisinsk museum

Foto: Helge Brekke Collage: mrwho.no

Foto: NTM / Aas & Bergseth

NYE UTSTILLINGER - VITENSHOW - SOMMERAKTIVITETER - KAFÉ - MUSEUMSBUTIKK

GERHARD MUNTHE

Eventyrlige interiører

Foto: Nasjonalmuseet

«Du er lege, er du ikke?»

De fleste kolleger har opplevd det. Å komme til et selskap med mange gjester du ikke kjenner, og så bli sittende til bords med en som åpner samtalen med: «Du er lege, er du ikke?»

Her følger et kort referat fra et middagsselskap jeg deltok i for en tid siden.

Hun: - Med årene har jeg gjort meg noen erfaringer med legestanden. La meg si det med en gang; jeg er ikke imponert.

Jeg: - Nei vel?

Hun: - I mange år har jeg hatt helseproblemer. Jeg har måttet skifte fastlege flere ganger, og jeg skal forklare hvorfor. En av fastlegene brydde seg ikke en døyt om hva jeg fortalte. Under konsultasjonen skrev hun ut resept på et annet menneske. Hva byr du meg? I det hun nærmest dyttet meg ut gjennom døra, antydet hun at jeg med fordel kunne gå ned i vekt. Overvektig, jeg? Så hun ikke at jeg bare har en litt tung beinbygning?

«Her følger et kort referat fra et middagsselskap jeg deltok i for en tid siden»

Jeg: - Nå får vi visst forretten, en rekecocktail.

Hun: - Gamle reker blandet med giftig majones tåler jeg ikke. Da får jeg pustevisker.

Jeg: - Jeg kan ta forretten din.

Hun: - Jeg har lenge slitt med svelgevansker. Av en fastlege, en ordentlig fusentast, fikk jeg noen reseptfrie halstabletter. Jeg forklarte at ondet nok var alvorligere enn som så, og at det satt dypere. Med dårlig skjult latter sa legen at da fikk jeg prøve noen stikkpiller. Hva gir du meg?

Jeg: - Tja.

Hun: - Jeg har også en grusom hodepine. Særlig i bakhodet. Nei forresten, mest i tinningen. Og i pannen. Fastlegen jeg hadde på den tiden, henviste meg til en nevrolog. Før jeg kom til nevrologen skrev jeg en liste over alle plagene mine. Listen ga nevrologen en god dag i. Han var en mister *know-it-all*, en arrogant besserwisser med jernkors og ekeløv. Han begynte å kile meg under beina til tross for at jeg presiserte at det var hodet jeg hadde vondt i. Han ville dessuten ha en undersøkelse av meg som han kalte EEG. Med den kunne man måle strømstyrken i hjernen. Jeg ville vite om min dårlige hukommelse kanskje skyldtes svakstrøm i hjernen. Tenk, han nedverdiget seg ikke en gang til å svare meg. Hva synes du?

Jeg: - Jo, jo.

Hun: - Ved siden av kronisk slapphet har jeg store søvnvanter. Gjennom årene har jeg derfor samlet på artikler om søvn som jeg

har klippet ut fra ukeblader. Artikkene har jeg samlet i en perm. Da jeg oppsøkte fastlegen, brydde hun seg katten i permen min. Hun snakket med forakt i stemmen om ukebladlitteratur, til tross for at jeg fortalte at jeg har en søster som skriver i et ukeblad og at hun er svært dyktig. Legen presterte å si at hardt arbeid og ren samvittighet var en god sovepute. Jeg spurte om hun dermed antydet at jeg var en latsabb med dårlig samvittighet? Hun gadd ikke en gang svare meg. Hva mener du?

Jeg (mumlende): - Vel, dersom det ryker av hovedretten nå, må det være frostrøyk.

Hun: - Hva sa du? Jeg har dessuten sykdomsangst. Fortalte jeg om den gangen fastlegen henviste meg til en psykiater? Det var en pussig figur. En lavpannet dilettant. Under konsultasjonen virket han helt åndsfraværende. Jeg mistenkte ham for å sitte og tenke på den kommende sommerferien. Da timen var over, sa han at jeg endelig ikke måtte glemme det han hadde sagt meg. Det eneste jeg kan huske han sa, var «hm». Hva synes du?

Jeg: - Hm.

Hun: - En gang oppsøkte jeg en eldre lege som jeg tenkte måtte være dyktig fordi han hadde lang erfaring. Han viste seg å være en grinete, atal og snarsint type som var gått lei av pasienter. Etter at jeg så vidt hadde begynt å fortelle om plagene mine, avbrøt han meg bryskt og sa jeg nok var litt av en hypokonder. Hypokonder? Jeg? Som flere ganger har vært på gravens rand? Idet han skyflet meg ut av kontoret ga han meg en resept på noen piller jeg kunne ta i påvente av alderdommen. Hva gir du meg?

Jeg: - Vel.

Hun: - Jeg har lenge slitt med ryggplager. En av kollegene dine, hun skulle være særlig flink med ryggsykdommer, snakket så fort at jeg ikke fikk sagt et ord.

Jeg (mumlende): - Ja, hos enkelte mennesker går kjeften raskere enn ei lemen rumpe.

Hun: - Hva sa du? Legen sa jeg måtte slutte med ryggkorsett umiddelbart. Jeg fikk ikke frem at jeg hadde lagt vekk korsettet for seks år siden. Hun mente jeg måtte sove på et hardt underlag, og at jeg burde skaffe meg en finerplate. Hun presiserte at platen måtte plasseres under madrassen, ikke under sengen. Trodde hun jeg var komplett idiot? Hva synes du?

Jeg: - Ja, jo.

Hun: - Jeg har også lett for å få magekatarr. Det svir, verker, bobler og freser i magen, og avføringen blir som sjokoladesaus.

Jeg: - Her kommer desserten. Sjokolademousse. Jeg tror jeg står over.



KARL O. NAKKEN

karln@ous-hf.no

er dr.med., nevrolog og pensjonert overlege. Han var i mange år medisinsk ansvarlig ved Spesialsykehuset for epilepsi i Sandvika.

Foto: privat

Selv mord under en pandemi

Selv mordsraten kan ha gått ned under koronaen. Vi kan frykte en økning når pandemien er over.

Det har vært flere reportasjer i mediene om psykiske problemer og økt forekomst av selvmordstanker i befolkningen i forbindelse med koronapandemien. Dette bygger blant annet på informasjon fra telefontjenester som Kirkens SOS og Mental Helse. Det er utvilsomt mange som sliter. Det synes imidlertid ikke å ha vært noen økning i antall mennesker med selvmordsforsøk innlagt i Oslo universitets-sykehus det første året etter mars 2020 (Ingvild Strand Hovland, personlig meddelelse).

Selv mordsraten under kriser

Når et land er utsatt for trusler, for eksempel i form av krig eller terror, mobiliseres krefter for å overleve, og selvmordsraten går gjerne ned. Det er sannsynlig at det samme kan være tilfellet ved en pandemi, hvor en annen ytre fare truer landet.

Det er gjort studier av hvordan selvmordsraten har utviklet seg under koronapandemien. Forekomsten av selvmord i Norge i de tre første månedene av pandemien (mars-mai 2020) var noe lavere enn i de foregående år, men innenfor usikkerhetsmarginene (1).

I en stor internasjonal studie publisert i april 2021 undersøkte man forekomsten av selvmord i 33 områder i 21 land i perioden 1.1.2016–31.10.2020 (2). De fant at det var en nedgang i ti av områdene, mens det ikke var noen endringer i de øvrige. Muligens kan nedgangen være midlertidig og at man vil se en økning i selvmordsraten med tida (3).

«Når et land er utsatt for trusler, mobiliseres krefter for å overleve, og selvmordsraten går gjerne ned»

Selv mordsatferd blant helsepersonell

Selv mord blant leger i Norge har vært grundig undersøkt (4). Vi har imidlertid ikke tall etter år 2000, og Legeforskningsinstituttet planlegger en oppfølgingsstudie for å undersøke utviklingen de siste 20 år. Hvis vi antar at raten er dobbelt så høy som i den generelle befolkning, vil den for leger være ca. 24/100 000/år. Dersom vi regner at det er 40 000 leger i Norge (tallet er noe lavere, brukes her som eksempel), skulle vi forvente ca. ti selvmord blant leger i Norge årlig. Det gir et for lite tallmateriale til å si noe sikkert om endringer fra



«Angst» av Edvard Munch. Foto: Nasjonalmuseet / Dag Andre Ivarøy

et år til annet. Det kan tenkes at det har vært flere i en storby i en periode, for det er ikke uvanlig at man kan få en opphopning av selvmord i en gruppe i en bestemt periode (mulig smitteeffekt).

Mye tyder på at mange fastleger sliter. Mest sannsynlig er arbeidssituasjonen en viktig årsak til dette, mens covidpandemien har mindre betydning. Det er indikasjoner på at intensivpersonellet i Norge, som har de tyngste oppgavene med covidpasientene, ikke har mer psykiske problemer enn før (Øivind Ekeberg, personlig meddelelse). Det blir viktig å følge utviklingen nøye i tida som kommer.

ERLEND HEM

erlend.hem@medisin.uio.no

er instituttsjef ved Legeforskningsinstituttet og professor i atferdsmedisin ved Universitetet i Oslo.

LITTERATUR

- 1 Qin P, Mehlum L. National observation of death by suicide in the first 3 months under COVID-19 pandemic. *Acta Psychiatr Scand* 2021; 143: 92–3.
- 2 Pirkis J, John A, Shin S et al. Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: S2215-0366(21)00091-2.
- 3 Tanaka T, Okamoto S. Increase in suicide following an initial decline during the COVID-19 pandemic in Japan. *Nat Hum Behav* 2021; 5: 229–38.
- 4 Hem E. Selv mord blant leger. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 305.

Type I-feil og type II-feil – eller falskt positive og falskt negative funn?

Forskere må være fortrolig med type I-feil og type II-feil. Det finnes andre ord som får bedre frem hva dette er.

Termene *type I-feil* og *type II-feil* er forklart i en artikkel i artikkelserien Medisin og tall i dette nummeret av Tidsskriftet (1). Enkelt forklart er type I-feil en feil man gjør dersom man forkaster en sann nullhypotese. Tilsvarende er type II-feil å unnlate å forkaste en usann nullhypotese. Disse termene skal ha vært brukt for første gang av statistikerne Jerzy Neyman og Egon Pearson i 1933 (2). Finnes det andre ord enn type I-feil og type II-feil som får bedre frem hva betydningen er?

I læreboka *Statistikk for universiteter og høyskoler* står det: «Type I-feil kalles også *forkastingsfeil*, fordi det betyr at vi feilaktig forkaster nullhypotesen. Type II-feil kalles *godtakingsfeil*, fordi vi feilaktig 'godtar' nullhypotesen» (3). I *Store Norske Leksikon* står det at type I-feil også er kjent som *alfa-feil* og type II-feil som *beta-feil* (4). I enkelte engelske lærebøker i statistikk er disse termene noe brukt som alternativer til type I-feil og type II-feil. Men dette er ikke entydig:

Noen bruker *beta* for sannsynligheten for type II-feil, mens andre bruker *beta* for statistisk styrke, altså 1 minus sannsynligheten for type II-feil. Jeg har ikke sett termene alfa-feil eller beta-feil brukt i norske lærebøker i statistikk.

«Etter mitt syn er falskt positive funn og falskt negative funn gode uttrykk for å presisere eller utdype hva som menes med type I-feil og type II-feil»

I ordlisten til forfatterveiledningen i Tidsskriftet er type I-feil forklart med *godtroenhet* og type II-feil som *overforsiktighet*. Disse termene viser asymmetrien mellom type I-feil og type II-feil, men er ikke egnet som synonymer til type I-feil og type II-feil.

I litteraturen innen medisinsk statistikk er type I-feil og type II-feil ofte omtalt som henholdsvis *falskt positive funn* og *falskt negative funn*. Tilsvarende kan man bruke uttrykket *sant negativt funn* når man korrekt beholder nullhypotesen, og *sant positivt funn* når man korrekt forkaster nullhypotesen.

Slike termer brukes også om diagnostiske tester, hvis egenskaper kan uttrykkes ved *sensitivitet* og *spesifisitet* (5). Sensitivitet er sannsynligheten for å få et positivt testresultat, altså et sant positivt funn, hvis personen faktisk er syk. Spesifisitet er sannsynligheten for å få et negativt testresultat, altså et sant negativt funn, for en frisk person. Men måten man vektlegger sensitivitet i forhold til spesifisitet er annerledes enn asymmetrien ved hypotesetesting. I mange sammenhenger kan det være ønskelig med høy sensitivitet, selv om det kan medføre mange falskt positive funn. Dette er ikke tilfelle ved statistisk hypotesetesting.

Merk at det heter *falskt positive* (eller *negative*) funn, ikke *falske positive* (eller *negative*) funn. *Falskt* er et adverb som står til adjektivet *positive* (eller *negative*), og skal ikke bøyes etter substantivet *funn* (6).

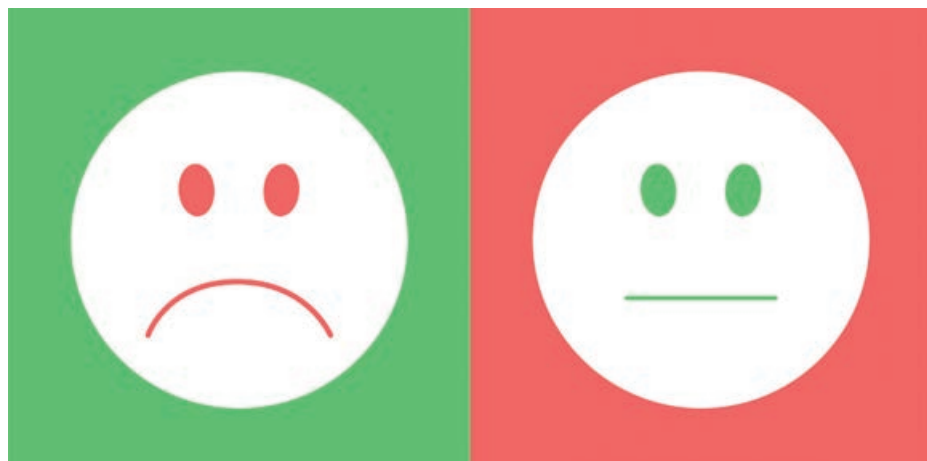
Etter mitt syn er *falskt positive funn* og *falskt negative funn* gode uttrykk for å presisere eller utdype hva som menes med type I-feil og type II-feil, og de kan brukes som synonymer. Uttrykkene er intuitivt forståelige, og de er mye brukt i statistisk og medisinsk faglitteratur.

STIAN LYDERSEN

stian.lydersen@ntnu.no
er dr.ing. og professor i medisinsk statistikk ved Regionalt kunnskapssenter for barn og unge – psykisk helse og barnevern (RKBU Midt-Norge) ved Institutt for psykisk helse, NTNU.

LITTERATUR

- Lydersen S. Type I-feil og type II-feil. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0013.
- Neyman J, Pearson E. The testing of statistical hypotheses in relation to probabilities a priori. Math Proc Camb Philos Soc 1933; 29: 19.
- Løvås G. Statistikk for universiteter og høyskoler. Oslo: Universitetsforlaget, 2018: 259.
- Store norske leksikon. Lest 11.2.2021.
- Lydersen S. Hva er sannsynligheten for riktig resultat av en diagnostisk test? Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137: 1437.
- Walberg M. De vanskelige adverbene. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 368.



Illustrasjon: Tidsskriftet

En som lytter.

Konfidensielt.

Lett tilgjengelig.



Det er ikke alle opplevelser som kan deles med – eller forstås av – andre som ikke har samme erfaringer som deg. Med en støttekollega kan du prate om både personlige og profesjonelle utfordringer. Ordningen tilbys alle leger og medisinstudenter. www.legeforeningen.no/kollegastotte

3 gratis timer.
Uten journal.
Med taushetsplikt.



Støttekollegaordningen

DEN NORSKE LEGEFORENING

Viktig vaksinasjon

Kopper er en av historiens mest fryktede sykdommer. WHO erklærte sykdommen utryddet i 1980, etter en vellykket og omfattende vaksinasjonskampanje. I Tidsskriftet nr. 16/17 i 1925 kunne vi lese om situasjonen i Detroit i 1924, altså lenge før WHO-kampanjen kom i gang. Den amerikanske byen hadde i flere år vært hjemsoekt av utbrudd. Det var en tydelig sammenheng mellom manglende vaksinasjon og alvorlig sykdom og død (Tidsskr Nor Lægeforen 1925; 45: 842–4).

JULIE DIDRIKSEN

julie.didriksen@tidsskriftet.no
Tidsskriftet

Smallpox in Detroit 1924

H. F. Vanghan, C. E. Buck, B. Bernbaum, E. H. Boerth. *City Health. Monthly Bulletin. Detroit Department of Health.*

April–May 1925. Vol. VIII, nr. 3.

I 1924 hadde man i byen Detroit 1610 tilfælder av kopper, som frembød meget av interesse. Detroit har i de siste 10 aar stadig været hjemsoekt av kopper, hvorav antallet av tilfælder i 1920 utgjorde hele 1125. Disse koppetilfælder har dog forløpet meget let, saa at der f. eks. i 1920 kun var 2 koppedødsfald. I 1924 skiftet sykdommen karakter og medførte i alt 163 dødsfald. Sykdommen optraadte dette aar med to repriser eller epidemier. Den ene av disse faldt mellom 13de og 1 ste september. Den medførte 784 tilfælder og 139 dødsfald og er gjort gjenstand for nøiere studium.

«Av de 28 skolebarn, som blev angrepet, var de 26 ikke blitt vaksinert»

Skjønt sykdommen optraadte i alle aldre, var den hyppigst i aldersgruppen 20–30 aar. Det var meget paafaldende, at skolealderen var næsten forskaanet for sykdommen, fordi netop denne alder saa ofte ellers er mest utsat. Forklaringen for dette maa søkes i den omstændighet, at man ved epidemien begyndelse øieblikkelig indførte tvungen vaccination paa skolerne. De forældre, som negtet at la sine barn vaksinere, maatte holde dem hjemme fra skolen i 21 dager. Av de 28 skolebarn, som blev angrepet, var de 26 ikke blitt vaksinert, fordi dere forældre hadde valgt at holde dem hjemme de 21 dager. Blant de syke var 124 eller 5,82 pct. angrepet av hæmorrhagiske (sorte) kopper, 219 eller 27,93 pct. av konfluerende kopper og 441 eller 56,25 pct. av varioloider. Dødelig-



Illustrasjon: VintageMedStock / Alamy Stock Photo

heten i den første gruppen var overordentlig stor, 99,19 pct., mens den i 2den og 3dje gruppe var henholdsvis 4,11 pct. og 1,59 pct.

I de tilfælder, hvor smitekilden lot sig paavise, konstaterte man, at sykdommens hæmorrhagiske form kunde foranledige tilfælder av baade hæmorrhagiske kopper, konfluerende kopper og varioloider. Omvendt saa man ogsaa, at varioloider ved smitte kunde gi oprindelse baade til konfluerende og sorte kopper. Med hensyn til sykdommens smitsomhet viste det sig, at av 662 personer, som hadde utsat sig for smitte ved intmit samvær med patienter lidende av sorte kopper, fik 8 pct. kopper, av 935 personer, som paa samme maate hadde været utsat for smitte med konfluerende kopper, fik 6,63 pct. kopper, mens 4,65 pct. av 1977 personer blev smittet ved samkvem med syke lidende av varioloider.

Hvad angaar vaccinationsforholdene hos de smittede, er at bemerke, at blant samtlige angrepne var 85,36 pct. aldri blitt vaksinert med positivt anslag, mens 14,64 pct. hadde gamle vaccinationsmerker. Blant disse hadde

dog ingen været vaksinert med positivt anslag i de siste 5 aar. Av dem, som døde, var 88,48 pct. overhodet aldrig blitt vaksinert med positivt anslag, mens de øvrige ikke var vaksinert med positivt anslag i de siste 10 aar.

Epidemien beregnes at ha kostet byen direkte 127 854 dollar, mens man ikke kan beregne værdien av de 163 menneskeliv, som gik tapt. Den tapte arbeidstid for syke og internerte utgjorde til sammen 163 aar, 8 maaneder og 17 dager.

«Der er kun en konklusion, som vor forfærdelige erfaring gir anledning til, og det er, at vi må fremtvinge vaccination»

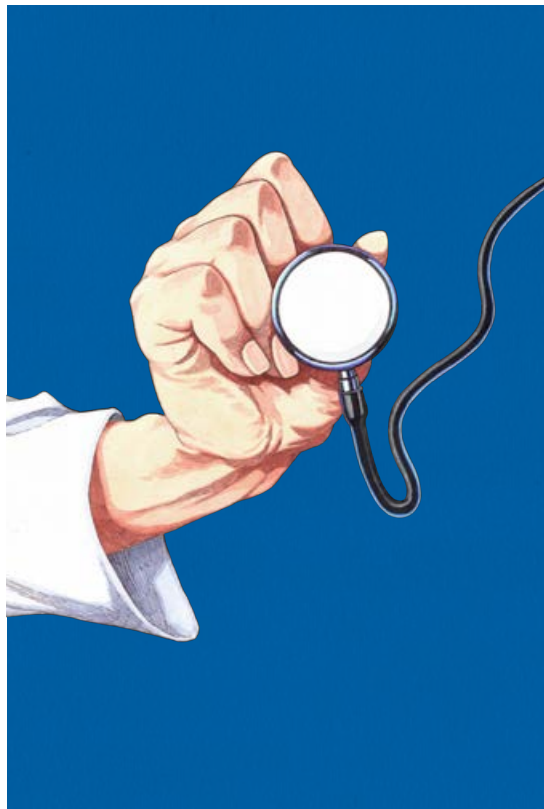
Epidemien bekjæmpelse blev ledet paa en yderst energisk maate. Man var ikke i tvil om, at grunden til dens ophør først og fremst maatte søkes i, at befolkningen blev gjennemvaksinert. I løpet av ½ aar utførtes

ca. 800 000 vaksinationer. Hele distrikter blev avspærret med politi, som hindret al passage til og fra for alle som ikke kunde fremvise vaksinationsattest, og læger avskøkte husene systematisk for at vaksinere. I et av sykehusene utførtes der ca. 3000 vaksinationer av patienter, som til dels led av alle mulige infektionssygdommer (erysipelas, impetigo, scabies, scarlatina, tuberkulose o.s.v.), uten at man saa nogen komplikationer. Blandt disse var ogsaa 773 barselkvinder og 676 nyfødte barn, som blev vaksinert 1ste eller 2den levedag. Man trak derfor den slutning, at der overhodet ikke eksisterte nogen kontraindikation mot vaksination. Epidemien er meget lærerik, fordi den

atter fastslaar, at koppene fremdeles kan optræ like ondartet som i gamle dager, og fordi den har levert nyt og vel bearbejdet materiale til belysning av vaksinationens nytte. Avhandlingen slutter med følgende ord: «Der er kun en konklusion, som vor forfærdelige erfaring gir anledning til, og det er, at vi må fremtvinge vaksination. Ikke bare lægfolk, men heller ikke læger kan tilnærmelsesvis gjøre sig den forestilling om at den lidelse og elendighet, som vi var vidne til. De meget faa læger, som benytter sig av anledningen til at besøke sykehusene, medgav at de aldrig kunde tænke sig, at barnekopper var en saa frygtelig sygdom. De faa patienter, som kom sig efter at være

angrepet av sygdommens værste former, lovet, skjønt de tidligere ikke hadde trodd paa vaksinationens nytte, at gaa ut og forkynde vaksinationslære fra gatehjørnene. Der var ikke en anti-vaksinationist, som ikke blev overbevist om sin vranglære ved at se denne uhørte lidelse. Endog vi, som ser og tidligere har set barnekopper, hadde aldrig drømt om at bli vidne til det, som vi nu saa. Det var en rødselsfuld oplevelse, og vi haaber bare, at vaksinationen blir saa almindelig utbredt, at vi aldrig mere maa bli vidne til et slikt syn.»

P.M. Holst.



Lytt til Tidsskriftets podkast

NY EPISODE HVER UKE

I Stetoskopet snakker vi med norske leger om aktuelle problemstillinger og ny forskning.

Stetoskopet finner du der du laster ned podkast og på tidsskriftet.no/podkast

 Tidsskriftet

Kort og godt om genetikk



GENETIKK

Maria Nordheim Alme
 Ei innføring. 88 s, tab, ill.
 Bergen: Fagbokforlaget,
 2020. Pris NOK 199
 ISBN 978-82-450-2508-8

Genetikk er en av flere bøker i Fagbokforlagets kortlestserie i naturvitenskapelige emner for sykepleiestudenter, skrevet som en grunnleggende lærebok i genetikk for bachelorutdanningene i helsefag.

Boka er delt inn i ni kapitler. De første dreier seg om basale arveprinsipp og mole-

kylærbiologi, etterfulgt av noen mer teknisk krevende kapitler om mitokondrielt DNA, ikke-kodende DNA og epigenetikk, og til slutt to kapitler om genetisk mangfold, variasjon, sykdom og behandling. Det er også 2–4 oppgaver knyttet til hvert kapittel og en ordliste med drøyt 70 faguttrykk. Hvert kapittel har fargerike illustrasjoner, og teksten avbrytes regelmessig av avsnitt med overskriften «Klinikk og forskning», der forfatteren enten kommer med eksempler på medisinske tilstander som illustrerer et fenomen, eller gjør rede for aktuell forskning innen et spesifikt område i genetikken.

Tydelighet og godt pedagogisk håndverk er bokas styrke. Det nynorske språket er klart og enkelt, og de grunnleggende molekylærgenetiske prinsippene er tydelig forklart med hensiktsmessige illustrasjoner. Derfor er *Genetikk* også et nyttig bidrag til alle som underviser i grunnleggende genetikk og molekylærbiologi, enten på videregående skole eller innen høyere utdanning.

En mangel er en ordentlig innføring i det *medisinsk-genetiske* fagfeltet. Virksomheten ved de medisinsk-genetiske avdelingene er

nesten ikke belyst, og det står lite om hvordan genetiske sykdommer diagnostiseres og hvordan familier utredes klinisk. Heller ikke bioteknologiloven, som regulerer all genetisk virksomhet i Norge, er omtalt. Dette er altså ikke en bok som vil gi en fremtidig sykepleier eller annen helsefagarbeider noen forestilling om hvordan en pasient med en genetisk tilstand – eller mistenkt genetisk tilstand – håndteres av helsevesenet. Det er synd, for jeg tror dette er noe studentene vil savne.

For bachelorstudenter i helsefag vil dette være en ypperlig, og sannsynligvis tilstrekkelig, innføring i basalgenetikken. For medisinstudenter, masterstudenter i genetisk veiledning og andre som skal jobbe med medisinsk genetikk eller innen sjeldenfeltet, vil ikke denne boka være dekkende. Til det er den simpelthen for kort.

IDA W. SØRENSEN

Overlege, Avdeling for medisinsk genetikk
 Haukeland universitetssykehus

Blod er ikke bare blod



BLOD!

Hans Erik Heier
 Mellom magi, myter og
 medisin gjennom 2500 år.
 268 s. Oslo: Kolofon, 2019.
 Pris NOK 249
 ISBN 978-82-30019436

Denne populærvitenskapelige boka om blod og blodtransfusjon er skrevet av en senior innen blodtransfusjon i Norge, professor emeritus Hans Erik Heier, tidligere avdelingsoverlege ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin og Blodbanken

i Oslo. Han henvender seg til blodgivere – boka er simpelthen tilegnet blodgivere – og folk som arbeider i helsetjenesten eller som av andre grunner interesserer seg for blod og historie.

Utgangspunktet er blodtransfusjon, men forfatteren ser også bakover og til siden. Han forteller om blod i vid forstand, hvordan blodet som væske og begrep går inn i hele vår kultur – på godt og vondt.

Derfor er dette en bok som egentlig bør leses bakfra. Siste del er en interessant og jordnær omtale av blodoverføring i moderne medisin, hva det består i, hvordan det gjøres, samt etiske spørsmål som kan oppstå, for eksempel om det å gi blod skal være betalt eller basert på viljen til å hjelpe andre. Sakene om overføring av sykdommer som hepatitt og HIV gjennom blodtransfusjon er også interessant lesning.

Kapitlene foran i boka forteller blant annet om hvordan utviklingen av blodtransfusjon har vært nært knyttet til krigføring. Et interessant poeng: Under den annen

verdenskrig ble det som skjedde på feltet ulikt på alliert og nasjonalsosialistisk side. De germanske arvelighetsteoriene gjorde tysk medisin skeptisk. De fryktet overføring av ikke-arisk blod.

Den kulturelle oppfatningen av at blodet er stedet der selve livet sitter, har dype røtter. Blod er således også tillagt ganske andre egenskaper enn bare å være en kroppsvæske. I første del av boka drøfter Heier en rekke historiske, kulturelle og politiske forhold som har med blod i overført betydning å gjøre. Boka avsluttes med en fyldig bibliografi, og underveis er han innom mange temaer der blod er stikkordet.

Svakheten i hans framstilling av blod i historie og kultur er at den blir litt kort og springende for flere av emnene han tar opp. Men hver enkelt av hans refleksjoner er absolutt leseverdige.

ØIVIND LARSEN

Professor emeritus, Institutt for helse og samfunn
 Universitetet i Oslo

KARIN EDGARDH



Nyheten har nådd oss at Karin Edgardh, MD, ph.d., BA, har gått bort etter et kort sykeleie 75 år gammel. Karin levde et mangefasettert liv, med studier i humaniora og kunst både før hun ble medisinstudert ved Karolinska Institutet og etter avsluttet legegjerning. Hun spesialiserte seg i obstetrikk og gynekologi, deretter i dermatologi, og denne dobbeltspesialiteten kom til å prege hennes legegjerning og rolle både i Sverige og Norge.

Hun begynte å arbeide ved RFSU-klinikken, medstartet Sesam City i Stockholm, og med boken *Tonåringar, sex och samlevnad* fra 1992 og studien SAM 73-90 utviklet hun sin

doktoravhandling i 2001, et pionerarbeid i feltet tenåringer og seksualitet, med fokus på overgrep. Hun ble aktiv i utviklingen av Ungdomsmottagningarna i Sverige og fokuserte etterhvert på seksuelt overførbare sykdommer og underlivssmerter som vulvodyni.

Med denne ekspertbagasjen rekrutterte Harald Moi henne til Olafiaklinikken i 1999. Der var hun da vi på Kvinneklinikken, Rikshospitalet, i begynnelsen av 2000-tallet begynte å se flere og flere pasienter med uklare hudlidelser og smertetilstander i ytre genitalia. Hos Karin var ekspertise tilgjengelig. Vi var så heldige at klinikkledelelsen tillot en romslig, tverrfaglig organisasjon, slik at vi kunne opprette Vulvaklinikken. Vi «satt ved Karins føtter», fikk undersøke pasienter i fellesskap, organiserte behandlingsopplegg og reiste sammen til kurs i Sverige der de hadde ressurser og ekspertise. Vi fikk ansatt og lånt Karin på deltid i mange år.

Hun var fortsatt forskningsaktiv i disse årene og skrev flere artikler både fra Olafia og Vulvaklinikken. Klinikken dekket et stort behov og vi hadde fortsatt mye ugjørt da hun valgte å reise videre til Gøteborg i 2006,

men takket være henne hadde vi kompetansen inne.

Karin var et våkent menneske, alltid velorientert. Hun var skarp og diskuterte gjerne. Hun var samfunnsorientert og engasjert i menneskerettigheter, og sto på aktivt og alltid med omsorg for pasientgrupper som vår. Bortsett fra ved vår klinikk fikk smertepasientene ikke tildelt nødvendige ressurser, og fortsatt er de en neglisjert gruppe i Norge, avhengig av ildsjeler med minnemale midler.

Etter at hun forlot oss, delte hun sitt yrke med sine mange interesser, sin familie, venner og et variert felt av hobbyer som hagebruk, litteratur, vitenskap, musikkopplevelser, billedkunst og skapende akvarellteknikk, malerkurs i Frankrike og fransk språk. Hun hadde alltid med seg en skisseblokk på kurser og konferanser.

Hun etterlater seg samboer Lennart, barna Lina og Daniel med familier og halvsøstrene Ingrid og Ninna.

Vi takker for innsatsen og lyser fred over hennes minne.

ROLF KIRSCHNER, ANNE-LISE HELGESEN,
HARALD MOI

SIRI DYVIK



Med dyp sorg mottok vi budskapet om at vår kjære kollega og venn Siri Dyvik døde 5. mars 2021. Siri var en fremragende lege, en dyktig og kunnskapsrik folkemusiker og spelemann, husflidsdame og en god venn – og fremfor alt et kjærlig og dedikert familiemenneske.

Siri Dyvik var født i 1958 og vokste opp i Odda. Hun tok examen artium i 1978 og startet deretter medisinstudiet i Bergen, der hun tok embetseksamen i 1985. Hun startet som assistentlege ved Haugesund Sanitetsforenings Revmatismesykehus i 1988 og var ansatt her i 32 år inntil hun sluttet pga. sykdom. I forbindelse med spesialistutdan-

nelsen i revmatologi arbeidet hun ved Medisinsk avdeling, Haugesund sjukehus og ved Revmatologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus.

Som lege var Siri svært dyktig og hun arbeidet iherdig for pasientenes beste. Hun hadde et meget godt hode og leste seg grundig opp på viktige tema. Særlig interesse fikk hun for endokrinologi og hormoners innvirkning på sykdomsaktivitet, osteoporose og ulike virkninger av vitamin D. Da revmatologer tok i bruk ultralydundersøkelse av ledd og leddnære strukturer ved artritt, var Siri tidlig ute med å skaffe seg og videreformidle kompetanse på feltet. Vår generasjons revmatologer fikk ta i bruk nye og effektive medisiner mot revmatiske sykdommer, og Siri bidro i forskning om langtidsbruk av de nye biologiske medikamentene.

I lunsjene delte Siri også ikke-medisinsk kunnskap. Hun fortalte at interessen for alt det særegne norske våknet da hun var utvekslingsstudent i USA som gymnasiast. Etter dette ble hardingfela hennes faste følgesvenn. Hun mestret både spillekunsten og historiefortellingen som hører folke- musikken til. Hun deltok i spelemannslag,

på landskappleiker og i Folkemusikk-timen på NRK samt underviste i felespill og spilte inn CD. I tillegg spilte hun flatfele og var medlem av Nord-Rogaland symfoniorkester.

Siri var flink til å utnytte alle småstunder til håndarbeid. I lunsjpausen sydde hun bunadsutstyr og strikket med gamle og nye teknikker. Hun var en engasjert formidler av håndverkstradisjoner, og hennes kunnskap om hardangerbunader var stor og etterspurt.

Siri traff sin livskamerat og ektemann Erling Berstad allerede i studietiden i Bergen. De hadde en felles interesse for felespill og folkedans, og sammen skapte de et muntert og musikalsk hjem for døtrene Ingeleiv og Sigrun, som fra tidlig alder ble opplært i felespill og folkevisedans. Familien er nå utvidet med to svigersønner og to barnebarn. Kjærligheten til disse bar Siri lett synlig.

Vi sørger over tapet av Siri Dyvik og lyser fred over hennes minne.

På vegne av kollegaer ved Revmatismesykehuset i Haugesund

BERTHE ROSSEBØ, ANNE GRIMSTVEDT
KVALVIK

JAN GOTTWALDT NÆRUP



Pensjonert brigader og lege Jan Gottwaldt Nærup døde 9. mai 2021.

Han ble født i Skoger i Vestfold 25. juni 1924. Sin medisinske embetseksamen tok han i 1953 i Danmark, hvoretter han hadde sykehus-tjeneste ved Århus Kommunehospital, ved Birgittas sjukehus i Vadstena i Sverige og ved Strinda sykehus i Trondheim. Han drev som allmennpraktiserende lege i Østre Toten, Jessheim, Trondheim og Asker.

Jan hadde forskjellig militærmedisinsk utdanning fra inn- og utland.

I perioden 1956–60 tjenestegjorde han som kaptein i Forsvaret og var sjef for Lett feltsykehus ved Sanitetskompaniet til Brigaden i Sør-Norge. Der fungerte han ofte som brigadelege i denne perioden. Brigadelegen var på denne tiden også den formelle sjefen av sanitetskompaniet til brigaden. Han tjenestegjorde som regimentslege og som lege ved Distriktskommando Trøndelag på slutten av 1960-årene. Fra 1973 til 1984 var han sjef for Hærens sanitet og sjeflege i Hæren med oberst grad, senere endret betegnelse til sanitetsinspektør for Hæren fra 1975 (da med grad oberst 1) og deretter til brigader. I denne tjenestestillingen var han faglig ansvarlig for utviklingen av sanitets-tjenesten i felt og for oppsetting, utdanning og øving av mobiliseringshærens mange og ulike sanitetsavdelinger.

I forkant av det norske bidraget til FNs fredsbevarende styrke i Libanon (UNIFIL) i 1978 var Jan i New York og forhandlet med FN på vegne av Norge angående Det norske sanitetskompaniet (Normedcoy) sin organisasjon og innsetting. Norge stilte også med en fagmedisinsk sanitetsstab ved UNIFIL-

hovedkvarteret, ledet av en norsk Senior Medical Staff Officer for alle de militære avdelingene i UNIFIL-operasjonen.

Under andre verdenskrig var Jan med i Milorg D13 fra 1943. Han satt i tysk fangenskap på Akershus festning og på Grini i perioden 1944–45.

Han deltok i FNs fredsbevarende styrker i Gaza i 1960 og i Kongo i 1962–63.

Han var formann i Trøndelag medisinske selskap i 1970–71 og i Norsk militærmedisinsk forening i 1973. Jan var innehaver av Deltagermedaljen, Forsvarsmedaljen og Vernedyktighetsmedaljen og er tildelt Italienske Røde Kors Fortjenestmedalje samt UNEF- UNOK- og Kongomedaljen.

Tankene våre går nå til Jan Nærup sin familie, samtidig som vi lyser fred over hans minne.

Takk for en fremragende vakt.

JON REICHEL, FRODE ØSTRENG,
KAARE GRANÅ

ARTHUR HERTZBERG

Arthur Hertzberg døde 7. april i år, 84 år gammel. Han hadde et godt hode og gled lett gjennom skolen og medisinstudiet. Etter turnus og tre år i Storfjord i Lyngen ble han distriktslege på Røros. Hans gamle distrikts-legekollega Knut Flagestad i Holtålen forteller:

I starten av 1970-årene var faget allmenn-medisin utydelig og underordnet sykehus-medisinen. Arthur var blant ildsjelene som ville gjøre noe med dette. I den nye ordningen Almenpraktiker Dnlf inngikk tre måneders sykehus-tjeneste. Arthur ville at allmennlegene ikke bare skulle være ved en sykehusavdeling, men rotere med et tilpasset program.

Han ble tidlig spesialist i både allmenn-medisin og samfunnsmedisin. Familien flyttet fra Røros til Oslo i 1986. Arthur startet som overlege i Oslo helseråd og som bydels-

overlege på Vinderen. Det var noe helt annet enn å være distriktslege på Røros, og Arthur valgte derfor heller å bli bydelslege på Kjelsås helsesenter. Han ville ha pasienter og et venteværelse. Han praktiserte til han ble 80 år, de siste årene som tilkallingslege på Legevakten.

I 1989 ble Arthur med i etterutdannings-gruppa, der seks allmennleger delte gleder og undring i 30 år. Vi snakket mer om det vi lurte på enn om det vi visste. Vi fant ikke alltid svar, og Arthur skrev et referat basert på Håvamål:

Vesalmann sit oppe all natt

Tenkjer både opp og ut

Morgon kjem

Alt er flokut som før

Arthur var naturelsker og friluftsmann. Han oppdro sine hunder med fasthet og kjærlig omsorg. Han har tent mange bål som rypejeger og ørretfisker. Fisketurene var i Femundsmarka, alltid i uke 27. De siste årene var Sverre med. Når uken var omme,

tok vi båten Femund II. Om bord var alltid rørosinger som ville hilse på gammeldokto-ren.

Arthur og Sissil fikk fem barn. Etter at Sissil døde, traff han Mette. De var kjærestere i 26 år. Ungdomsvennene beholdt han hele livet. Han og Leif Ryvarden gikk Børgefjell rundt, og fra Finse til Nordmarka. Om disse turene sa Arthur: «Vi slet som bare førsteklasses menn kan slite». Senere spilte de bridge.

Nå er siste bål slukket, siste ørret dratt i land og siste fire hjerter spilt. Vi husker Arthurs gode blikk. Han trodde ikke på evig liv, men tenkte at han gikk tilbake til naturen. Arthur var god til å planlegge og rakk mye. Han fant balansen mellom legegjernin-gen og andre interesser. For etterslekten og oss andre som har kjent ham, er han en rollemodell.

BENTE ASCHIM, SIGNE FLOTTORP,
SVERRE LUNDEVALL, ANNE KATHRINE NORE

Legejobber



Foto: Hraun/iStock

Informasjon om priser og formater finner du på [legejobber.no](https://www.legejobber.no)

For rekrutteringstjenester kontakt legejobber@tidsskriftet.no

For annonsering kontakt annonser@tidsskriftet.no

Legejobber.no utvider tjenestetilbudet

Legejobber har rustet opp teamet med rekrutteringsrådgivere og medisinske rådgivere. Vi har nå lansert veilednings- og rekrutteringstjenester for leger. Utforsk dine muligheter ved å registrere deg under MIN PROFIL på Legejobber.no.

Her kan du også lage din egen nedlastbare lege-CV, som er skreddersydd for leger og laget i samarbeid med arbeidsgivere fra kommuner og helseforetak.

Som **JOBBSØKER** kan du på Legejobber.no få hjelp fra en rådgiver til å finne din neste jobb og abonnere på ledige stillinger.

Som **ANNONSØR** kan du på Legejobber.no bestille annonser til både nett og papir.

Har du spørsmål om de nye tjenestene? Kontakt oss gjerne på legejobber@tidsskriftet.no

ALLMENNMEDISIN

**Nordreisa kommune**Ráissa suohkan
Raisin komuuni**Unik mulighet for deg som lege
Fastlege med bistilling - fast og vikariat**

Givende jobb ilag med verdens beste kollegaer og gode inntjeningsmuligheter!

Muligheter for fastlønnsavtale og nordsjøturnus. Skattefordeler i form av Nord-Troms tillegg og nedskrivning av studielån.

Vi har 6 fastlegehjemler, 2 LIS1 leger, veldrevet laboratorium med dyktige sykepleiere og legesekretærer. Vi er regionsenter og har status som nasjonalparklandsby med friluftsliv fra fjord til vidde, flyplass, kino, kaffebær, skilnøye og videregående skole, distrik medisinsk senter og nærhet til UNN

Se kommunens nettside for fullstendig utlysningstekst. Søknader sendes elektronisk via Webcruiter.

SØKNADSRIST: 15.07.2021

Leggjobber.no

**Eigersund kommune**
Sammen for alle**Ledig fastlegehjemmel for privatpraktiserende allmennlege**

Eigersund kommune har ledig to avtalehjemler for privatpraktiserende allmennlege i fastlegeordning. Den ene hjemmelen er i fellespraksis med tre andre leger, listelengde 1050 pasienter (hjemmelsinnehaver Terje Aarsland tel. 91596678). Den andre hjemmelen er i fellespraksis med fire andre leger, listelengde 1150 pasienter (hjemmelsinnehaver Lars Peter Fjerdingsstad tel. 93495717).

Både privatpraktiserende og kommunalt ansatte leger inngår i interkommunal legevakt.

Kontaktperson: Kommuneoverlege Bjarne Rosenblad tlf. 920 81 879 eller nåværende hjemmelsinnehaver.

Se www.eigersund.kommune.no - Ledig stilling - for fullstendig utlysningstekst og elektronisk søknad.

SØKNADSRIST: 20.07.2021

Leggjobber.no

**LILLEHAMMER**
KOMMUNE**Fastlønnet fastlegehjemmel ved Sentrum legekortor**

Sentrum Legekortor Lillehammer DA er veldrevet og velutstyrt med dyktige helsesekretærer i store og fine lokaler i sentrum. Legesenteret benytter pr. i dag System X journalsystem. Legekortoret har et velutstyrt laboratorium med teknisk utstyr som EKG, spirometri, kryoterapi, diatermi, BT døgnmåling og utstyr for små-kirurgi. Legekortoret har fra tidligere to spesialister i allmennmedisin, og kommunen søker nå etter en spesialist i allmennmedisin som kan bli en kollega på legekortoret. Listetaket er satt til 1100 pasienter, men kan justeres etter avtale med kommunen. Pr. dags dato er det 846 pasienter på listen.

Arbeidsoppgaver og ansvar:

- Legetjeneste til egne listeinnbyggere
- Kollegial fraværdekning ved ferie og annet fravær
- Pliktig deltakelse i kommunens legevaktordning

Vi tilbyr:

- Lønn etter avtale
- Gode forsikrings- og pensjonsordninger
- En fast administrasjonsdag hver uke
- Hyggelig arbeidsmiljø med inkluderende kollegaer.
- Erfarne og effektive helsesekretærer
- Moderne lokaler i Lillehammer sentrum, kort vei til parkering, buss og tog. Fysioterapiesenter, tannlege, ØNH-spesialist og apotek i samme bygg.

Tiltredelse fra 01.01.2022. For utfyllende informasjon og elektronisk søknad, gå til www.lillehammer.kommune.no, under Ledige stillinger

Søknadsfrist: 20.7.2021

Leggjobber.no

**Fredrikstad kommune****Fastlegehjemmel**

Fredrikstad kommune har ledig fastlegehjemmel ved Sellebakk legesenter. For utlysning se www.fredrikstad.kommune.no -> Ledige stillinger

Søknadsfrist: 04.07.2021**Hitra**
kommune**Fastlege**

Er du vår nye fastlege? Vi ønsker å tilrettelegge og skreddersy stillingen ut fra dine ønsker. Ledig for snarlig tiltredelse. Les mer på www.jobbnorge.no.

Søknadsfrist: 15.07.2021

Leggjobber.no

BARNESYKDOMMER

- Trygghet når du trenger det mest Sørlandet sykehus er Agders største kompetansebedrift, med over 7000 ansatte fordelt på ulike lokasjoner. Vi har ansvar for spesialisthelsetjenester innen fysisk og psykisk helse og avhengighetsbehandling. I tillegg utdanner vi helsepersonell, forsker og underviser pasienter og pårørende. Les mer om oss på www.sshf.no og følg oss på Facebook.

**Avdelingssjef - Barne- og ungdomsavdelingen**

Barne- og ungdomsavdelingen (BUA) i Kristiansand har ca 170 årsverk, og gir medisinsk tilbud til barn og unge 0-18 år. BUA har lokalsykehusfunksjon for vestre og midtre del av Agder, og områdefunksjon for nyfødtintensiv, barneintensiv, kardiologi, onkologi og langtidsmekanisk respirasjonsstøtte. Avdelingen har fire enheter: Nyfødtintensiv, barne- og ungdomspost med poliklinikk, Habiliteringstjenesten for barn og unge, og Regionalt senter for intensiv barnehabilitering.

Avdelingssjef skal være en samlende kraft i et høykompetent og flerfaglig arbeidsfellesskap med mange samarbeidende instanser og avdelinger, og vil ha en viktig lederstilling i klinikken. SSHF går inn i en ny strategiplanperiode, og avdelingssjef vil kunne bidra til utviklingen av fag og kvalitet, og på fremtidens tilbud til befolkningen på Agder.

Kontaktperson: Klinikkdirektør Nina Hope Iversen tlf. 905 92 101.

For fullstendig utlysningstekst og søknadsskjema, se www.sshf.no.

Søknadsfrist: 18.07.2021

HUD- OG VENERISKE SYKDOMMER



ViKanHelse - Metro Legesenter og Tannklinkk AS er en privat klinikk sentralt i Lørenskog kommune.

Hudlege / Hudlege under spesialisering

Vi driver med private helsetjenester innen bl.a. gynekologi, dermatologi, kosmetiske behandlinger og tannlegetjenester. Vi har stor pasientpågang og søker nå flere hudleger/lege i spesialisering. Vi kan tilby stor fleksibilitet, godt miljø og god provisjonsbasert avlønning. Ta kontakt på tlf 99472951 eller send en søknad til: virenira@hotmail.com

Søknadsfrist 15. august 2021.

PSYKIATRI

Helse Sør-Øst RHF søker:

Ledig 100 % avtalehjemmel i i psykiatri
- lokalisert til Larvik

Fullstendig stillingsannonse og elektronisk søknadsskjema:
www.helse-sorost.no/om-oss/ledige-stillinger

Søknadsfrist: 20.07.2021



Divisjon psykisk helsevern Psykiater til ny ROP eining

Vil du vere med og forme eit nytt behandlingstilbod?

Vi søker deg som har eit sterkt engasjement for pasientar med alvorlege psykiske vanskar og samtidig rusproblematikk. ROP- pasientane fell ofte mellom to stolar i behandlingssystemet. Denne utfordringa vil vi gjere noko med og vi inviterer deg med til å bygge opp eit nytt tilbud til denne pasientgruppa. Her får du ein unik sjanse til å vere med på å utforme den framtidige behandlinga.

Helse Bergen, Divisjon psykisk helsevern og avdeling for rusmedisin har ei stor satsing på å gi eit betre behandlingstilbod til ROP-pasientane. Etableringa av ROP-eininga er eit viktig tiltak i denne satsinga.

Til den nye einga søker vi deg, psykiater med erfaring frå psykisk helsevern og rus, som ser på denne stillinga som ein sjanse til å gi pasientgruppa eit meir heilskapleg tilbod.

Tiltaket er i samsvar med både nasjonale og internasjonale retningslinjer, lokale brukarperspektiv og er nedfelt i Helse Bergen sin strategiplan.

Vi inviterer deg som er den engasjerte spesialisten til å ta samarbeidet mellom psykisk helsevern, rusmedisin, DPS-a og dei kommunale tenestene eit viktig steg vidare. Du ønskjer å ta aktiv del i oppbygginga av dette nye tilbodet i lag med andre gode kolleger og vil bidra med eit engasjert blick og konstruktive innspel. Saman med psykologspesialist og leiar av ROP-eininga vil du utgjere kjerneteamet i arbeidet. Her får du sjansen til å arbeide både direkte med pasientane i heilskaplege pasientforløp, samt å arbeide meir utoverretta med rettleiing og samarbeid med interne og eksterne samarbeidspartnarar.

Kontakt: Prosjektleiar Roger Atle Wæhle Kårstad, telefon 41701350 eller rådgivar Elisabeth Vikøren, telefon 48091686

Referansnr.: 4376216973 - **Søknadsfrist:** 29.08.2021





PROFESSOR I PSYKIATRI

vid Umeå universitet

förenad med anställning som
specialistutbildad läkare

Vi jobbar i en positiv och stark forskningsmiljö. I arbeidsoppgifterna ingår forskning, utviklingsarbeite samt undervisning på alla nivåer. Här kan du utvikle din forskning och etablere ett brett samarbeite med skickliga kliniker och prekliniska/kliniska forskare. Som professor företræder du vetenskapligt ämnet psykiatri. Du förväntas att bygge opp en egen forskargrupp. Välkommen med din ansökan!

Läs mer på www.umu.se/jobba-hos-oss/
och ansök senast 2021-08-15

UMEÅ UNIVERSITET

RUS OG AVHENGIGHETSMEDISIN

- Trygghet når du trenger det mest Sørlandet sykehus er Agders største kompetansebedrift, med over 7000 ansatte fordelt på ulike lokasjoner. Vi har ansvar for spesialisthelsetjenester innen fysisk og psykisk helse og avhengighetsbehandling. I tillegg utdanner vi helsepersonell, forsker og underviser pasienter og pårørende. Les mer om oss på www.sshf.no og følg oss på Facebook.



Overlege - Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling

Spesialist i rus og avhengighetsmedisin eller psykiatri

Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling (ARA) ved Sørlandet Sykehus HF gir tverrfaglig spesialisert behandling (TSB) til rusmiddelavhengige i Agder. Avdelingen er organisert i 5 døgnenheter, til sammen 73 plasser, 2 poliklinikker organisert i ulike team, 1 ambulant enhet og en forskningsenhet. Det er totalt ca. 250 stillinger fordelt i Arendal, Byglandsfjord, Kristiansand, Mandal og Flekkefjord.

ARA er godkjent som utdannelseinstitusjon for LIS i rus- og avhengighetsmedisin samt for LIS i psykiatri med inntil 2 år (med fordypning).

ARA poliklinikk Kristiansand søker nå overlege i 100 % fast stilling ved Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling.

Kontaktpersoner: Avdelingssjef Frode Dunsæd tlf. 941 33 479 / Enhetsleder Olav Lien tlf. 958 51 821.

For fullstendig utlysningstekst og søknadsskjema, se www.sshf.no.

Søknadsfrist: 18.07.2021



Helse Vest RHF (regionalt helseforetak) har det overordna ansvaret for spesialisthelsetenesta i Rogaland og Vestland. Helse Vest RHF eig seks helseforetak; Helse Førde, Helse Bergen, Helse Fonna, Helse Stavanger og Sjukehusapoteka Vest og Helse Vest innkjøp HF, i tillegg til Helse Vest IKT AS. Helseforetaka har om lag 27 300 medarbeidarar, omfattar femti sjukehus og institusjonar, og yter helsetenester til 1,1 million innbyggjarar.

100 % avtaleheimel i augesjukdomar i Førde

Full tids avtaleheimel for godkjend spesialist i augesjukdomar er ledig omgåande i Førde. Annan lokalisasjon i Helse Førde regionen kan vurderast.

Sentrale moment i vurdering av søkjarane vil mellom anna vere:

- erfaring og praksis, medrekna erfaring som spesialist
- eigenskapar for heimelen
- innretning av praksis
- samarbeid med andre

Avtalepraksisen skal i all hovudsak gjennomføre ordinær medisinsk utredning og behandling innan oftalmologi, og i mindre grad kirurgi. Avtalepraksisen vil ikkje bli tillagt opp-gåver innan kataraktkirurgi

Praksis skal drivast i samsvar med den til kvar tid gjeldane rammeavtale mellom Helse Vest og Den norske legeforening.

Avtalespesialisten skal bidra til å oppfylle "sørge for" -ansvaret til Helse Vest. Det inneber mellom anna at avtalespesialisten foretar undersøkingar, diagnostikk og behandling i medhald av regionale og nasjonale mål og prioriteringar og lovgiving, jf. punkt 4.1 i rammeavtalen. Avtalespesialisten skal ha eit nært og forpliktande fagleg samarbeid med Helse Førde om oppgåvefordeling og for å sikre rett prioritering og gode pasientforløp. Det blir forventa at avtalespesialisten også tar imot pasientar som vert tilvist frå Helse Førde. Dette vil bli regulert nærare i den individuelle driftsavtalen. Avtalepraksisen skal i samarbeid med Helse Førde også innrettast i tråd med utviklinga i faget og korleis behovet i befolkninga utviklar seg.

Det kan være mogleg å samlokalisere avtalepraksisen med allereie etablert augelegepraksis i Førde.

Plassering i driftstilskotsklasse vil bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest og aktuell søkjar basert på utgifter til lokalar, utstyr og naudsynt hjelpepersonell.

Driftstilskotet utgjør eit årleg beløp p.t. mellom kr. 936 840 (klasse 1) til kr. 1 395 300 (klasse 3).

Andre vilkår, rammer og føringar knytt til drift av praksis vil også bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest og aktuell søkjar – før det vert gitt tilbod om avtaleheimelen.

Spørsmål om heimelen kan rettast til Helse Vest ved Torleiv Bergland, tlf. 51 96 38 22.

Skriftleg søknad med relevante opplysningar, CV og sannkjende kopiar av attestar og godkjenningar skal sendast til Helse Vest RHF, Postboks 303 Forus, 4066 Stavanger.

Søknadsfrist 20. juli

DIVERSE ANNONSER

**Nye kontorer til leie for legespesialister/
fysioterapeuter f.o.m. januar 2022**

Legesenteret Olav V's gate flytter til nye lokaler i St Olav kvartalet januar 2022. Vi ønsker tverrfaglig samarbeid, og vil gjerne ha med fysioterapeuter/legespesialister på laget. Per idag er vi 6 leger og 2 kiropraktorer. Legekontoret ønsker å leie ut gode behandlingsrom/kontor, samt et grupperom/treningsrom på 50 m2, inkludert en apparat sal.

Det blir inkludert møbler, datasystem, venterom, personalgarderobe og pauserom.

Vi håper på et tettere samarbeid med andre helseaktører ved å jobbe på samme senter og er interessert i å komme i kontakt med avtalespesialister/psykolog/fysioterapeut med eller uten avtale.

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

Norges mest komplette
oversikt over ledige
legejobber



Opplysningstid

I disse dager blir det mer tydelig for oss alle, uansett fagfelt, at vitenskap, fakta og kritisk tenkning er det som skaper fremskritt. Uansett interessefelt, har vi behov for å belyse spørsmål fra flere sider.

Medlemmene av Fagpressen har redaksjoner som har kompetanse og tid til å gå i dybden.

Slik sikrer vi grundig, uavhengig journalistikk og 100 prosent fakta.

Er du god til å skille sant fra usant? Test deg selv og les mer på fagpressen.no/fakta

ANESTESIOLOGI/SMERTEBEHANDLING

MAGNAT MEDISINSKE SENTER
Tverrfaglig avtalehjemlet smerteklinikk

www.magnatcenter.no - Adr. Drammensveien 130, inngang B8
Tlf. 22 60 62 00 - E-post. medisinske@magnat.nhn.no

Ansvarlig spesialist Lars Rustad


Smerteklinikken

Dag A. Kaare. Spesialist i anesthesiologi.
Dr.med. Morten Vinje. Spesialist i anesthesiologi.
Kirkeveien 64 A, 0364 Oslo. Telefon 23 20 28 00. Telefaks 23 20 27 99.



SMERTE-MEDISINSK INSTITUTT
Multidisiplinær avtalehjemlet smerteklinikk
Anestesileger med kompetanseområde smertemedisin
Dr.Med. Tore Hind Fagerlund
Dr. Wenche Sabel
Psykiater: Prof. Lars Tanum
Psykolog: Dr.Psychol Gunnar Rosen
Fysioterapeut: Sara Maria Allen
Adr. Sørkedalsveien 10 D, 0369 Oslo
Tlf. 23 33 42 50 - Mail adr. resepsjon@smi.nhn.no

INDREMEDISIN

Barstad, Johannes E./Barmed AS
A. Tidemandsgt. 20, 2000 Lillestrøm. Arbeids-EKG/24-timers BT/
spirometri/hjerterytmerregistrering mm. Generell indremedisin.
Timebestilling/Kort ventetid/**Tlf. 63 81 21 74**/e-mail: post@barmed.nhn.no
Tilknytning NHH. **Driftsavtale.**

FORSKJELLIGE SPESIALITETER



RÅDGIVNING OG BEHANDLING AV RUSPROBLEMER
Et problematisk forhold til alkohol og medikamenter blir kartlagt og utredet som helseproblem. Behandlingsstedet er en livssynsnøytral, ideell stiftelse og har avtale med Helse Sør-Øst. Pasientene betaler egenandel som i spesialisthelsetjenesten ved poliklinisk behandling, ingen betaling ved innleggelser. Klinikken holder til i Apalløkkveien 8, 0956 Oslo. Telefon: 22 90 26 60. Hjemmeside: incognito.no
E-post: kontakt@incognito.no

Vil du annonsere for din spesialistpraksis?

Gå til www.legespesialister.no for gratis registrering på nett.

Ønsker du annonse her? Kontakt oss på post@legespesialister.no, så hjelper vi deg med utforming.



Et samlet landsstyre setter retning



MARIT HERMANSEN
PRESIDENT

Endelig kom sommeren – og den kom med landsstyremøtet.

Ut fra bildene jeg så på ulike sosiale medier, var det mye godt sommervær i landet disse dagene i starten av juni. Selv når du skal sitte inne og følge møtet, delta i debatter eller jobbe med support, så gir sola ute energi ikke bare i form av varme. Den gir oss nordboere overskudd, glede og forventning.

Dette overskuddet strålte mot meg gjennom hele landsstyremøtet. Takk til alle dere som bidro til at årets digitale møte ble en suksess. Det er ikke bare teknikken som skal stemme, vi har også dyktige tillitsvalgte, sekretariat, dirigenter og innledere for å nevne noen.

Legeforeningen starter sine landsmøter med å sette pris på flinke fagfolk. Det er høytidelig og ærefullt å bli hedret av sine egne. Selv på en digital plattform, fikk landsstyret følelsen av glede og stolthet.

«Helse og trygghet først» var tema da våre fremste helsepolitikere stilte til duell på klassisk pandemisk vis – noen digitalt, noen i Legenes hus. Helseminister Bent Høie har alltid ønsket å møte landsstyret i Den norske legeforening. Med ham til stede i Legenes hus, ble det også i år en god nerve. Dette var startskuddet på valgkampen, hvor de politiske motsetningene kom tydelig fram.

Valgkamp er spennende, nervepirrende og flott – også i Legeforeningen. Mange dyktige kandidater har stilt sin kompetanse og tid til disposisjon for kollegene ved å stille til valg i hele foreningen. Aller mest oppmerksomhet og blest er det når sentralstyrets seter skal fordeles og ny president velges. Det ble en spennende og god ramme rundt presidentdebattene tirsdag kveld,

og rundt selve valget på onsdag. Legeforeningen har fått en framoverlent og god ledelse med Anne-Karin Rime og Nils Kristian Klev som president og visepresident, klare til å ta over 1. september.

Landsstyret kom med mange gode innspill til det politiske arbeidet framover i sykehusdebatten. Digital debatt la ingen demper på temperaturen. Det er på tide å lytte til hva legene bringer til torgs i byggeprosjektene. Det er dyrt å la være. Sentralstyret presenterte også et solid regnskap og et godt budsjett for 2022. Vi fikk også presentert Legenes hus, og ikke minst tankene om hvordan vi alle kan bruke det flotte bygget framover.

I juni slutter Geir Riise etter 12 år i generalsekretærstolen. Gjennom landsstyremøtet, og som alltid, leverte han høy kvalitet i ledelsen av dette kompetente sekretariatet. Legeforeningens medlemmer, foreningsledd og sekretariat har mye å takke Geir for, og jeg vil oppfordre dere alle til å gå inn og høre på talen hans i avslutningen av møtet – hele landsstyremøtet ligger på legeforeningens nettsider. Møteavslutningen ble en varm avskjed for noen, og en lykkelig oppstart for andre.

Gå nå ut i solen med sommeren for føttene. Nyt energien som årstiden bringer og lad opp til august. Kanskje kan dere utfordre de lokale kandidatene til Stortingsvalget – hva vil de prioritere for å sette helse og trygghet først?

God sommer!

Anne-Karin Rime blir Legeforeningens nye president

Hun tar dermed over toppvervet etter Marit Hermansen. Landsstyret har også valgt Nils Kristian Klev som ny visepresident.

På landsstyremøtets første dag den 1. juni, debatterte president- og visepresidentkandidatene om hvem som skulle få landsstyrets tillit fra og med 1. september i år. Dagen etter gikk landsstyret til valg.

Til vervet som president stilte Anne-Karin Rime, innstilt av valgkomiteen, og Bjørg Bakke. Rime er anestesilege og leder i dag Overlegeforeningen, Bakke er fastlege og har tidligere ledet Norsk medisinstudentforening.

For første gang i historien ble valget gjennomført digitalt, og Rime ble valgt som ny president.

– Hjertelig takk for tilliten. Dette er utrolig, og jeg møter oppgavene jeg står overfor med ærefrykt. Jeg gleder meg, sa den påtroppende presidenten.

Nytt sentralstyre

Vervet som visepresident sto mellom Kristin Utne, leder for Yngre legers forening, og Nils Kristian Klev, leder i Allmennlegeforeningen. Etter votering ble det klart at Nils Kristian Klev blir ny visepresident, med 80 mot 67 stemmer.

– Takk til Kristin for god konkurranse hele veien. Jeg gleder meg og er sikker på at vi vil



NYVALGTE: Påtroppende president i Legeforeningen, Anne-Karin Rime, sammen med påtroppende visepresident Nils Kristian Klev, utenfor Legens hus etter valgene. Foto: Thomas B. Eckhoff/Legeforeningen.

samarbeide godt fremover. Og takk for tilliten, sa Klev.

Landsstyret har valgt følgende til å utgjøre Legeforeningens nye sentralstyre, for perioden 2021–2023:

President: Anne-Karin Rime, visepresident: Nils Kristian Klev.

Styremedlemmer: Kristin Kornelia Utne, leder av Yngre legers forening, Geir Arne Sunde, nestleder i Overlegeforeningen, Ingeborg Henriksen, nestleder i Yngre legers forening, Marit Karlsen, styremedlem i Allmennlegeforeningen, Ståle Clementsen,

styremedlem i Overlegeforeningen, Ole Johan Bakke, styremedlem i Leger i samfunnsmedisinsk arbeid og Kristin Hovland, leder av Oslo legeforening.

Varamedlemmer: 1. Tobias Solli Iveland, styremedlem i Sør-Trøndelag Legeforening, 2. Lindy Jarosch von Schweder, styremedlem i Overlegeforeningen, 3. Peter Christersson, styremedlem i Allmennlegeforeningen.

Det nye sentralstyret trer i kraft 1. september.

DANIEL WÆRNES

daniel.waernes@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Nytt arbeidsprogram vedtatt

Landsstyret har vedtatt nytt arbeidsprogram gjeldende for de neste to årene.

Sentralstyret nedsatte i oktober 2020 en arbeidsgruppe som besto av lederne i Overlegeforeningen, Allmennlegeforeningen, Yngre legers forening og fagstyret for å utforme et forslag til arbeidsprogram for perioden 2021 til 2023.

Forslaget ble lagt frem for landsstyret. Endelig program ble vedtatt torsdag 3. juni, etter innspill fra delegatene. Det gjennomgående temaet for det nye arbeidsprogrammet er betydningen av helse og trygghet, med særlig vekt på beredskap i hele helsetjenes-

ten. Flere budskapspunkter og formuleringer understreker hvor viktig god beredskap er i møte med helsekriser, og at dette perspektivet vil være førende for Legeforeningens arbeid fremover.

Arbeidsprogrammet fremhever også

behovet for en bedre arbeidshverdag og et godt arbeidsmiljø for alle leger – og understreker fellesskapet i profesjonen.

TOR MARTIN NILSEN

tor.martin.nilsen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Nytt arbeidsprogram

- God beredskap koster – men dårlig beredskap koster mer
- Kvalitet og pasientsikkerhet i alt vi gjør
- En bedre arbeidshverdag og arbeidsmiljø for alle leger
- God spesialist- og etterutdanning
- En sterk offentlig helsetjeneste er førstevalget
- Prioritere psykisk helse og arbeide for en god folkehelse
- Solidaritet over landegrensler
- Legeforeningen: For alle leger, hele livet

– Det er dere som har stått i front

President Marit Hermansen var tydelig på den avgjørende rollen leger har spilt gjennom pandemien. Under sin tale på landsstyremøtet ga hun dem en stor del av æren for at landet har klart seg godt.

Tirsdag 1. juni åpnet Legeforeningen sitt tredje digitale landsstyremøte på ett år. Hermansen påpekte at hun håpet dette ville bli det siste i dette formatet:

– Dette sentralstyret vil aldri møte landsstyret til debatt i en feststemt sal. Men vi får heller drømme litt om alt dette som skal skje på landsstyremøtet i Stavanger til neste år.

Hun åpnet talen ved å trekke fram legenes avgjørende innsats under pandemien.

En innsats som har kostet ressurser, krefter og tid.

– Om det er smittesporing, livredning, opplysning, forskning eller kritisk tenkning, så står legene i front. For leger tar ledelsen. Leger har ansvaret og tar ansvaret. Jeg er stolt over å være leder for alle dere.

Presidenten pekte på arbeidet som har blitt gjort fra sentralt hold og av et samlet sekretariat. Legeforeningen har stilt hele sitt apparat til disposisjon for medlemmene, for å rådgi om det faglige, det arbeidsrettslige, men også det menneskelige.

– Villa Sana har vært en livsviktig tjeneste for mange leger. Dette ligger i kjernen av det Legeforeningen skal tilby sine medlemmer. Vi skal være der for medlemmene og være en forening for alle leger, hele livet, sa Hermansen.

Viktige gjennomslag

Hermansen la vekt på at medlemmenes sikkerhet og trygghet har vært førende for Legeforeningens arbeid.

– Vi krevde helt fra starten av at regjeringen måtte skaffe nok smittevernustyr til helsetjenesten, og ha åpenhet om vurderingene. Og vi insisterte på at våre medlemmer må prioriteres i vaksinekøen og at vaksinasjonsstrategien måtte endres. Alt dette fikk vi gjennomslag for.

Presidenten la også vekt på Legeforeningens underveisrapport om pandemien, som samlet medlemmenes opplevelser, vurderinger og behov i ett dokument. Da koronakommisjonen la fram sin rapport én uke senere, var disse stemmene fraværende. Hermansen mener det er helt avgjørende at dette perspektivet løftes fram i kommisjonens videre arbeid.

– Mange viktige beslutninger tatt under pandemien, har blitt justert og endret nettopp som følge av Legeforeningen og alle våre foreningsledds samlede innsats. Det er ingen tvil om at våre innspill og vår innsikt kommer både pasientene og medlemmene til gode.

Siste tale som president

Hermansen har sittet i tre perioder, det lengste en president kan sitte i Legeforeningen. Hun går av i september og holdt dermed sin aller siste tale som Legeforeningens øverste leder.

– Det er med glede jeg ser den store interessen for å innta verv i Legeforeningen. Verv i alle våre underforeninger og hele veien opp til setene i sentralstyret. Det er et krevende landskap det nye sentralstyret skal navigere gjennom, men jeg er helt sikker



SISTE PRESIDENTTALE: Marit Hermansen går av i september og holdt dermed sin aller siste tale som Legeforeningens øverste leder. Foto: Thomas. B. Eckhoff/Legeforeningen.

på at vi får et fornyet og engasjert mannskap, klare til å ta over roret fra 1. september.

Hermansen ønsket å takke alle hun har møtt og som har delt av sin tid og sin kunnskap i løpet av sin presidentperiode.

– Dere har gjort meg bedre. Jeg er imponert over innsatsviljen og fellesskapet denne foreningen er bygd på. Og jeg er takknemlig for tilliten dere har vist meg disse seks årene.

DANIEL WÆRNES

daniel.waernes@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Svein Aarseth gjenvalgt som leder i Rådet for legeetikk

Aarseth ble enstemmig valgt sammen med Tilde Broch Østborg som nestleder.

Under landsstyremøtet onsdag 2. juni, var Rådet for legeetikk på valg. Valgkomiteens

innstilling var Svein Aarseth som leder og Tilde Broch Østborg som nestleder.

Siri Brelin, Tina Shagufta Kornmo og Olav Gunnar Ballo ble innstilt som medlemmer.

Jacob Jorem og Jan-Henrik Opsahl ble innstilt som varamedlemmer.

Alle innstilte medlemmer ble enstemmig valgt.

Rådet for legeetikk er Den norske legeforenings sakkyndige organ i spørsmål vedrørende legeetikk, og rådet rådgir løpende overfor Legeforeningens sentrale organer og medlemmer.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Beredskap under lupen

Under landsstyremøtets første dag ble den tradisjonsrike helsepolitiske debatten arrangert.

Panelet for debatten besto av helseminister Bent Høie fra Høyre, helsepolitisk talsperson for Arbeiderpartiet, Ingvild Kjerkol, og helsepolitisk talsperson for Senterpartiet, Kjersti Toppe.

President Marit Hermansen innledet debatten med å trekke frem Legeforeningens forventninger til politikerne.

– Pandemien har vist hvor avhengige vi er av en sterk offentlig helsetjeneste. Hvis vi skal sørge for hjelp og trygghet til alle også i fremtiden, må politikerne bevilge mer til helsesektoren i årene som kommer, sa hun.

Som ramme for debatten ønsket sentralstyret å løfte frem fire temaer.

– Med stortingsvalget i tankene har vi plukket ut fire temaer vi ønsker å løfte særskilt: Sykehusbygg, primærhelsetjenesten, psykisk helsevern og behovet for et varig økonomisk løft for helsetjenesten. Felles for temaene er at de handler om beredskap. De handler om helsetjenestens evne til å takle de store utfordringene vi står overfor og som bare vil vokse seg større, sa Hermansen, før hun ga ordet til debattens ordstyrer, Markus Moe, ansvarlig redaktør i Dagens Medisin.

Etterlyser innflytelse i sykehusprosjektene

En sentral del av den helsepolitiske debatten på landsstyremøtet hvert år er spørsmål fra landsstyredelegatene og de ulike foreningsleddene til politikerne som deltar.

Legeforeningen jobber for at Norge må revurdere hvordan vi bygger sykehus i fremtiden, med tanke på beredskap og intensivkapasitet. Det er helt nødvendig å slutte å bygge for små sykehus som gjør det vanskelig å omdisponere.

– Sykehusbygg, som har fått oppdraget med å bygge sykehus i Norge, er nødt til å jobbe på en måte som gjør at de er nær de konkrete prosjektene. Fagfolkene som skal fylle sykehusene må få innflytelse i alle faser av prosjektet. Der har det blitt gjort feil tidligere. Helsepersonell, ansatte og de som skal bruke sykehusene må få god innflytelse og medvirkning. Det er helt avgjørende, sa Kjerkol.



KLARE TIL DYST: Bent Høie og Marit Hermansen på hver sin side av et pleksiglass før debatten. Foto: Thomas B. Eckhoff/Legeforeningen

Veiskille for fastlegeordningen

Fastlegeordningen har stått i en krise i flere år. Regjeringen la i mai i fjor frem en fireårig handlingsplan som skulle forhindre kollaps, men Legeforeningens Legebarometer som ble lansert 10. mai i år, viser en kraftig forverring av rekrutteringskrisen i ordningen. Opposisjonens representanter i panelet var enige: Det er nok av rapporter og utredninger om fastlegekrisen. Nå trenger fastlegeordningen et skikkelig økonomisk løft.

– Jeg er veldig bekymret for fastlegeordningen. Den er ikke så solid som vi kjenner den fra tidligere eller som vi skulle ønske at den var. Vi står ved et avgjørende veiskille for om ordningen lar seg redde. Fastlegeordningen er underfinansiert, og det må rett og slett mer penger til. Både for å øke basistilskuddet, men også akutthjelp til kommunene som trenger midler for å sikre rekruttering, sa Toppe.

– Jeg er helt overbevist om at vi kommer til å ha en fastlegeordning i 2025. Rett og slett fordi alternativet er fryktelig dårlig. Jeg er helt sikker på at vi klarer å snu den negative utviklingen og ta vare på ordningen. Vi må både gjennomføre tiltakene i handlingsplanen som vi har blitt enige om og foreta justeringer. Enten hvis tiltakene ikke er tilstrekkelige, eller om vi ser behov for å gjøre andre endringer i tillegg, sa Høie.

Vil øke kapasiteten i psykisk helsevern

I tider preget av sosial isolasjon, økonomisk usikkerhet og stigende arbeidsledighet, øker risikoen for utenforskap og psykiske lidelser. Legebarometeret viser at 85 prosent av sykehusene melder om utfordringer med å rekruttere psykiatere. Det var bred enighet i panelet om at satsingen på psykisk helse er viktig.

– For psykisk helsevern er det to ting som gjelder: Øke kapasiteten og øke kvaliteten. På vegne av de aller sykeste, er jeg glad for at stortingsflertallet har satt ned foten for nedbygging av antall døgnplasser. Det er helt avgjørende at de sykeste pasientene får helhetlig behandling. De må få hjelp for alle sine helseplager, enten det er psykisk eller somatisk, sa Kjerkol.

Etter et to timer langt helsepolitisk ordskifte, med gode spørsmål fra både landsstyredelegater og ordstyrer, rundet president Marit Hermansen av debatten.

– Legeforeningen vil uansett sørge for at denne diskusjonen fortsetter helt frem til valget til høsten. Våre medlemmer og tillitsvalgte representerer hele bredden i helsetjenesten. Når vi mobiliserer, har Legeforeningen stor gjennomslagskraft. Vi vil gjøre det vi kan for at Norge setter helse og trygghet først.

TOR MARTIN NILSEN

tor.martin.nilsen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Til kamp mot for små sykehus

Hvordan skal vi unngå at det bygges for små sykehus? Et engasjert landsstyre tok debatten.

Onsdag 2. juni tok Legeforeningens landsstyre debatten om «sykehusbygg og ansattes medvirkning».

Flere foreningsledd ønsket nettopp sykehusbygg og manglende reell påvirkning i slike prosesser som tema under årets landsstyremøte. Temaet henger nært sammen med arbeidsmiljø og ytringsfrihet i sykehus, ettersom konsekvensene av dårlig medvirkning påvirker det fysiske og psykiske arbeidsmiljøet til ansatte i sykehus.

Formålet med debatten var å gi landsstyret mulighet til å starte arbeidet med å videreutvikle Legeforeningens politikk på feltet, bringe foreningens synspunkter ut til medlemmene og samtidig forberede videre ekstern påvirkning, blant annet inn mot høstens stortingsvalgkamp og arbeidet opp mot neste nasjonale helse- og sykehusplan.

Dimensjoneres for minimumsbehov

Innledere i debatten var visepresident og leder av Overlegeforeningen, Anne-Karin Rime, sentralstyremedlem og leder av Yngre legers forening, Kristin Utne, og sentralstyremedlem og leder i Allmennlegeforeningen, Nils Kristian Klev.

Rime begynte med å redegjøre for finansiering av sykehusbygg og hvordan investeringer forutsetter driftsoverskudd for sykehusbygg. Utne fulgte opp med konsekvenser for arbeidsmiljø, pasientbehandling og beredskap når sykehus bygges for små.

– Norske sykehus dimensjoneres ut fra et absolutt minimumsbehov. Anslått liggetid er for eksempel tre dager, men ved en vanlig



INNLEDERE OG ORDSTYRER: Anne-Karin Rime (fra venstre), Nils Kristian Klev, Are Brean og Kristin Utne. Foto: Thomas B. Eckhoff/Legeforeningen.

infeksjon trengs det fire dager fra man starter behandling til man ser at det fungerer og pasienten kan skrives ut. Som en konsekvens havner pasienter på korridoren der det er umulig å ivareta taushetsplikten på en god måte, sa Utne.

Hun understreket også det problematiske i at det er svært få kontor plasser som skal deles av mange leger, noe som gjør det vanskelig å få tid og rom til faglig fordypning.

Klev påpekte at spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten henger tett sammen, og at det også er behov for en satsing på fastlegeordningen, for å ivareta kapasiteten i spesialisthelsetjenesten.

Ønsker innsatsgruppe

I etterkant av innledningene ble det åpnet for innlegg og spørsmål fra salen. Engasjementet var stort og talerlisten ble raskt fylt opp. Flere påpekte at politikerne må stilles mer til ansvar for manglende bevilgninger

og finansiering av sykehusene. Tidligere involvering, før premissene for nye sykehusbygg blir lagt, ble også trukket frem.

Flere delegater pekte på at sykehus skal brukes like mye til forskning og utdanning som til pasientbehandling, men at dette ofte mangler i planene for nye sykehus. Den teknologiske utviklingen ble også trukket frem, og at det ikke må bli slik at man kutter areal fordi flere konsultasjoner kan tas digitalt.

Debatten ble avsluttet med et ønske fra landsstyret om at Legeforeningen oppretter en egen innsatsgruppe som skal jobbe videre med disse spørsmålene. Videre i arbeidet bør foreningen alliere seg ytterligere med andre grupper som jobber tett med sykehusbygg, for eksempel ingeniører, arkitekter og sykepleiere.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Endring av lånerente i Lånefond for privat legepraksis

Rentepåslaget for samtlige lån i Lånefondet fjernes. Renten på alle lån fastsettes etter dette til det til enhver tid gjeldende nivået på «normrentesatsen for gunstige lån i arbeidsforhold».

Endringen gis virkning innen 1. juni 2021.

Renten på eksisterende lån Lånefondet som er godkjent før 1.1.2020 er i dag fastsatt til 0,50 prosentpoeng over «normalrenten for gunstige lån i arbeidsforhold» (Normrenten). Normrenten i inneværende periode (1.5.2021–1.8.2021) er fastsatt til 1,5 %, slik at disse lånene i Lånefondet per i dag har en rente på 2,0 %.

Med bakgrunn i et ønske om å gjøre det enklere for allmennleger å drive praksis, ble det foreslått å fjerne rentepåslaget på 0,50 prosentpoeng. Det innebærer at samtlige låntakere etter dette får en rente lik normrenten uten rentepåslag.

ØKONOMI OG ADMINISTRASJONS-AVDELINGEN
laanefond@legeforeningen.no

Glimt fra landsstyremøtet

ALLE FOTO: THOMAS BARSTAD ECKHOFF / LEGEFORNINGEN





Forsknings-prisdryss til leger under landsstyremøtet

Legeforeningen deler hvert år ut flere priser til leger som har utmerket seg innenfor ulike områder.

– Tusen takk på vegne av oss alle, dette var veldig gledelig og overraskende. Vi håper at vi gjennom vårt arbeid kan øke kunnskapsgrunnlaget for hvordan barn og unge kan støttes i en vanskelig tid, sa Tillmann von Soest, professor i psykologi ved Universitetet i Oslo, og forsker ved Velferdsforskningsinstituttet NOVA, OsloMet.

Von Soest mottok prisen for forebyggende medisin sammen med Anders Bakken, Willy Pedersen og Mira A. Sletten for artiklene *Livstilfredshet blant ungdom før og under covid-19-pandemien* og *Smittevern blant Oslo-ungdom under covid-19-pandemien*.

Formålet med prisen er å vekke interesse for forebyggende medisin ved å belønne den mest verdifulle artikkelen om temaet i Tidsskrift for Den norske legeforening.

– Helseatferd og psykisk helse blant barn og unge er viktige tema innen forebyggende medisin. Covid-19-pandemien har aktualisert disse temaene og har ført til omfattende diskusjoner om konsekvenser for barn og unge av tiltaksbyrde og oppfølging av smittevernsregler, sa visepresident Anne-Karin Rime da hun la frem juryens begrunnelse. Hun fortsatte:

– Forfatterne har nedlagt et betydelig arbeid på kort tid. Studien kan karakteriseres som et nybrottsarbeid om tema innen forebyggende medisin som har fått stor oppmerksomhet siste året.

Prisen for forebyggende medisin er på 30 000 kroner.

PTSD-forskning

Marie Spångberg-prisen er opprettet til minne om Norges første kvinnelige lege. Formålet med prisen er å stimulere kvinnelige legers vitenskapelige innsats. Den mest verdifulle vitenskapelige originalartikkel, skrevet av en norsk kvinnelig lege, i et norsk eller internasjonalt tidsskrift, får prisen på 30 000 kroner.

Prisvinner er førsteforfatter av artikkelen *The association of PTSD symptom severity with amygdala nuclei volumes in traumatized youths*, Olga Therese Ousdal, lege og forsker ved Haukeland Universitetssykehus.

Ousdal og de andre artikkelforfatterne har fulgt overlevende etter Utøya-terroren. Forskerne så på sammenheng mellom grad av PTSD-symptomer og anatomisk-funksjonelle



PRISUTDELERE: Avtroppende og påtroppende president, Marit Hermansen og Anne-Karin Rime, sto for utdeling av prisene. Foto Thomas B. Eckhoff/Legeforeningen

endringer i hjernen i tiden etterpå. Amygdala er en evolusjonsmessig godt bevart hjernestruktur. Den lagrer og fjerner angstfulle minner, samt er viktig i beredskapen for nye opplevelser. Disse funksjonene er ofte forstyrret ved PTSD.

Forskerne fant ikke en generell økning i amygdalas totale volum, men endringer bare i visse deler som best predikerte PTSD-symptomer over tid.

– Forfatterne har en kritisk holdning til egne funn og fortolkninger. De fremholder at de mangler informasjon om tidligere traumer, at ungdommene har ulike opplevelser fra Utøya, og at PTSD-symptomnivået var relativt lavt, sa president Marit Hermansen da hun delte ut prisen.

– Det norske samfunnet mottar jevnlig flyktninger som har opplevd liknende hendelser i krig. Betydningen av denne basalforskning innen nevrobiologi er derfor viktig for flere enn ofrene for den aktuelle terrorhandlingen, understreket Hermansen.

Ousdal selv takket både Legeforeningen, Norsk radiologisk forening, medforfattere og kollegaer da hun mottok prisen.

– Jeg håper at denne forskningen kan være med på å gi best mulig helsehjelp til kommende generasjoner av ungdommer som har vært utsatt for traumatiske opplevelser.

Mottok kvalitetspris

Legeforeningen deler også ut en kvalitetspris for primærhelsetjenesten. Prisen skal

stimulere leger til kvalitets- og pasientsikkerhetsarbeid og er på 50 000 kroner.

Årets kvalitetspris for primærhelsetjenesten tildeles Antibiotikasenteret for primærmedisin, Universitetet i Oslo ved Sigurd Høye og Morten Lindbæk.

I prosjektet «Riktigere Antibiotikabruk i kommunene» utviklet prisvinneren et kvalitetsforbedringskurs til allmennleger. Prosjektet er utviklet og drevet av prisvinneren i samarbeid med SKIL (Senter for kvalitet i legekontor).

Antibiotikaresistens er en stor og økende trussel mot folkehelsen. All bruk av antibiotika øker risikoen for uønskede kliniske effekter av antibiotikaresistens.

– Prosjektet har pasientfokus, er klinisk og samfunnsmessig nyttig og har ført til konkrete og målbare forbedringer, sa visepresident Anne-Karin Rime som delte ut prisen.

Sigurd Høye takket for prisen på vegne av Antibiotikasenteret.

– Dette betyr mye for oss. Nå håper vi å ta dette fra et prosjektbasert til et permanent kvalitetsforbedringsprosjekt.

Det ble også delt ut to studie- og reisestipend under landsstyremøtet på 130 000 kroner hver fra Caroline Musæus Aarsvolds fond. Ishita Barua og Alessandro Müller De Bortoli mottok disse.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Hun er vinneren av Legeforeningens lederpris 2021

Elin Bjørnstad, klinikkoverlege ved Haukeland universitetssykehus, omtales som hovedårsaken til det gode arbeidsmiljøet blant legene på klinikken.

– Årets prisvinner fikk hele tre nominasjoner til årets lederpris, fra leger i spesialisering og overleger, så vel som vitenskapelig ansatte leger.

Slik åpnet president Marit Hermansen talen til årets vinner av Legeforeningens lederpris, Elin Bjørnstad. Bjørnstad er klinikkoverlege ved kirurgisk serviceklinikk på Haukeland universitetssykehus.

I kriteriene for prisen heter det at den skal tildeles en lege som er, eller nylig har vært, leder og er medlem av Legeforeningen. Videre måles vedkommende opp mot følgende kriterier:

- Vist god vilje og evne til dialog med ansatte
- Utvist god ledelse mot tydelige faglige mål for virksomheten
- Utvist god ledelse mot økonomiske mål for virksomheten
- Bidratt til at ansatte er motiverte
- Har tatt medansvar for driften og utviklingen av virksomheten
- Bidratt til åpenhet og ytringsfrihet om mangelfulle eller kritikkverdige forhold i virksomheten

Visepresident Anne-Karin Rime utdypet:

– Prisvinneren har videre bidratt til at ansatte er motiverte. Hun omtales som hovedårsaken til det gode arbeidsmiljøet blant legene på klinikken. Hun har alltid en åpen dør for legene. Hun er opptatt av å se og legge til rette for hver enkelt, og er alltid tilgjengelig for små og store problemer som legene måtte ha.

Rime fortsatte:

– Vedkommende har bidratt til åpenhet og ytringsfrihet om mangelfulle eller kritikkverdige forhold i virksomheten. Prisvinneren er opptatt av å utvikle et godt sikkerhets-klima i avdelingen, der alle de nesten 100 legene uavhengig av erfaring eller stilling kan ta opp forhold som berører pasientsikkerhet på en trygg og god måte.



PRISVINNER: Elin Bjørnstad er klinikkoverlege ved Kirurgisk serviceklinikk på Haukeland universitetssykehus. Foto: Privat

– Etter sentralstyrets syn er det ikke tvil om at årets vinner har gjort seg fortjent til å motta Legeforeningens lederpris, sa Marit Hermansen.

Det var en rørt og glad Elin Bjørnstad som takket for prisen digitalt via Zoom.

– Dette var veldig overraskende. Som legeleder har jeg fokus på at det faglige må stå i sentrum. Det gjelder utdanning av leger, og at de får utvikle seg i jobben sin. Jeg er opptatt av at leger har gode arbeidsforhold slik at de faktisk kan få utøve den kunnskapen de har i møte med pasienten, forklarte Bjørnstad.

Hun understreket:

– Denne prisen deler jeg med alle mine fantastiske kollegaer som gir meg god energi, og med verdens beste sekretær. Jeg kunne ikke gjort den jobben jeg gjør uten henne. Tusen takk.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling



**DEN NORSKE
LEGEFORENING**

SENTRALSTYRET 2019–2021

President Marit Hermansen
Visepresident Anne-Karin Rime
Kristin Kornelia Utne
Clara Bratholm
Ole Johan Bakke
Nils Kristian Klev
Marit Karlsen
Frøydis Olafsen
Geir Arne Sunde

SEKRETARIATSLEDELSEN

Generalsekretær Geir Riise
Samfunnspolitisk avdeling,
avdelingsdirektør Jorunn Fryjordet
Jus og arbeidsliv, avdelingsdirektør
Lars Duvaland
Medisinsk fagavdeling, avdelings-
direktør Kari Jussie Lønning
Økonomi- og administrasjons-
avdelingen, avdelingsdirektør
Erling Bakken

POSTADRESSE

Den norske legeforening
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

BESØKSADRESSE

Christiania Torv 5
Telefon: 23 10 90 00
Faks: 23 10 90 10

Oversikt over sentralstyrets
e-postadresser, se
legeforeningen.no/sentralstyret
Ansattes e-postadresser finnes på
legeforeningen.no/kontakt

Faglige medarbeidere

Tidsskriftets faglige medarbeidere representerer ulike medisinske spesialiteter og fagområder. De benyttes ved behov for medisinske råd, kommentarer og vurderinger, blant annet ved fagfellevurdering av vitenskapelige manuskripter. Mer informasjon om deres bakgrunn finnes på www.tidsskriftet.no

Andreassen, Ole A.
Aurlien, Dag
Austad, Joar
Bachmann, Ingeborg Margrethe
Backe, Bjørn
Bakken, Inger Johanne
Bartnes, Kristian
Berentsen, Sigbjørn A.
Berg, Tore Julsrud
Bergan, Stein
Berild, Dag
Berntsen, Erik Magnus
Berntsen, Gro Karine Rosvold
Birkeland, Kåre Inge
Bjørner, Trine
Bramness, Jørgen Gustav
Brantsæter, Arne Broch
Bratlid, Dag
Brattebø, Guttorm
Braut, Geir Sverre
Bretthauer, Michael
Brodal, Per Alf
Brustugun, Odd Terje
Braarud, Anne-Cathrine
Bøhmer, Ellen
Chaudhry, Farrukh Abbas
Christiansen, Rolf Espen Falk
Dale, Ola
Dietrichs, Espen
Døllner, Henrik
Ebbing, Cathrine
Ellingsen, Christian Lycke
Engelsen, Bernt
Eri, Lars-Magne
Eskild, Anne
Faiz, Kashif
Flottorp, Signe Agnes
Flægstad, Trond
Fredheim, Olav Magnus
Fretheim, Atle
Fønnebo, Magne Vinjar

Førde, Reidun
Gilbert, Mads
Gilhus, Nils Erik
Gisvold, Sven Erik
Gradmann, Christoph
Grimsrud, Tom Kristian
Grydeland, Thomas B.
Gulbrandsen, Pål
Gulseth, Hanne Løvdal
Hagve, Tor-Arne
Hannestad, Yngvild Skåtun
Hanoa, Rolf
Hansen, John-Bjarne
Hartmann, Anders
Hasle, Gunnar
Haug, Jon Birger
Haugen, Trine B.
Haugaa, Kristina H.
Helland, Åslaug
Hilt, Bjørn
Hjartåker, Anette
Hjelmesæth, Jøran Sture
Hofmann, Bjørn
Hokland, Bjørn M.
Holme, Øyvind
Holmøy, Trygve
Houge, Gunnar
Hunskår, Steinar
Husebekk, Anne
Høye, Anne
Høye, Sigurd
Høymork, Siv Cathrine
Haave, Per
Haaverstad, Rune
Ihle-Hansen, Hege
Iversen, Ole-Erik
Jacobsen, Geir Wenberg
Jakobsen, Jarl Åsbjørn
Jenum, Anne Karen
Johansen, Rune
Johansen, Truls E. Bjerklund

Juel, Niels Gunnar
Jørgensen, Anders Palmstrøm
Kerty, Emilia
Kirkengen, Anna Luise
Kiserud, Torvid Waldemar
Kran, Anne-Marte Bakken
Kristiansen, Ivar Sønbo
Krohg-Sørensen, Kirsten
Krohn, Jørgen Gitlesen
Kurz, Kathinka Dæhli
Kvestad, Ellen
König, Marton
Kørner, Hartwig
Lang, Astri M.
Larsen, Alf Inge
Larsen, Øivind
Lassen, Kristoffer
Lie, Anne Kveim
Lillebø, Kristine
Lærum, Ole Didrik
Løberg, Magnus
Madsen, Steinar
Mahesparan, Rupavathana
Manner, Ingjerd W.
Meisingset, Tore Wergeland
Meland, Eivind
Midelfart, Anna
Mørch, Kristine
Nakken, Karl Otto
Nakstad, Per Hjalmar
Nessa, John N.
Nestaas, Eirik
Nielsen, Rune
Nilsen, Kristian Bernhard
Nissen-Meyer, Lise Sofie H.
Nordbo, Svein Arne
Nordrehaug, Jan Erik
Nylenna, Magne
Olsen, Anne Olaug
Paulssen, Eyvind J.
Paus, Benedicte
Pihlstrøm, Lasse
Prescott, Trine
Pukstad, Brita Solveig
Raknes, Guttorm
Randsborg, Per-Henrik
Ranhoff, Anette Hylene
Reed, Wenche
Reikvam, Håkon

Reiso, Harald
Retterstøl, Kjetil
Risnes, Kari Ravndal
Risøe, Cecilie
Rogne, Tormod
Rosvold, Elin Olaug
Ræder, Johan C.
Rørtveit, Guri
Salvesen, Kjell Åsmund
Salvesen, Rolf
Samersaw-Lund, Miriam May Brit
Sandberg, Mårten
Simonsen, Gunnar Skov
Skjeldestad, Finn E.
Slørdal, Lars Johan
Solberg, Steinar K.
Sorteberg, Angelica
Spigset, Olav
Staff, Annetine
Steinsvåg, Sverre K.
Stray-Pedersen, Asbjørg
Sundsford, Arnfinn S.
Søreide, Kjetil
Tanbo, Tom G.
Thommessen, Bente
Tjønnfjord, Geir E.
Tysnes, Ole-Bjørn
Uhlig, Tillmann Albrecht
Ulvestad, Elling
Valeur, Jørgen
Viste, Kristin
Vettrhus, Morten
Wallenius, Marianne
Wergeland, Ebba
Westin, Andreas Austgulen
Wiseth, Rune
Wold, Cecilie Bendiksen
Wyller, Torgeir Bruun
Zahl, Per-Henrik
Zeiner, Pål
Øiesvold, Terje
Øksengård, Anne Rita
Ørstavik, Kristin
Øymar, Knut
Aasen, Tor
Aasland, Olaf
Aasly, Jan
Aavitsland, Preben



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

TIDSSKRIFTETS FORMÅL

Legeforeningen utgir Tidsskrift for Den norske legeforening som medlemsblad og medisinskvitenskapelig tidsskrift. Tidsskriftet skal:

- › være et organ for medisinsk utdanning som stimulerer til faglig vedlikehold og fornyelse for legen som allmenn kliniker
- › stimulere til medisinsk forskning og fagutvikling
- › bidra til holdningsdanning hos legene
- › videreutvikle etiske og kulturelle idealer i den medisinske tradisjon
- › fremme den helsepolitiske debatt

© Tidsskrift for Den norske legeforening

Gjengivelse av artikler, tabeller og illustrasjoner krever som hovedregel skriftlig tillatelse fra forfatterne og redaksjonen, og med Tidsskrift for Den norske legeforening som kildeangivelse.

For alle vitenskapelige artikler innsendt etter 1.1.2020 gjelder åpen tilgang-lisensen CC BY-ND 4.0. Artiklene vil være merket med denne lisensen. Bilder, illustrasjoner og andre elementer er også omfattet av lisensen dersom ikke annet er angitt i bildeteksten. Dersom elementer er rettighetsbelagt, må man kontakte rettighetshaver for gjenbruk.

REDAKSJONEN

Sjefredaktør Are Brean
Assisterende sjefredaktør Ragnhild Ørstavik
Redaksjonssjef Cathrine Idsøe
Digitalsjef Einar Ryvarden
Markedssjef Ellen Bye Knutsen
Vitenskapelig redaktør Siri Lunde Strømme
Publiseringsredaktør Martine Rostadmo
Medisinske redaktører
Lars Frich, Petter Gjersvik, Inge Rasmus Groote, Mette Kalager, Sofie Paus, Tor Rosness, Øyvind Stople Sivertsen, Kari Tveito, Liv-Ellen Vangsnes, Elena V. Aandstad
Produksjonssjef Berit Seljebotn
Visuelt ansvarlig Lotte Grønneberg
Grafisk designer Henrik Hjorth Austad
Journalister Lisa Dahlbak Jacobsen, Irene Thoresen Rønold
Manusredaktører
Marit Fjellhaug Been, Ruben Ræder
Tekniske redaktører Julie Didriksen, Gunn Marit Seberg, Paulina Ślusarczyk
Redaksjonskonsulent
Jorunn B. Kvarme
Markedskoordinatorer
Njål H. Anderssen, Tina Bjørnstad
Faste bidragsytere
Haakon B. Benestad, Kristoffer Brodwall, Kathrine Frey Frøslie, Ruth Halsne, Martin Hotvedt, Rita Gamlem Kristiansen, Lise Skogstad Loftsgaard, Charlotte Lunde, Stian Lydersen, Kåre Moen, Are Hugo Pripp, Jo Røislien, Rune Skogheim, Eva Skovlund, Ketil Slagstad, Marianne Riksheim Stavseth, Mats Julius Stensrud, Christina Svanstrøm, Elisabeth Swensen, Magne Thoresen, Kari Toverud, Marit Tveito
Redaksjonskomité
Jeanette Bjørke, Mette Brekke (leder), Cathrine Ebbing, Ane Brandtzæg Næss, Per Henrik Randsborg, Marte Syvertsen, Torben Wisborg

KONTAKT

Besøksadresse
Christiania Torv 5, Oslo

Postadresse
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

Sentralbord: 23 10 90 00
www.tidsskriftet.no

redaksjonen@tidsskriftet.no
annonser@tidsskriftet.no
oversettelse@tidsskriftet.no
stetoskopet@tidsskriftet.no

Utgiver
Den norske legeforening
Generalsekretær Geir Riise

Opplag 31 800
Antall utgivelser 18 numre per år
ISSN 0029-2001

Grafisk produksjon 07 Media

I NESTE NUMMER

Obduksjonsrapporter – er de gode nok?

Fremre skulderluksasjon

Pulmonal tularemi

Legionellose med smitte fra fontene

Om å skrive lærebøker på norsk



REDAKTØRANSVAR

Tidsskriftet redigeres etter redaktørplakaten, og alt som publiseres representerer forfatterens synspunkter. Disse samsvarer ikke nødvendigvis med redaksjonens eller Den norske legeforenings offisielle synspunkter med mindre dette kommer særskilt til uttrykk.



Tidsskriftet er medlem av Committee on Publication Ethics (COPE) - www.publication-ethics.org. Vi følger retningslinjene derfra og fra Vancouver-gruppen (International Committee of Medical Journal Editors) - www.icmje.org. Tidsskriftet er medlem av Den Norske Fagpresses Forening (www.fagpressen.no) og Tidsskriftforeningen (www.tidsskriftforeningen.no).



ANBUDESVINNER Genotype 2, 3, 5, 6 uten cirrhose og med kompensert cirrhose¹

Behandlingstid reduseres
til 8 uker* med Maviret hos
behandlingsnaive pasienter^{2, 3**}

Maviret er indisert til behandling av kronisk
hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos voksne
og ungdom i alderen 12 til < 18 år.²

* Sammenlignet med forrige anbudsvinner for Genotype 2, 3, 5, 6 (Eplusa - se SPC for ytterligere informasjon).

** Opp til 16 uker for ikke-behandlingsnaive pasienter. Se felleskatalogen.no for full doseringsinformasjon.



Utvalgt sikkerhetsinformasjon for Maviret 100 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter²

Svært vanlige og vanlige bivirkninger: Hodepine, diaré, kvalme, fatigue, asteni.

Alvorlige bivirkninger: Transitorisk iskemisk anfall (< 0,1 %).

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). Samtidig bruk av preparater som inneholder atazanavir, atorvastatin, simvastatin, dabigatraneteksilat, etinyløstradiol, kraftige P-gp- og CYP3A-induktorer.

Forsiktighetsregler: *Diabetes:* Oppstart med glekaprevir og pibentasvir kan gi symptomatisk hypoglykemi. Glukosenivået bør monitoreres nøye, spesielt de første 3 månedene av behandlingen. Diabetesbehandlingen bør endres ved behov.

Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV): HBV-screening bør utføres før behandlingssopstart. HBV/HCV-koinfiserte pasienter bør monitoreres og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer. *Tidligere behandlingssvikt med NS5A- og/eller NS3/4A-hemmer:* Behandling anbefales ikke. *Nedsatt leverfunksjon:* Maviret er ikke anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B).

Graviditet og amming: *Graviditet:* Anbefales ikke. *Amming:* Utskillelse i morsmelk er ukjent, men er sett i dyr. Risiko for barnet kan ikke utelukkes. Prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol skal ikke brukes i kombinasjon med Maviret.

Utvalgt produktinformasjon for Maviret²

Dosering: Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av HCV-infeksjon. Voksne (inkl. eldre) og ungdom 12 til < 18 år: 3 tabletter tatt samtidig, 1 gang daglig. Svelges hele med mat.

Pakninger, priser og refusjon: Maviret, TABLETTER, filmdrasjerte: 100 mg/40 mg, 84 stk. (bliстер), kr. 166372,60. Reseptgruppe C.

Dette er et avtaleprodukt, som er del av LIS anbefalinger for hepatitt C legemidler, avtalen gjelder for perioden 01.04.2021 til 31.03.2024, hvor det er inngått en egen prisavtale med sykehusinnkjøp HF.

For utfyllende informasjon om indikasjon, dosering, kontraindikasjoner, interaksjoner, forsiktighetsregler, bivirkninger, pris og refusjon, se felleskatalogen.no

1. <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Hepatitt%20B%20og%20C/LIS%20Hepatitt%20C%20Anbefalinger.pdf>. Lesedato: 18.03.2021.

2. Maviret SPC avsnitt 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6 og 4.8 sist oppdatert 25.03.2021.

3. Eplusa SPC avsnitt 4.2 sist oppdatert 08/2020.