



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING



Fistler i underlivet

Gynekologiske fistler etter kirurgi eller strålebehandling

SIDE 1235

Alvorlig covid-19: Når legemidler med sikker effekt ikke finnes

SIDE 1211, 1261, 1264

Forløpsbasert finansiering - hva er det?

SIDE 1219

øredråper ved øregangseksem

DIPROTIT[®]

betametason

- smart, brukervennlig endosepipette

- Bruken av pipette gjør det enkelt å administrere riktig mengde betametason i hvert øre, uten sølet som gjerne oppstår med store flasker.
- DIPROTIT inneholder ikke antibiotika, noe som er viktig i en tid der antibiotikaresistens er et økende problem og en global helse-trussel.

DIPROTIT[®] selges i anvendelige forpackninger med 30 endosepipetter.

DIPROTIT Kortikosteroid gruppe III (sterke). ATC-nr.: S02B A07

ØREDRÅPER, oppløsning i engangspipetter 0,05%: 1 g inneh.: Betametasondipropionat tilsv. betametason 0,5 mg, karbomer, natriumhydroksid, isopropanol, renset vann.

Indikasjoner: Øregangseksem.

Dosering: Øregangen bør rengjøres før behandlingsstart. Initialt i behandlingen gis 1 engangspipette 2 ganger pr. døgn. Etter noen dager reduseres doseringen til 1 engangspipette 1 gang pr. døgn.

Om ikke forbedring er oppnådd innen 10-14 dager bør øre-nese-halsspesialist rådføres.

Administrering: Til bruk i øret.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Trommehinneperforasjon.

Forsiktighetsregler: Behandling av barn skal skje i samråd med spesialist. Glukokortikosteroider kan maskere, aktivere eller forverre en infeksjon. Synsforstyrrelser: Er sett ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser oppstår, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs korioretinopati (CSCR), som er sett etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Graviditet, amming og fertilitet: Risiko ved bruk under graviditet og amming vurderes som liten. Preparatet kan brukes under graviditet og amming.

Bivirkninger: Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Hud: Hudatrofi. Hjerne/kar: Kapillærskjørhet (ekkmoser). Øvrige: Sekundærinfeksjon. Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$): Endokrine: Binyre-barkhemming. Hud: Hypo- eller hyperpigmentering, hypertrikose, sensibilisering (betametason). Ukjent frekvens: Tåkesyn.

Overdosering/Forgiftning: Se Giftinformasjonens anbefalinger for glukokortikoider H02A B på www.felleskatalogen.no.

Egenskaper: Virkningsmekanisme: Antiinflammatorisk og kløestillende effekt. Gjennom modifisering av kortisonstrukturen (1,2 dobbelbinding, fluorisering og betametylering) oppnås en økt glukokortikoid og antiinflammatorisk effekt samt en redusert mineralokortikoid effekt sammenlignet med hydrokortison.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares ved høyest 25°C, i konvolutt. Engangspipetter i åpnet konvolutt er holdbare i 4 uker.

Pakninger: 30 x 0,2 ml (engangspipette)

Sist endret: 13.12.2018 **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 13.09.2017

Innehaver av markedsføringstillatelse: Evolan Pharma AB, Box 120 SE-182 12, Danderyd, Sverige. www.evolan.se

EVOLAN.

Takk!



RAGNHILD ØRSTAVIK
ASSISTERENDE
SJEFREDAKTØR

Sommeren er over og ferien slutt. Pandemien, derimot, fortsetter, men også denne er etter hvert blitt en del av en slags hverdag.

Da situasjonen ble alvorlig i vår, var vi i Tidsskriftets redaksjon spente på om norske leger og forskere ville ta seg tid til å skrive om sine erfaringer og om de ville bruke oss som formidlingskanal. Vi la ut en etterlysning etter manuskripter, kontaktet våre nettverk og lovte prioritert behandling av stoff som omhandlet covid-19.

Responsen var overveldende. Erfarne forskere leverte pedagogiske tekster om virusets biologi og infeksjonsmedisinens terminologi. Klinikere som stod midt i en ny og potensielt farlig situasjon, brukte nettene til å skrive. Vi varslet potensielle fagvurderere før manusene kom inn. De satt parat, om det var kveld, helg eller ferie, og leverte grundige og gode fagvurderinger. «Takk for beskjeden – jeg drar på hytta, men har med PC og sjekker hver dag», var bare én av de mange hyggelige tilbakemeldingene vi fikk i sommer når vi meldte om kommende manuskripter. Foreløpig har vi publisert opp mot 90 artikler knyttet til covid-19. Bak de 26 vitenskapelige bidragene ligger over 50 fagvurderinger – timevis med ulønnet, frivillig arbeid i en tid da mye annet også hastet.

Ofta var det informasjon som skulle fort ut. Dette måtte kollegaer vite, det kunne stå om liv. Det ga oss i redaksjonen følelsen av å bidra, der vi satt beskyttet på hjemmekontorene og fulgte arbeidet fra utsiden. Jobben føltes ekstra meningsfull.

Nå er det tid for den nye normalen. Nå skal vi lære av vårens erfaringer, og ikke minst huske på at *alle* felter av medisinen er viktige og av og til haster. Men aller først: Takk for tilliten gjennom en helt spesiell tid.

LES I DETTE NUMMERET

Gynekologiske fistler

Fistler oppstått i underlivet etter behandling kan føre til inkontinens for urin, avføring eller begge deler. Fistler etter kirurgi, f.eks. hysterektomi, vil oftest heles, mens fistler oppstått etter strålebehandling ofte vil bli permanente. Dette viser en gjennomgang av journalene til 163 kvinner behandlet ved Haukeland universitetssjukehus i perioden 1995–2019. Antall og andel pasienter henvist fra andre helseregioner økte i perioden, særlig etter etableringen av nasjonal behandlingstjeneste for gynekologiske fistler.

SIDE 1235

Utprøvende behandling ved covid-19

Covid-19 kan føre til livstruende sykdom, og legemidler med dokumentert effekt finnes ikke. Dette stiller leger overfor mange vanskelige valg. Haugesund sjukehus beskriver forløpet for en kritisk syk covid-19-pasient som ble behandlet med rekonvalesensplasma, dvs. plasma fra personer med nøytraliserende antistoffer etter gjennomgått covid-19. Nordlandssykehuset i Bodø beskriver en kvinne med covid-19-utløst akutt lungesviktsyndrom som etter tre ukers intensivbehandling ble behandlet med steroidinfusjoner og ble bedre. Bare kliniske studier kan avklare effekten av slike behandlingsformer.

SIDE 1211, 1261, 1264

Hva er forløpsbasert finansiering?

Forløpsbasert finansiering blir i økende grad tatt i bruk i USA og over hele Europa. Ideen med ordningen er å tilby en samlet refusjon for alle elementene i et pasientforløp eller en klinisk behandlingsepisode. Hvert pasientforløp skal kunne knyttes opp til spesifikke måltall for god kvalitet. Pasientgrupper inndeles etter risikoprofil for å sikre at sykehus som behandler de sykeste pasientene, ikke straffes økonomisk. Hvilke fordeler og ulemper har forløpsbasert finansiering? Hvordan kan ordningen tas i bruk i Norge?

SIDE 1219

FORSIDE



Illustrasjon © Ingrid Rognstad

Gynekologiske fistler får mindre oppmerksomhet enn det tapet av livskvalitet skulle tilsi. Kunstner Ingrid Rognstad skriver: «Jeg har hørt ord om lekkasje og kirurgi 'der nede' bli hvisket om i smale smug, men jeg har ikke sett et bilde, en tverrsnittillustrasjon eller lest noe om utsiktene ved gynekologiske fistler før jeg gjorde research til dette illustrasjonsoppdraget. Det skamfulle i avføring, luft og urin på avveie gjør at temaet er vanskelig å dele for dem det gjelder, og mange kvinner lever med tilstanden i skjul. Inkontinensen blir ikke bedre uten behandling, men fortsetter å lekke inn i alle deler av livet og kan lede til frustrasjon og sosial isolasjon. Jeg håper illustrasjonen min kan stå som et respektfullt visuelt nikk til de kvinnene som lever med gynekologiske fistler.»

Mer av Ingrid Rognstads arbeid kan du se her: www.instagram.com/ingridonigiri/

Fra redaktøren

- 1209 La de små barn komme til meg
Øyvind Stople Sivertsen

Leder

- 1210 Hva er riktig forbruk av opioider?
Johan Ræder
- 1211 Utprøvende behandling ved covid-19
Arne Broch Brantsæter

DEBATT

Kommentarer

- 1214 Covid-19: Evidens-, eminens-, eller erfaringsbasert behandling?
Jon Henrik Laake og medarbeidere
Tilsvaret: *Trine Marie Gundem og medarbeidere*
- 1215 Antitrombotisk behandling ved etablert cerebrovaskulær sykdom
Håkon Ihle-Hansen og medarbeidere

Debatt

- 1216 La tallene få tale
Eiliv Lund
- 1218 Grunnstønad ved glutenintoleranse uten cøliaki
Chandra Sekhar Devulapalli

Kronikk

- 1219 En introduksjon til forløpsbasert finansiering
Christer Mjåset, Haldor Byrkjeflot, Fredrik A.S.R. Hanssen, William Wynn-Jones
- 1223 Starter puberteten tidligere enn før?
Ninnie Oehme, Ingvild Særvold Bruserud, André Madsen, Pétur Benedikt Júlíusson
- 1228 Kvietiapiinmisbruk – myte eller realitet?
Helge Waal, Jørn Henrik Vold, Svetlana Ondrasova Skurtveit

VITENSKAP

Fra andre tidsskrifter

- 1232 Leger med kortere vakter gjorde flest feil
- 1233 Nyoppdaget mekanisme for luktpersepsjon
- 1234 Bør pasienter med langvarig isjias opereres?
Fibrosen rundt implantater kan hemmes

Originalartikler

- 1235 Gynekologiske fistler etter kirurgi eller strålebehandling
Navneet Kaur Virdee, Emilie K. Ringdal, Heidi Thornhill, Torvid Kiserud, Jone Trovik
- 1240 Tiårsprediksjon av hjerte- og karsykdom hos friske norske menn basert på NORRISK-2
Yusuf Mirza, Erik E. Prestgaard, Randi Selmer, Knut Liestøl, Irene Grundvold, Jan E. Erikssen, Sverre E. Kjeldsen, Knut Gjesdal

Kort rapport

- 1247 Forbruk av opioider ved to kirurgiske sykehusavdelinger
Marthe A. Pettersen, Trude I. Smukkestad, Sidsel Kristiansen, Aslak Johansen, Lars Marius Ytrebø

Klinisk oversikt

- 1250 Knuter i tyreoida – utredning og oppfølging
Åse Tangerud, Eva Sigstad, Kristin Holgersen Fagerlid, Trond Harder Paulsen, Ingrid Norheim

Noe å lære av

- 1255 Mann i 60-årene med tungpustethet og ødemer
Guri Grimnes, Johan Svartberg, Ragnar Martin Joakimsen, Ina Beate Olsen, Gunnar Oltmanns, Eirik Kjus Aahlin, Line Moi

Kort kasuistikk

- 1261 Pasient med alvorlig covid-19 behandlet med rekonvalesensplasma
Michael Hahn, Maria Elena Huanca Condori, Atle Totland, Einar K. Kristoffersen, Tor Audun Hervig
- 1264 Pasient med alvorlig covid-19 behandlet med steroider
Eirik Hugaas Ofstad, Tore Hauglid, Terje Tollåli, Katarina Radisavljevic Vasiljevic, Knut Dybwik
- 1267 Alvorlig ketoacidose hos en pasient med SGLT2-hemmer som diabetesmedisin
Kristine Vaage Hatlen, Archana Sharma, Ingrid Nerموen

Medisinen i bilder

- 1270 Gul hud uten gulsott
Anders Batman Mjelle, Hallvard Martin Reigstad

Medisin og tall

- 1271 Hvordan oppsummere ordinale data?
Stian Lydersen

MAGASIN

Intervju

- 1272 Kjuagutten som helst ville spille saksofon
Jannike Reymert

Legelivet

- 1276 Lungekreft on demand
Ingrid Hokstad
- 1277 Hva er likhet?
Berit Bringedal

Språkspalten

- 1278 *Anfallsforebyggende legemidler, ikke antiepileptika*
Karl O. Nakken, Erik Sætre

Tidligere i Tidsskriftet

- 1279 Kvantitativt måtehold
Julie Didriksen

Tidligere i Æsculap

- 1280 Enhver medisinstudents mareritt?
Synne Lofstad

Anmeldelser

- 1281 Bøker

Minneord

- 1282 Minneord

ANNONSER

- 1284 Legejobber
- 1290 Kurs og møter
- 1291 Spesialister

AKTUELT I FORENINGEN

Fra presidenten

- 1293 På tide med en ny æra for kommuneoverlegen
Marit Hermansen

Aktuelt

- 1294 Barnelegene setter dagsorden med faglige veiledere
- 1296 Stopptober 2020: Slik tar du opp røykeslutt med dine pasienter
- 1297 Lanserte medbestemmelsesbarometeret 2020
- 1298 Høringsmøte med Koronakommisjonen
Erfaringskonferanse om covid-19
- 1299 Velkommen til Legenes hus!

legejobber.no

Norges mest komplette stillingsportal for leger

UTVALGTE STILLINGER

SURNADAL KOMMUNE

Fastlegeheimel

Frist 30. sept.

PORSGRUNN KOMMUNE

Fastlege

Frist 15. sept.

NKS OLAVIKEN

Psykiater/overlege

Frist 30. sept.

HORTEN KOMMUNE

Lege i luftveisklinikk

Frist 6. sept.

VESTRE VIKEN HF

LIS, medisinsk biokjemi

Frist 18. sept.

SURNADAL KOMMUNE

Kommuneoverlege 50%

Frist 30. sept.

HARALDSPASS DIAKONALE SYKEHUS

Allmennlege

Frist 10. sept.

OSLO UNIVERSITETSSYKEHUS HF

Overlege, psykiatri

Frist 15. sept.

SYKEHUSET INNLANDET HF

Postdoctoral research fellow

Frist 1. okt.

ST. OLAVS HOSPITAL HF

Klinikkjef ved Medisinsk klinikk

Frist 14. sept.

La de små barn komme til meg

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Fastleger bør beholde sin sentrale rolle i svangerskapsoppfølgingen.

Årlig fødes om lag 55 000 barn i Norge (1). I et normalt svangerskap tilbys mor åtte faste kontroller, og kvinnen kan velge om hun vil oppsøke lege eller jordmor. Med en fastlegeordning under press er det kanskje *faux pas* å snakke om alt man vil beholde. Ikke minst kan det gjelde disse mer enn 440 000 potensielle timeavtalene.

God svangerskaps- og barselomsorg er et finvevd samspill mellom leger, jordmødre og helsesykepleiere. Det gjør at det som oftest går bra med norske gravide og barn. Norge er blant landene i verden med lavest mødredødelighet i svangerskapet (2), og også lavest komplikasjons- og dødelighetsrate både blant barn som fødes for tidlig og barn som fødes til termin (3, 4). Tall fra Medisinsk fødselsregister viser at over to tredeler av alle fødsler hos førstegangsfødende forløper uten større inngrep eller komplikasjoner, for flergangsfødende er andelen over én av ti (5).

Hvert svangerskap, hvert barn rommer imidlertid så mye mer enn tall og landsgjennomsnitt. De nye familiene står foran forventning, bekymring, frykt, angst, lettelse og iblant sorg. Følelsene varierer fra den dypeste fortvilelse til ubetinget lykke. Det finnes endeløse måter å gå seg vill i velmente råd i svangerskapet, og minst like mange etter forløsning. De aller fleste vil vel for sine barn. Men hva er best, og hvor skal man gå? Er det jordmor eller lege som er den riktige å konsultere?

I mange kommuner har leger og jordmødre et godt og effektivt samarbeid. Oppfølgingen av gravide er helhetlig, og hver faggruppe får brukt sine styrker. Men i sommer ble svangerskapsoppfølgingen til en slags konkurranse. I august la Jordmorforbundet ut en video på sine Facebook-sider, der det ble hevdet at det går bedre med både mor og barn dersom de følges av jordmor i svangerskapet. Det skapte naturligvis reaksjoner (6). Budskapet var at alle burde gå til jordmor i svangerskapet, som ble angitt å være eksperter på kvinners helse. Dessverre var ikke budskapet bare unyansert, det var feil.

Kunnskapsgrunnlaget som ble brukt, en Cochrane-rapport fra 2015, er senere blitt oppdatert, og konklusjonene er endret (7). Gruppene som ble sammenlignet, var kvinner som ble fulgt av jordmor fra første kontroll og gjennom svangerskapet, helt til fødsel, av samme jordmor – såkalt jordmorstyrt omsorg. Dette er ikke sammenlignbart med norske forhold, der de fleste møter en helt annen

jordmor på sykehuset enn den de er blitt fulgt opp av i svangerskapet. Suksesskriteriet er således antakelig ikke jordmoren *per se*, men at man får tilbud om kontinuitet i omsorgen og oppfølgingen.

I juni forfattet lederne av Norsk sykepleierforbund og Jordmorforbundet et debattinnlegg hvor de gikk langt i å hevde at det er økonomien som er styrende for fastlegers interesse for gravide (8). De ønsket seg samtidig både sykmeldingsrett og henvisningsadgang. Der det kan være lett å finne gode argumenter for sistnevnte, virker ønsket om å kunne sykmelde mindre gjennomtenkt. Vurdering av sykmeldingsgrad krever kunnskap om tilretteleggingsmuligheter, trygdemedisin, attestarbeid og andre sykdommer enn graviditeten inducerer. Jeg tror mange fastleger er med meg når jeg postulerer «tilgi dem, for de vet ikke hva de gjør» om ønsket om sykmeldingsrett.

«Svangerskapsomsorg er for viktig til å bli gjort til en dragkamp mellom ulike faggrupper»

Flere og flere gravide kvinner har kroniske sykdommer, som diabetes, astma/allergi, stoffskiftesykdom, hjerte- og karsykdom, arvelige sykdommer, psykisk sykdom eller misbruksproblematikk (9). Slike tilstander medfører behov for legevurdering under og etter svangerskapet. Det er en viktig fastlegeoppgave, og gir kvinnen trygghet og kontinuitet.

Tillit og kontinuitet er blant de viktigste faktorene for et godt lege-pasientforhold (10, 11). Dersom vi fjerner svangerskap og barselperiode fra dette forholdet, mister både pasienter og leger mer enn man ved første øyekast kanskje tror. Svangerskapet er en spesiell og sårbar periode i en kvinnes liv. Det bør være en selvfølge at fastlegen både er interessert, oppdatert og engasjert i denne perioden.

Svangerskapsomsorg er for viktig til å bli gjort til en dragkamp mellom ulike faggrupper. Aller best blir den antakelig når leger og jordmødre utfører den i fellesskap, med gode retningslinjer om hvem som bør gjøre hva – og når. Ikke hvem som skal gjøre alt.



ØYVIND STOPLE SIVERTSEN

oyvind.stople.sivertsen@tidsskriftet.no
er allmennlege i spesialisering og medisinsk redaktør i Tidsskriftet.

Foto: Sturlason

LITTERATUR

- 1 Statistisk sentralbyrå. Fødte i 2019. Lest 27.8.2020.
- 2 World Health Organization. Maternal mortality 2000–2017. Lest 27.8.2020.
- 3 Born too soon: The global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization, 2012: 29. Lest 27.8.2020.
- 4 FN. Sustainable developmental goals. Infant mortality rate. Lest 27.8.2020.
- 5 Folkehelseinstituttet. Medisinsk fødselsregister. Komplikasjoner under fødselen. Lest 27.8.2020.
- 6 Tømmerbakke SG. Reagerer på jordmorkampanje. Dagens Medisin 7.8.2020. Lest 25.8.2020.
- 7 Sandall J, Soltani H, Gates S et al. Midwife-led continuity models versus other models of care for childbearing women. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4: CD004667.
- 8 Schjelderup HC, Pettersen K, Dalseg I et al. Jordmødre bør få mer ansvar for kvinners helse. Sykepleien. Lest 25.8.2020.
- 9 Folkehelseinstituttet. Medisinsk fødselsregister. Lest 27.8.2020.
- 10 Tarrant C, Dixon-Woods M, Colman AM et al. Continuity and trust in primary care: a qualitative study informed by game theory. Ann Fam Med 2010; 8: 440–6.
- 11 Cabana MD, Jee SH. Does continuity of care improve patient outcomes? J Fam Pract 2004; 53: 974–80.

Hva er riktig forbruk av opioider?

Leger bør reflektere over egen praksis med forskrivning av smertestillende legemidler.

Pettersen og medarbeidere har skrevet en kort rapport fra to kirurgiske avdelinger som viser økende forbruk av opioider på den ene avdelingen og en vridning fra anvendelse av morfin til oksykodon på begge avdelingene (1). Rapporten tør være et utgangspunkt for noen refleksjoner knyttet til riktig bruk av opioider.

I USA har juks med forskningsdata og aggressiv markedsføring ført til et rekordhøyt forbruk av særlig oksykodon og mange overdosedødsfall. Internasjonalt brukes det derimot trolig for lite opioider. I utviklingsland er forbruket bare en brøkdel av det vi har i vestlige land (2), og mange pasienter lider unødige store skader, etter operasjoner og i forbindelse med terminal kreftsykdom.

«Er vi flinke nok til å avslutte og trappe ned opioidbehandling når den ikke lenger behøves?»

Også i Norge får pasienter noen ganger for lite smertelindring, spesielt postoperativt og etter store skader (3, 4). Norge ligger imidlertid høyt på den europeiske statistikken over opioidforskrivning, og har høye tall for opioidbetingede dødsfall knyttet til heroin (5). På nasjonalt nivå har totalt legalt opioidforbruk vært rimelig stabilt de siste ti årene (6).

Opioider er gode analgetika ved akutte smerter: De kan doseres oppover til ønsket effekt, de kan gis parenteralt, transdermalt eller oralt. De er rimelige og tilgjengelige. Men avhengighet og misbruk er store problemer som er assosiert med bruk over lengre tid og dosering utover det som er nødvendig ved akutte smerter. Mindre kjent er at bruk av opioider, i tillegg til at det fører til toleranse med påfølgende økt dosebehov over tid, senker smerteterskelen. Slik hyperalgesi kan registreres selv etter kort tids bruk (7), men er en reversibel tilstand over timer til dager, avhengig av opioidbruk i forkant.

Ved smerte skal man alltid utnytte ikke-opioide medikamenter maksimalt, gjerne i kombinasjoner, før man gir opioider som titrert supplement. Brukt slik, i inntil en snau uke, er faren for misbruk av

opioider liten, mens den øker ved bruk utover dette (8). Pasienter med tidligere misbruksproblematikk, rusproblemer og psykososiale vansker er mer utsatt for misbruk (9). Langvarige smertetilstander og smertetilstander med vesentlige innslag av nevropatiske smerter skal i utgangspunktet ikke behandles med opioider, unntatt i terminale situasjoner med begrenset tidshorison.

Opioider er som regel ganske like i sin effekt- og bivirkningsprofil. Det er imidlertid forskjeller blant annet knyttet til grad av peroral biotilgjengelighet, anslagstid og varighet av effekt. Oksykodon ble relansert internasjonalt med patenter og markedsføring for 15–20 år siden. I Norge har oksykodon erstattet det særnordiske opioidet ketobemidon og til en viss grad fortrenget morfin og kodein. Oksykodon, som nå leveres generisk, har høy og pålitelig absorpsjon gitt peroralt og en noe hurtigere innsettende effekt enn morfin når det gis intravenøst (10). Hurtig effekt kan være en fordel ved sterk smerte, mens det kan være et risikomoment knyttet til at pasienten opplever et kraftigere «kick» og en rusfornemmelse som gir økt fare for misbruk. Delvis av samme grunn anbefales det generelt at man gir opioider peroralt (ev. transdermalt) fremfor intravenøst der dette er mulig og adekvat.

Det er grunn til å anbefale at man ser på sin egen opioidforskrivningspraksis slik Pettersen og medarbeidere har gjort. Samtidig er det nødvendig, i tillegg til de tørre doseringstall, å se på sin egen kliniske hverdag: Får pasientene våre tilstrekkelig smertelindring? Er vi flinke nok til å utnytte ikke-opioide medikamenter og tiltak? Er det endringer i pasientsammensetningen vår? Er vi flinke nok til å avslutte og trappe ned opioidbehandling når den ikke lenger behøves? Og som ledd i det siste: Skriver vi ut for mange opioidresepter, med for dårlig informasjon og med flere tabletter enn nødvendig?

Det må heller ikke glemmes at smerte primært er en opplevelse knyttet til vevsskade eller truende vevsskade. Man må selvfølgelig alltid starte med å undersøke årsakene til smerte og iverksette mulige kausale og ikke-medikamentelle tiltak før man griper til analgetika. Målet skal være smerte på et akseptabelt nivå, ikke nødvendigvis full smertefrihet. Likevel vil riktig opioidbruk fremdeles være helt nødvendig i mange tilfeller.

JOHAN RÆDER

johan.raeder@medisin.uio.no

er fagansvarlig overlege ved Avdeling for anesthesiologi ved Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus, og professor i anesthesiologi ved Institutt for klinisk medisin ved Universitetet i Oslo.

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

LITTERATUR

- Pettersen M, Smukkestad T, Kristiansen S et al. Forbruk av opioider ved to kirurgiske sykehusavdelinger. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0161.
- Scholten W, Christensen AE, Olesen AE et al. Analyzing and Benchmarking Consumption Statistics for opioid analgesics 2015. J Pain Palliat Care Pharmacother 2020; 34: 1–12.
- Bjørnstad J, Ræder J. Postoperativ smerte etter keisersnitt. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.19.0506.
- Kolstadbraaten KM, Spreng UJ, Wisløff-Aase K et al. Incidence of chronic pain 6 y after major trauma. Acta Anaesthesiol Scand 2019; 63: 1074–8.
- Folkehelseinstituttet. Narkotikautløste dødsfall i Norge i 2018. Lest 19.8.2020.
- Muller AE, Clausen T, Sjøgren P et al. Prescribed opioid analgesic use developments in three Nordic countries, 2006-2017. Scand J Pain 2019; 19: 345–53.
- Comelon M, Raeder J, Stubhaug A et al. Gradual withdrawal of remifentanyl infusion may prevent opioid-induced hyperalgesia. Br J Anaesth 2016; 116: 524–30.
- Brat GA, Agniel D, Beam A et al. Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association with overdose and misuse: retrospective cohort study. BMJ 2018; 360: j5790.
- Zhao S, Chen F, Feng A et al. Risk factors and prevention strategies for postoperative opioid abuse. Pain Res Manag 2019; 2019: 7490801.
- Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E et al. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. Anesth Analg 2009; 109: 1279–83.

Utprøvende behandling ved covid-19

Se også Kort kasuistikk side 1261 og 1264

Hva gjør vi uten legemidler med sikker effekt?

I 2003 stod verden på randen av en pandemi med alvorlig luftveisinfeksjon forårsaket av det nye koronaviruset SARS-CoV. Virusnet rakk å spre seg fra Kina til 28 land før det – etter bare få måneder – var bekjempet under ledelse av Verdens helseorganisasjon (WHO). Ni år senere ble et nytt dødelig koronavirus, i dag kjent som MERS-CoV, oppdaget i Midtøsten. Der gir det fortsatt utbrudd av luftveisinfeksjonen mers, med sporadisk eksport av tilfeller utenfor regionen. En rekke medikamenter har blitt forsøkt i behandlingen av både sars og mers, uten at dette har resultert i legemidler med tilstrekkelig dokumentert effekt.

I januar 2020 rettet verden på nytt oppmerksomheten mot Kina og millionbyen Wuhan. Et nytt sarsvirus, SARS-CoV-2, forårsaket utbrudd med den alvorlige luftveisinfeksjonen vi i dag kjenner som covid-19. Senere kom det en strøm av rapporter om utprøvende medikamentell behandling, bl.a. med tradisjonell kinesisk medisin, glukokortikoider, plasma, hiv- og malariamedisin (1). Gjennom svært inngripende tiltak fikk Kina kontroll på sykdommen. Dette hindret allikevel ikke at viruset spredte seg utenfor Kinas grenser, hvor det har ført til den verste pandemien siden spanskesyken for over 100 år siden. Vestlige land fulgte Kina med utprøvende behandling i stort omfang og med vekt på rask publisering av resultatene. Ofte har dette vært forskning av ujevn kvalitet som er publisert uten fagfelle-vurdering gjennom såkalte preprints.

Utprøvende behandling er definert som all behandling der effekt, risiko og bivirkninger ikke er tilstrekkelig dokumentert til at behandlingen kan inngå i det ordinære behandlingstilbudet. Når vi mangler medikamenter med tilstrekkelig dokumentasjon, har vi tre valg: inkludere pasienten i kliniske studier, gi «noe» basert på usikkert grunnlag og håp om effekt eller å avstå fra behandling i påvente av resultater fra vitenskapelige studier.

Inklusjon i en klinisk studie er klart å foretrekke, da dette kan bidra til å dokumentere et legemiddels effekt og sikkerhet. Helse-direktoratet og Legemiddelverket ønsker derfor at utprøvende behandling som hovedregel skal foregå gjennom kliniske studier (2, 3). Men når inklusjon i en studie ikke er et alternativ, kan det ved alvorlig sykdom være vanskelig å avstå fra mer eller mindre godt funderte og alltid velmente terapiforsøk. Utprøvende behandling utenfor studier har vi sett mange eksempler på under pandemien, men ulempen er at dette i verste fall kan forverre sykdommen – uten at erfaringene bidrar til å dokumentere hverken effekt eller sikkerhet. Disse problemstillingene har vært hyppig diskutert i relasjon til covid-19 gjennom de siste månedene. To artikler som nå publiseres i Tidsskriftet, gir innsikt i dette (4, 5).

Eirik Hugaas Ofstad og medarbeidere ga en pasient både malaria-

medisinen hydroksyklorokin og det immunmodulerende medikamentet metylprednisolon. De observerte klinisk bedring to dager etter oppstart av steroidbehandling (4). I ettertid er effekt av hydroksyklorokin ved covid-19 avkreftet i flere studier (6). Deksametason, som i likhet med metylprednisolon er et glukokortikoid, ser derimot lovende ut, og den britiske Recovery-studien har vist redusert dødelighet etter deksametasonbehandling for covid-19-pasienter som ble behandlet på respirator eller trengte oksygentilførsel (7). Michael Hahn og kollegaer presenterer erfaringer med bruk av rekonvalesensplasma til en pasient, og ser sammenfall i tid mellom administrering av plasma og bedring av sykdommen (5). Forfatterne konkluderer allikevel med at man på dette grunnlaget ikke kan si noe om behandlingens effekt.

«Inklusjon i en klinisk studie er klart å foretrekke, da dette kan bidra til å dokumentere et legemiddels effekt og sikkerhet»

Norge er et lite land i covid-19-sammenheng, og det er derfor ønskelig at vi deltar i store, internasjonale, randomiserte, kontrollerte studier. På den måten bidrar vi best til dokumentasjon av legemidlers effekt og sikkerhet. Norge var blant de første landene som kom med i WHO's Solidarity-studie, og det er svært gledelig at 29 norske sykehus er med i denne (6). Internasjonalt har studien allerede bidratt til å avdekke manglende effekt av hydroksyklorokin og hivmedikamentet lopinavir/ritonavir (6). Foreløpige resultater fra den amerikanskledede ACTT-1-studien tyder på at remdesivir, opprinnelig et mislykket ebolamedikament, reduserer tid til bedring med noen dager, men uten sikker effekt på dødelighet (8). De europeiske legemiddelmyndighetene (EMA) har på dette grunnlaget gitt remdesivir en betinget godkjenning for behandling ved covid-19. I Norge har man foreløpig oppfordret til å være tilbakeholden med bruk av remdesivir, utenom Solidarity-studien, inntil resultater om legemiddelets effekt fra denne studien er klare.

Det er vaksiner og ikke legemidler som kan stanse denne pandemien. Men i påvente av effektiv vaksine vil effektive legemidler i beste fall kunne forebygge og lindre sykdom, redde liv og avlaste en presset helsetjeneste. Varsellampene har blinket både under sars og mers uten at dette har ført til tilstrekkelig prioritering av forskning på legemidler mot koronavirus. Nå haster det!

ARNE BROCH BRANTSÆTER

uxarbr@ous-hf.no

er overlege ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus og Nasjonal behandlingstjeneste for CBRNE-medisin. Han har vært konsulent for WHO under sars-epidemien i 2003 og under den pågående pandemien. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Lest 18.8.2020.
- Helsedirektoratet. Utprøvende behandling – nasjonale prinsipper. Nasjonal veileder, 2019. Lest 18.8.2020.
- Statens legemiddelverk. Utvikling og utprøving av legemidler til behandling av covid-19. Lest 18.8.2020.
- Ofstad EH, Hauglid T, Tollåli T et al. Pasient med alvorlig covid-19 behandlet med steroider. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0524.
- Hahn M, Huanca-Condori ME, Totland A. Pasient med alvorlig covid-19 behandlet med rekonvalesensplasma. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0501.
- World Health Organization. «Solidarity» clinical trial for COVID-19 treatments: Latest update on treatment arms. Lest 16.8.2020.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary report. N Engl J Med 2020; 382: NEJMoa2021436.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Preliminary report. N Engl J Med 2020; 382: NEJMoa2007764.

Ozempic® (semaglutid): Dosering, refusjonsvilkår og utvalgt sikkerhetsinformasjon^{1,2,3}

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



Refusjonsberettiget bruk²

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.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon³

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
Nyrefunksjon	Let, moderat eller alvorlig nedsatt Begrenset erfaring med alvorlig nedsatt nyrefunksjon	Terminal nyresykdom*
Hjertesvikt	NYHA klasse I-III	NYHA klasse IV
Leverfunksjon	Mild, moderat og alvorlig nedsatt Begrenset erfaring ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, forsiktighet bør utvises	

* eGFR (ml/min $1,73 \text{ m}^2$) < 15

Referanser: 1. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 27.03.2020) 2. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10bj06-1> (10.05.2020) 3. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 27.03.2020)

▼ Ozempic (Novo Nordisk)

C Antidiabetikum, GLP-1-reseptoragonist

ATC-nr.: A10B J06

T INJEKSJONSVÆSKJE, oppløsning i ferdigfylt penn 0,25 mg, 0,5 mg og 1 mg: Hver dose (0,19 ml, resp. 0,37 ml og 0,74 ml) inneholder: Semaglutid 0,25 mg (1,34 mg/ml), resp. 0,5 mg (1,34 mg/ml) og 1 mg (1,34 mg/ml), dinatriumfosfatdihydrat, propylenglykol, fenol, saltsyre/natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. 0,25 mg-penn inneholder 1,5 ml oppløsning og gir 4 doser à 0,25 mg. 0,5 mg-penn inneholder 1,5 ml oppløsning og gir 4 doser à 0,5 mg. 1 mg-penn inneholder 3 ml oppløsning og gir 4 doser à 1 mg.

Indikasjon: 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. Se SPC for resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt.

Dosering: Startdose 0,25 mg 1 gang pr. uke. Etter 4 uker skal dosen økes til 0,5 mg 1 gang pr. uke. Etter minst 4 uker med dose 0,5 mg 1 gang pr. uke kan dosen økes til 1 mg 1 gang pr. uke for å bedre glykemisk kontroll ytterligere. 0,25 mg er ikke en vedlikeholdsdose. Ukentlige doser > 1 mg anbefales ikke. Når semaglutid gis i tillegg til eksisterende behandling med metformin og/eller tiazolindionin, kan gjeldende dose av metformin og/eller tiazolindionin beholdes uendret. Når semaglutid gis i tillegg til eksisterende behandling med sulfonylurea eller insulin, bør det vurderes å redusere dosen av sulfonylurea eller insulin for å redusere risikoen for hypoglykemi. Egenmålinger av blodglukose for å justere semaglutiddosen er ikke nødvendig. Egenmåling av blodglukose er nødvendig for å justere dosen av sulfonylurea og insulin, spesielt når semaglutidbehandling startes opp og insulin reduseres. En trinnsvis tilnærming til dosereduksjon av insulin anbefales. **Glemte injeksjoner:** Injiseres så snart som mulig, og innen 5 dager etter at dosen ble glemt. Hvis det er gått > 5 dager, skal glemt dose utelates, og neste dose injiseres på den opprinnelige planlagte dagen. I begge tilfeller kan vanlig regime med dosering 1 gang pr. uke gjenopptas. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Dosejustering ikke nødvendig. Forsiktighet bør utvises ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. begrenset erfaring. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering ikke nødvendig. Begrenset erfaring ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Anbefales ikke ved terminal nyresykdom. **Barn og ungdom < 18 år:** Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen data. **Eldre:** Dosejustering pga. alder ikke nødvendig. Begrenset erfaring hos eldre ≥ 75 år. **Tilberedning/Håndtering:** Skal ikke brukes dersom preparatet ikke fremstår som klart og fargeløst eller nesten fargeløst. Skal kun brukes av én person. Bruksanvisningen i pakningsvedlegget må følges nøye. Pennene kan administreres med nåler opp til en lengde på 8 mm og er utformet til bruk sammen med NovoFine eller Novotwist engangsnåler. NovoFine Plus-nåler 4 stk. er inkludert i hver pakning. Injeksjonsnålen skal alltid fjernes etter hver injeksjon, pennen skal oppbevares uten påsatt injeksjonsnål. Dette kan forhindre tette nåler, urenheter, infeksjon, lekkasje av oppløsningen og uønsket dosering. **Blandbarhet:** Skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforeneligheter. **Administrering:** Gis 1 gang pr. uke når som helst i løpet av dagen, til eller utenom måltid. Skal injiseres s.c. i abdomen, låret eller overarmen. Injeksjonsstedet kan endres uten å justere dosen. Skal ikke gis i.v. eller i.m. Dagen for ukentlig administrering kan om nødvendig endres så lenge tiden mellom de 2 dosene er minst 3 dager (> 72 timer). Etter at ny doseringsdag er valgt, skal regimet med dosering 1 gang pr. uke fortsettes. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Semaglutid er ikke et erstatningspreparat for insulin. Diabetisk ketoacidose er rapportert hos insulinavhengige pasienter etter rask seponering eller dosereduksjon av insulin når behandling med GLP-1-reseptoragonist ble startet. Ingen erfaring hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, NYHA klasse IV, og semaglutid anbefales derfor ikke til disse. Bruk av GLP-1-reseptoragonister kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger. Dette bør tas i betraktning ved nedsatt nyrefunksjon, da kvalme, oppkast og diaré kan forårsake dehydrering, noe som kan gi svekket nyrefunksjon. Økt pankreatitt er sett ved bruk av GLP-1-reseptoragonister. Pasienten bør informeres om typiske symptomer. Ved mistanke om pankreatitt bør semaglutid seponeres; dersom pankreatitt bekreftes, bør behandlingen ikke gjenopptas. Forsiktighet bør utvises ved tidligere pankreatitt. Kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan gi økt risiko for hypoglykemi. Risikoen kan reduseres ved å minske dosen sulfonylurea eller insulin når semaglutidbehandling initieres. Hos pasienter med diabetisk retinopati som behandles med insulin og semaglutid er det sett økt risiko for å utvikle komplikasjoner av diabetisk retinopati, forsiktighet bør utvises hos pasienter med diabetisk retinopati som behandles med insulin. Disse pasientene bør følges opp nøye og behandles iht. kliniske retningslinjer. Rask forbedring av glukosekontroll er forbundet med midlertidig forverring av diabetisk retinopati, men andre mekanismer kan ikke utelukkes. **Hjelpestoffer:** Inneholder < 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. praktisk talt natriumfritt. **Biljøring og bruk av maskiner:** Ingen/ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Semaglutid forsinker magetømming og kan potensielt påvirke absorpsjonshastigheten av orale legemidler som gis samtidig. Semaglutid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får orale legemidler som krever hurtig gastrointestinal absorpsjon. Ved oppstart av semaglutid hos pasienter på warfarin/andre kumarinderivater anbefales hyppig INR-monitorering. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Begrenset data. Dyrerstudier har vist reproduksjonstoksisk effekt. Skal ikke brukes under graviditet. Hvis en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres. Pga. lang halveringstid skal semaglutid seponeres minst 2 måneder før en planlagt graviditet. **Amming:** Utskilles i melk hos rotte. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes, skal ikke brukes ved amming. **Fertilitet:** Kvinner i fertil alder anbefales å bruke prevensjon. Effekten på fertilitet hos mennesker er ukjent. Semaglutid påvirker ikke fertiliteten hos hannrotter. Hos hunnrotter sees en økning i brunstperiodens lengde og en liten reduksjon i antall egløsninger ved doser forbundet med vektapp og økt fettinnhold. **Bivirkninger:** Hyppigst er gastrointestinale bivirkninger, som generelt er milde eller moderate i alvorlighetsgrad og av kort varighet. **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Gastrointestinale: Diaré, kvalme. **Stoffskifte/ernæring:** Hypoglykemi ved bruk sammen med insulin eller sulfonylurea. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Gastrointestinale: Abdominal distensjon, dyspepsi, flatulens, forstoppelse, gastritt, gastroesofageal refluksykdom, magesmerter, oppkast, raping. **Generelle:** Fatigue. **Lever/galle:** Gallestein. **Neurologiske:** Svimmelhet. **Stoffskifte/ernæring:** Hypoglykemi ved bruk sammen med andre orale antidiabetika, nedsatt appetitt. **Undersøkelser:** Vekttap, økt amylose, økt lipase. **Øye:** Komplikasjoner av diabetisk retinopati. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. **Generelle:** Reaksjon på injeksjonsstedet. **Hjerte:** Økt hjertefrekvens. **Neurologiske:** Dysgeusi. **Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$):** Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon.

Overdosering/Forgiftning: Overdosering på opp til 4 mg i én enkelt dose, og opp til 4 mg på én uke, er rapportert i studier. Vanligste bivirkning var kvalme. Alle pasientene ble resitruert uten komplikasjoner. **Behandling:** Egnest støttebehandling iht. kliniske tegn og symptomer. En lengre periode med observasjon og behandling for disse symptomene kan være nødvendig, tatt i betraktning semaglutid sin lange halveringstid på ca. 1 uke. Se Gifinformasjonens anbefalinger A10B J06 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** **Klassifisering:** Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. 94% sekvenshomologi for hormonet humant GLP-1. **Virkningsmekanisme:** GLP-1-reseptoragonist med forlenget effekt som bindes selektivt til og aktiverer GLP-1-reseptoren, målet for endogen GLP-1. Hovedmekanismen bak forlenget effekt er binding til albumin, denne bindingen resulterer i redusert renal clearance og beskyttelse mot metabolsk nedbrytning. Dessuten stabiliseres semaglutid mot nedbrytning av DPP-4-enzymet. Semaglutid reduserer blodglukose på en glukoseavhengig måte ved å stimulere insulinsekresjon og senke glukagonsekresjon når blodglukosen er høy. Mekanismen med blodglukose senking involverer også en mindre forsinkelse i magetømming i den tidlige postprandiale fasen. Ved hypoglykemi reduserer semaglutid insulinutskillelse, og svekker ikke glukagonutskillelse. Semaglutid reduserer fastende og postprandial glukosekonsentrasjon og HbA1c. Semaglutid reduserer kardiovaskulære hendelser med 26%. Se SPC for ytterligere informasjon. **Absorpsjon:** T_{max} 1-3 dager. Steady state nås etter 4-5 uker. Absolutt biotilgjengelighet er 89%. **Proteinbinding:** $> 99\%$. **Proteinbinding:** $> 99\%$. **Fordeling:** Gjennomsnittlig Vd ca. 12,5 liter. **Halveringstid:** Ca. 1 uke. Semaglutid vil være til stede i sirkulasjonen i ca. 5 uker etter siste dose. Clearance ca. 0,05 liter/time. **Metabolisme:** Semaglutid blir i høy grad metabolisert ved proteolytisk spaltning av peptidkjeden og sekvensiell betaoksidasjon av fettsyreketjeden. Enzymet nøytral endopeptidase (NEP) antas å være involvert i metabolismen. **Utskillelse:** Ca. 2/3 utskilles i urin (3% uromdannet) og ca. 1/3 i feces. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses, og skal ikke brukes dersom preparatet har vært frosset. **Priser:** Første gangs bruk: Oppbevares ved høyest 30°C eller i kjøleskap (2-8°C). La penneheten sitte på når pennen ikke er i bruk, for å beskytte den mot lys. Holdbarhet etter å ha blitt tatt i bruk: 6 uker. **Pakninger og priser:** 0,25 mg: 1,5 ml¹ (ferdigfylt penn) kr 1161,40. 0,5 mg: 1,5 ml¹ (ferdigfylt penn) kr 1161,40. 1 mg: 3 ml¹ (ferdigfylt penn) kr 1161,40.

Refusjon: ¹ A10B J06 1 Semaglutid

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

Sist endret: 22.04.2020 **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 27.03.2020 **Pris per mai 2020**



Du kan lese mer om Ozempic® på vår nettside:

www.ozempic.no



1 GANG PER UKE
OZEMPIC®
semaglutid injeksjon

▼ **OZEMPIC**[®] (semaglutid) – ukentlig **GLP-1-analog**¹



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^{##}

Indikasjoner⁵ 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.

****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[®] er ikke indisert for vekttap

Relativ risikoreduksjon

* Behandling med Ozempic[®] viste vedvarende, statistisk overlegen og klinisk relevant reduksjon i HbA_{1c} og kroppsvekt i opptil 2 år sammenlignet med placebo og behandling med Januvia[®], Lantus[®], Trulicity[®] og Bydureon^{®3}

† 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

Referanser: 1. Ozempic[®] SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 27.03.2020) 2. <https://www.felleskatalogen.no/t/medisin/blaaevr-register/a10bj06-1> (10.05.2020) 3. Ozempic[®] SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 27.03.2020) 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 27.03.2020)



Novo Nordisk Norway AS

Nydalsveien 28 · Postboks 4814 Nydalen · 0484 Oslo
www.novonordisk.no · Telefon: +47 22 18 50 51



Covid-19: Evidens-, eminens-, eller erfaringsbasert behandling?

Gundem og medarbeidere gir her en god illustrasjon på hvorfor man ikke bør basere anbefalinger om behandlingsvalg på små observasjonsstudier (1). Av 26 pasienter ble 11 behandlet med respirator og 15 med oksygen og/eller non-invasiv ventilasjon (NIV). Fire fikk ikke tilbud om respiratorbehandling. Disse er tatt ut av den videre analysen. Av de resterende 22 døde 2 pasienter. Dette gir en dødelighet på 9 prosent. Et meget godt resultat.

«Forbeholdene er mange»

Behandlingsbegrensninger er vanlige i intensivavdelinger, og mange regner dette som en forutsetning for å kunne drive etisk forsvarlig intensivmedisin (2). Det er derfor gledelig at våre kollegaer opplyser leserne om dette. Men det er vanlig å inkludere disse pasientene i observasjonsstudier der død er endepunktet. Dersom vi forutsetter at de fire pasientene som ikke ble inkludert overlevde intensivoppholdet blir dødeligheten 7,7 %, og dersom de døde 23 %. Dersom de døde, og regnes med i gruppen som kun fikk oksygen eller NIV, blir dødeligheten i denne gruppen 26 %. Slik kan vi fortsette.

Forfatterne konkluderer «at man i mange

tilfeller, selv med betydelig hypoksemi, kan avvente intubasjon dersom tilført oksygen alene, ikke-invasiv ventilasjonsstøtte eller nasal high flow gir tilfredsstillende klinisk bedring og pasienten ikke er utmattet». Forbeholdene er mange.

Forfatterne omtaler internasjonale evidensbaserte retningslinjer for behandling av pasienter med alvorlig lungesviktsyndrom (ARDS) som «internasjonale erfaringer» (3). På denne måten visker de ut skillet mellom egen synsing og anbefalinger som bygger på randomiserte studier. Forfatterne støtter seg på synspunkter som tidlig i pandemien ble fremsatt av en av intensivmedisinens berømtheter, Luciano Gattinoni, og medarbeidere, og som senere er blitt kraftig imøtegått (4). Sen erkjennelse av at pasienter har ARDS er assosiert med forsinket etterlevelse av evidensbaserte anbefalinger og høyere dødelighet (5).

Dødeligheten til kritisk syke Covid-19-pasienter er lav i Norge, lavere enn mange fryktet, og lavere enn i mange andre land. Vi er enige med forfatterne i at innsatsen fra intensivsykepleierne er en nøkkelfaktor bak suksessen. Men vi tror og håper at respekt for internasjonale evidensbaserte retningslinjer også har spilt en viktig rolle.

JON HENRIK LAAKE

jlaake@ous-hf.no
er overlege ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

TOR AKSEL AASMUNDSTAD

TRINE KÅSINE
SØREN ERIK PISCHKE
ANDREAS BARRATT-DUE

Ingen av forfatterne har oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Gundem T, Olasveengen TM, Hovda KE et al. Ventilasjonsstøtte for hypoksemiske intensivpasienter med covid-19. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0445.

- 2 Sprung CL, Ricou B, Hartog CS et al. Changes in End-of-Life Practices in European Intensive Care Units From 1999 to 2016. JAMA 2019; 322: 1–12.
- 3 Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I et al. Scandinavian clinical practice guideline on mechanical ventilation in adults with the acute respiratory distress syndrome. Acta Anaesthesiol Scand 2015; 59: 286–97.
- 4 Fan E, Beitler JR, Brochard L et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? Lancet Respir Med 2020; 8: 816–21.
- 5 Needham DM, Yang T, Dinglas VD et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 177–85.

T.M. GUNDEM OG MEDARBEIDERE SVARER

Vi takker Laake og medforfattere for deres interesse, engasjement og tilbakemeldinger vedrørende våre nylig publiserte erfaringer med kritisk syke covid-19 pasienter innlagt på intensivavdelingen ved Oslo universitetssykehus, Ullevål. Vi er helt enige i at behandlingsvalg skal basere seg på internasjonale kunnskapsbaserte retningslinjer der dette foreligger. Vårt ønske med artikkelen var kun å beskrive og dele våre erfaringer med denne nye sykdommen, hvor vi fulgte intensivtrengende pasienter gjennom forskjellige faser av covid-19. I førsteutkastet av artikkelen inkluderte vi resultater fra pasientene som var ekskludert fra studien, men disse ble fjernet i henhold til tilbakemeldinger fra Tidsskriftet. Vi er enige i at disse pasientene også må medregnes i helhetsbildet vedrørende behandling og utkomme.

TRINE MARIE GUNDEM

trimagu@online.no
er overlege ved Oslo universitetssykehus, Ullevål

THERESA MARIERO OLASVEENGEN

KNUT ERIK HOVDA
KNUT GAUSTAD
CHRISTINA SCHØNDORF

MORTEN ROSTRUP
STEN FRØYSHOV
ØYSTEIN UNDSETH
KRISTIAN TONBY
ALEKSANDER RYGH HOLTEN
KJETIL SUNDE

Ingen av forfatterne har oppgitt noen interessekonflikter.

Antitrombotisk behandling ved etablert cerebrovaskulær sykdom

Vi takker Pope og medarbeidere for et vel-skrevet debattinnlegg om intensiv antitrombotisk behandling ved etablert aterosklerotisk sykdom (1). Vi ønsker imidlertid å minne om den økte blødningsrisikoen ved etablert cerebrovaskulær sykdom, og behovet for individualisert behandling hos denne pasientgruppen.

Antitrombotisk behandling ved aterosklerotisk sykdom er i hovedsak indisert ved sekundærforebyggende behandling. Pasientene som er inkludert i COMPASS og PEGASUS-TIMI 54-studien har i all hovedsak underliggende coronarsykdom, og i liten grad cerebrovaskulær sykdom. Allikevel ser vi at resultatene i studiene delvis drives av lavere forekomst av cerebrovaskulære hendelser i gruppen som er allokert til intensiv antitrombotisk behandling.

Pasienter med etablert cerebrovaskulær sykdom av aterosklerotisk eller antatt aterosklerotisk etiologi har økt risiko for hjerne-

blødning sammenliknet med personer uten etablert cerebrovaskulær sykdom. PEGASUS-TIMI 54 og COMPASS inkluderte henholdsvis <1% og 4% pasienter med tidligere hjerne-slag, og resultatene må av den grunn tolkes med varsomhet hos pasienter med cerebrovaskulær sykdom.

Vi har lite kunnskap om langtidsbehandling med dobbelt platehemmer og kombinasjon av platehemmer og oral antikoagulantia. I de studiene forfatteren refererer til er median oppfølgingstid på henholdsvis 33 (PEGASUS-TIMI 54) og 21–23 (COMPASS) måneder. Residivrisikoen for en ny kardiovaskulær hendelse er størst i den første fasen etter indekshendelse, mens blødningsrisikoen ved aggressiv antitrombotisk behandling øker ved langtidsbehandling. Allerede i MATCH studien 2004 fikk

«Vi ønsker å minne om den økte blødningsrisikoen ved etablert cerebrovaskulær sykdom, og behovet for individualisert behandling hos denne pasientgruppen»

vi kunnskap om at dobbel platehemmer over 18 måneder etter et hjerneslag ga økt blødningsrisiko uten sikker forebyggende effekt mot nye cerebrovaskulære hendelser. Nyere studier har vist at initial behandling med dobbel platehemmer ved TIA og mindre slag forebygger tidlig residiv, men at blødningsrisikoen øker etter tre måneders behandling (2). Vi vet også at økende alder og skrøpeligheit er assosiert med økt blødningsrisiko. Pasientene i PEGASUS-TIMI 54 og COMPASS var langt yngre og sprekere enn en gjennomsnittlig norsk pasient med vaskulær sykdom i hjertet og hjernen (3, 4).

Selv om den individuelle risikoen for blødningskomplikasjon er lav, er > 35% av alle intrakranielle blødninger i Norge assosiert med antitrombotisk behandling (5), og hjerneblødning er assosiert med en mer alvorlig prognose sammenliknet med et hjerneinfarkt (4).

Vi vil derfor anbefale tydelig indikasjonstilling for valg av antitrombotisk behandling inkludert plan for behandlingsslengde.

HÅKON IHLE-HANSEN

haaihl@vestreviken.no

er konstitutert overlege ved Slagavdelingen Bærum Sykehus

ELSE CHARLOTTE SANDSET

GURI HAGBERG

HEGE IHLE-HANSEN

Ingen av forfatterne har oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Pope MK, Ghanima W, Atar D. Intensivering av antitrombotisk behandling ved kronisk aterosklerotisk sykdom. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0066.
- 2 Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. BMJ 2018; 363: k5130.
- 3 Bønaa KH. Norsk hjerteinfarktregister, Indremedisinen 2017.
- 4 Årsrapport Norsk hjerneslagregister 2018,
- 5 Gulati S, Solheim O, Carlsen SM et al. Risk of intracranial hemorrhage (RICH) in users of oral antithrombotic drugs: Nationwide pharmaco-epidemiological study. PLoS One 2018; 13: e0202575.

La tallene få tale

Norsk offentlighet har vært for opptatt av antall døde under koronapandemien.

Epidemier har alltid eksistert. På 1600-tallet var det i London alvorlige koleraepidemier. For å følge med på de mange epidemiene ga kongen i 1603 prestene beskjed om å telle antall fødte og døde. Antall døde ble samlet hver uke i Londons *Bills of mortality* (1). I 1662 utga John Graunt en bok der han viste at det var nødvendig å bruke populasjonstenkning og gruppeanalyser for å kunne beskrive epidemiene. Dette ga støtet til *populasjonsbasert statistikk*. Myndighetene kunne ikke bare lenger oppgi et ubearbeidet tall over antall døde. Graunt ble dermed grunnleggeren av moderne epidemiologi som grunnlag for samfunnsmedisin.

Daglige rapporter

Fra koronaepidemien kom til Norge, ble helsemyndighetenes opplysninger om dens fremmarsj i alt vesentlig gitt av Folkehelseinstituttet (FHI) i form av daglige covid-19-dagsrapporter (2).

Fra begynnelsen av inneholdt dagsrapportene få opplysninger. Hovedoppmerksomheten var hele tiden rettet mot antall *døde gitt uten alder og kjønn*. Dette tallet utgjorde hovedinformasjonen til befolkningen. Det ble gitt som nye tilfeller hver dag og som kumulert antall. Alle mediene brakte dette daglig, og det ble repetert på pressekonferanser. Dette tallet er et rått og ujustert tall uten henvisning til befolkningens sammensetning.

Dernest fulgte en tabell med *smittede etter alder*. Den viste smittede delt inn i tiårsaldersgrupper helt ned i barneårene. Her så man en ganske jevn fordeling etter aldersgrupper, med flest yngre kvinner testet. Selv små barn testet positivt. Videre ble antall testede publisert, men uten nærmere inndelinger i kjønn og alder. Grunnlaget for å ta prøver skiftet underveis i pandemiforløpet, så de representerte aldri tilstanden i befolkningen.

Tallet av døde danner grunnlaget for å beregne en ujustert letalitet (case fatality rate), dvs. hvor mange av de smittede som overlever. Raten i Norge har hele tiden ligget blant de laveste i Europa, som uttrykk for effektiv behandling – uten at dette ble fremhevet positivt. Kan årsaken tilskrives vårt sosialdemokratiske helsevesen, som alle har fri adgang til og som har hindret unødvendig bruk av antibiotika?

Mer raffinerte rapporter

Publiseringen av «tallet» fortsatte frem til 15. april, da Folkehelseinstituttet begynte å publisere *døde etter alder og kjønn*. Da ble det mulig å beregne letalitet etter alder, og man så at det ikke var noen døde under 50 år. I aldersgruppen 50–69 var det 13 døde, og blant de eldre var det 118 dødsfall. Dette var essensiell informasjon for å vurdere alvorligheten av pandemien og dens dynamikk.

«Sammen med bilder fra Wuhan og Italia synes det å ha skjedd en analog feilslutning om at samme tsunami eller katastrofe ville ramme oss»

«Tallet» preget også sammenligningene med andre land. I lengre tid ble det gitt sammenligninger mellom land basert på disse antall døde. Etter hvert kom letalitet og så dødelighet i forhold til befolkningen, ujustert. I alle andre epidemiologiske analyser benyttes det alltid alders- og kjønnsspesifikke rater for å lage en standardisert sammenligning. Slik eksisterer knapt i litteraturen om koronapandemien.

Betydningen av sårbare grupper blir med slike presentasjoner av tallene helt fraværende. Folkehelseinstituttet ga først fra medio april opplysninger om hvor stor prosentandel som døde i sykehjem. Den lå på 60 % (2). Alder og kjønn blir fremdeles ikke gitt. I Norge er det omtrent 40 000 innlagte i sykehjem (tall fra Statistisk sentralbyrå) (3). Om lag 60 % eller 150 av totalt

250 dødsfall i Norge har funnet sted der (2). Enkle beregninger viser at beboere på sykehjem har en relativ risiko for å dø på ca. 200 i forhold til resten av befolkningen. Helsedirektøren har beklaget det høye tallet på døde i enkelte sykehjem. Tilsvarende tall er kjent fra England, der det er beregnet at ca. 20 000 er døde i sykehjem (4). I Sverige beklaget myndighetene tidlig at de hadde mislyktes i å beskytte de eldste. Både i Norge (5) og England (6) har det blitt pekt på manglende utstyr for testing og smittekontroll.

Burde analysert tidligere

Det kan se ut til at det begynner å gå opp for helsepersonell at de har glemt både John Graunt og andre deler av lærdommen fra *public health*. I en pågående diskusjon på lederplass i *The British Medical Journal* fremkommer det en stor grad av bekymring over de siste tiårenes nedbygging av offentlig helsevesen og tilhørende spesialiteter som epidemibekjempelse (7).

Norsk offentlighet har vært opptatt av tallet på døde uten å informere om det spesielle dødelighetsmønsteret, den gode overlevelsen og betydningen av risikofaktorer samt den svake storbyurbaniseringen. Sammen med bilder fra Wuhan og Italia synes det å ha skjedd en analog feilslutning om at samme tsunami eller katastrofe ville ramme oss. Om det var nødvendig å skape angst for å få folk til å følge retningslinjene i starten, vil forbli ubesvart. Men en grundig epidemianalyse tidlig i forløpet ville ha vist at det som skjedde i Italia og en del andre europeiske land, hadde ikke vi behovd å frykte i Norge.

Mottatt 1.6.2020, første revisjon innsendt 27.6.2020, godkjent 9.8.2020.

EILIV LUND

elu000@post.uit.no

er lege ved Kreftregisteret og professor emeritus i epidemiologi ved Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet. Han arbeidet som spesiallege i epidemiologi i Helseinspektoratet under starten av hivepidemien. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Morabia A. Epidemiology's 350th Anniversary: 1662-2012. *Epidemiology* 2013; 24: 179–83.
- Folkehelseinstituttet. COVID-19. Dagsrapport 15.4.2020. Lest 9.8.2020.
- Statistisk sentralbyrå. Sjukeheimar, heimetenester og andre omsorgstenester. Lest 9.8.2020.

- Burki T. England and Wales see 20 000 excess deaths in care homes. *Lancet* 2020; 395: 1602.
- Hordnes K, Løland KK, Bovim E. Asymptomatiske smittebærere av sars-CoV-2 i sykehjem. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0316.

- McKee M, Gill M, Wollaston S. Public inquiry into UK's response to covid-19. *BMJ* 2020; 369: m2052.
- Godlee F. Covid-19: Testing testing. *BMJ* 2020; 369: m1918.



Ukjent farvann.

Vi går en krevende høst i møte. Ny utvikling i smittetallene kan medføre at sentrale råd og regler endres, som igjen krever raske lokale tilpasninger av både drift og klinisk praksis: Kan pasienter og personale fortsatt være trygge hos oss? Hvem skal informeres hvis noen blir smittet? Hvordan veier vi hensynet til personvern opp mot smittesporing? Kan vi dokumentere at vi har gode rutiner i tilfelle noe går galt? Hvilke støtteordninger gjelder hvis vi må redusere driften i neste uke? Og hvordan sikrer vi at vi driver i tråd med et regelverk som stadig forandres?

TrinnVis er et spesiallaget kvalitetssystem for små og mellomstore helsevirksomheter. Vår redaksjon overvåker kontinuerlig regler og råd fra myndigheter og profesjonsorganisasjoner, og utarbeider konkrete forslag til rutiner og retningslinjer for den enkelte virksomhet. Forslagene kan enkelt tilpasses og deles med ansatte og kolleger.

Alle helsevirksomheter er pålagt å ha et kvalitetssystem. Nå er det viktig å ha et som virker.



utvikles i samarbeid med



DEN NORSKE
LEGEFORENING



Den norske
tannlegeforening



NORSK
FYSIOTERAPEUTFORBUND



Norsk
Kiropraktorforening



Norsk
Manuellterapeutforening



NORSK
PSYKOLOG
FORENING

Grunnstønad ved glutenintoleranse uten cøliaki

Studier viser at det er grunn til å være skeptisk til betydningen av gluten ved glutenintoleranse uten cøliaki. Tiden er moden for å vurdere retten til grunnstønad for disse pasientene.

Grunnstønadsordningen er ment for personer som har «nødvendige ekstraavgifter på grunn av varig sykdom, skade eller lyte» (1). Fordyret kosthold ved diett har de senere årene vært hovedårsak til at personer får innvilget grunnstønad, ifølge en NAV-rapport (2). De siste tre årene har hele 74 % av de nye stønadmottakerne vært registrert med cøliaki eller annen glutenintoleranse (2). I denne rapporten er det ikke kjent hvor mange som har glutenintoleranse uten cøliaki. Dette er, i motsetning til cøliaki og hveteallergi, en kontroversiell diagnose som er sammensatt av flere mulige årsaksforhold og diagnostiske utfordringer (3, 4).

Glutenfri diett

Antallet individer som spiser glutenfritt, synes å være mye høyere enn det anslåtte antallet pasienter med cøliaki, glutenataksi, hveteallergi og glutenintoleranse uten cøliaki (3-5). For sistnevnte gruppe er det sannsynlig at veksten i antall grunnstønadmottakere har sammenheng med medias og befolkningens økende opptatthet av helse og kosthold de siste årene, og ikke minst den økte interessen for hva som er et «sunt» kosthold (2). Det ser ut som at glutenfri diett faktisk blir mer og mer etablert, spesielt siden den alternative medisinen driver en aktiv markedsføring (5).

Loven presiserer at «nødvendigheten av spesialdiett for den aktuelle diagnosen må

være vitenskapelig dokumentert og alminnelig anerkjent i medisinsk praksis» (1). Det er videre tatt inn et avsnitt i rundskrevet: «Der som det er fastslått at det foreligger non-cøliaki eller glutenintoleranse vil behandlingen være den samme som ved cøliaki, en glutenfri diett. Grunnstønad innvilges, uten individuell vurdering av utgiftene, etter de samme satser som følger av tabellen for cøliaki» (1). Denne praktiske tilnærmingen virker rimelig, da behandlingen er den samme, nemlig glutenfri kost. Imidlertid er det omdiskutert om glutenfri kost er vitenskapelig dokumentert og alminnelig anerkjent for glutenintoleranse uten cøliaki (3, 4).

Medisinsk grunnlag

Fra 2003 har det vært krevd vitenskapelig dokumentasjon for at spesialdiett er nødvendig for den aktuelle diagnosen (1, 2). I de senere årene har det vært evidensbasert skepsis til betydningen av gluten ved glutenintoleranse uten cøliaki. Det stilles spørsmål ved om det er gluten eller noen andre matkomponenter som er årsak til denne tilstanden (3-5).

Det er flere velgjennomførte kliniske studier, for det meste hos voksne, som indikerer fermenterbare karbohydrater (FODMAPs) som årsak til irritabel tarm-symptomer hos pasienter med selvrapportert glutenintoleranse uten cøliaki (6-8). I en australsk studie var det ingen klar sammenheng mellom inntak av gluten og mageproblemer hos deltakerne (6). I denne randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studien var symptomene etter inntak av placebo og etter inntak av gluten generelt like. Tilsvarende funn er rapportert i en norsk studie, der flertallet av pasientene med mistenkt glutenintoleranse uten cøliaki i en dobbeltblind, placebokontrollert provokasjon ikke var i stand til å identifisere når de ble utfordret med gluten, noe som indikerer at gluten ikke er årsaken til symptomene deres (7).

I en annen randomisert overkrysningsstudie ble det vist at fruktaner, som er en del av FODMAP-gruppen, synes å indusere symptomer hos individer med selvrapportert glutenintoleranse uten cøliaki (8). I lys av ny viten er det formodentlig riktig for pasienter med selvrapportert glutenintoleranse uten cøliaki å begynne med å unngå FODMAP-matvarer.

Glutenprovokasjon

«Vurdering hos spesialist, og et kontrollert provokasjonsforsøk er derfor nødvendig for å stille diagnosen», står det presisert i regelverket (1). Dette fordi laboratorieprøver ikke kan bekrefte glutenintoleranse uten cøliaki. Dobbelblind, placebokontrollert provokasjon med gluten er gullstandard for diagnostisering av glutenintoleranse uten cøliaki (3-8). Men provokasjonstestene gjennomføres i betydelig mindre grad enn ønskelig (9) og på en mindre tilfredsstillende måte (2-5). Feildiagnose vil føre til at pasienten får fysiske effekter i form av ernæringsmessige mangler etter glutenfri kost og psykologiske effekter i form av merkelapp som «syk» når vedkommende faktisk ikke er det (4).

Det er velkjent at gluten spiller en sentral rolle ved cøliaki og hveteallergi. Men i randomiserte, blinde placebokontrollerte forsøk er det lite bevis på at glutenspesifikk induksjon gir symptomer hos individer med glutenintoleranse uten cøliaki. I lys av oppdatert kunnskap de siste tiårene er det kanskje riktig å vurdere grunnstønadsordningen på nytt for personer med denne tilstanden.

Mottatt 6.7.2020, godkjent 11.8.2020.

CHANDRA SEKHAR DEVULAPALLI

chandev@gmail.com
er dr.med., spesialist i barnesykdommer og rådgivende overlege ved NAV arbeid og ytelse Kristiania. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 LOV-1997-02-28-19. Lov om folketrygd (folketrygde-loven). § 6-3. Grunnstønad. Lest 6.7.2020.
- 2 Helde I. Grunnstønad i endring: økte avgifter, færre mottakere. Arbeid og velferd 2-2017. Lest 6.7.2020.
- 3 Devulapalli CS. Glutenintoleranse uten cøliaki hos barn. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.19.0777.
- 4 Devulapalli CS. Gluten-free diet in children: a fad or necessity? Arch Dis Child 2020; 105: archdis-child-2020-319678.

- 5 Devulapalli CS. Matintoleranse hos barn. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0122.
- 6 Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-coeliac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. Gastroenterology 2013; 145: 320-8. e1, 3.
- 7 Dale HF, Hatlebakk JG, Hovdenak N et al. The effect of a controlled gluten challenge in a group

- of patients with suspected non-coeliac gluten sensitivity: A randomized, double-blind placebo-controlled challenge. Neurogastroenterol Motil 2018; 32: e13332.
- 8 Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH et al. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-coeliac gluten sensitivity. Gastroenterology 2018; 154: 529-539.e2.
 - 9 Devulapalli CS. Gluten provocation in children with emphasis on non-coeliac gluten sensitivity. Acta Paediatrica 2020. Innsendt 4.6.2020.

En introduksjon til forløpsbasert finansiering

I 2019 ble forløpsbasert finansiering innført for første gang i den norske helsetjenesten. I denne artikkelen gjennomgår vi den historiske bakgrunnen og kunnskapsgrunnlaget for denne finansieringsordningen, som i økende grad tas i bruk både i USA og over hele Europa.

Nasjonal helse- og sykehusplan 2020–23 ble forløpsbasert finansiering presentert som en ønsket utviklingsretning for finansiering av den norske helsetjenesten. Idéen bak denne ordningen er å tilby en samlet refusjon for alle de omsorgselementene som faller innenfor et forhåndsbestemt pasientforløp eller en klinisk behandlingsepisode. Det legges også opp til at hvert pasientforløp kan knyttes opp til spesifikke måltall for å sikre at kvaliteten på tjenestene opprettholdes og for å legge til rette for å kunne belønne god kvalitet. Samtidig inneles pasientgrupper etter risikoprofil for å forhindre at de leverandørene som behandler de sykeste pasientene, straffes økonomisk.

Tilhengerne av forløpsbasert finansiering hevder at ordningen representerer en forbedring av den innsatsstyrte finansieringsordningen som har vært anvendt i Norge de siste tiårene (1). I denne artikkelen ser vi nærmere på den historiske bakgrunnen for forløpsbasert finansiering og hva eksisterende forskning sier om fordelene og ulemmene ved ordningen. Vi stiller også spørsmålet om hvorvidt – og hvordan – det fungerer å ta i bruk en slik ordning i et offentlig finansiert helsevesen som det norske.

Diagnoserelaterte grupper

Tidlig i 1980-årene var refusjonene til helse-tjenesteleverandører i USA nesten uteluk-

kende basert på betaling for alle deltjenester (fee-for-service). Dette ga sterke insentiver til overforbruk av tjenester, med det resultat at kostnadene økte kraftig (2). Noen forskere ved Yale University satte seg som mål å lage et system som skulle motivere til raskere utskriving av pasienter og dermed dempe forbruket av tjenester i det føderale forsikringsprogrammet Medicare (3). Ved å basere

«Resultatene er mindre gode for medisinske behandlingsforløp sammenlignet med kirurgiske»

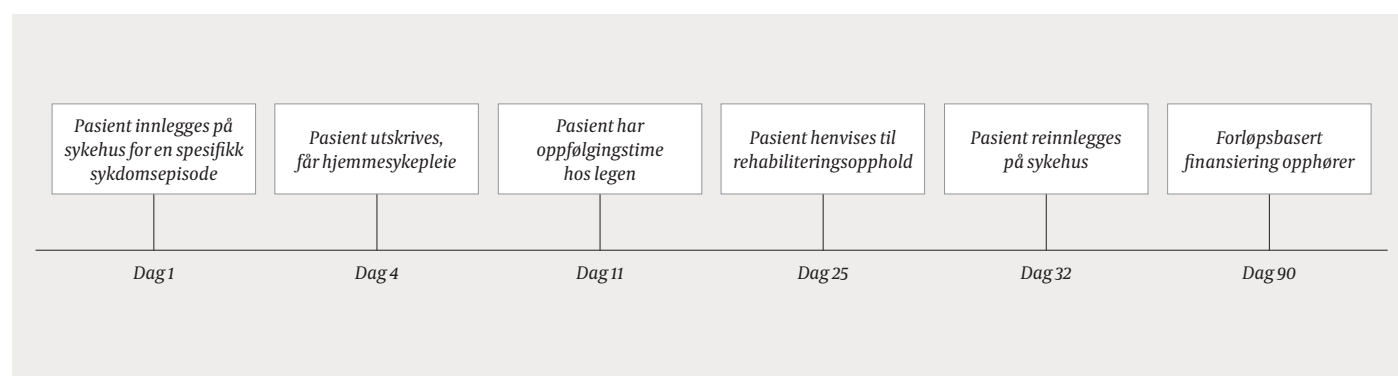
godtgjørelser for ulike pasientgrupper på historiske gjennomsnittskostnader i forbindelse med sykehussinleggelse, ble systemet med diagnoserelaterte grupper (DRG) etablert. På sikt skulle DRG-systemet vise seg å gi en voldsom økning i antallet pleieinstitusjoner i USA, fordi sykehusene av økonomiske årsaker prioriterte å sende pasientene videre heller enn å beholde dem til de var friske nok til å sendes hjem. Dette fenomenet er noe Medicare fortsatt sliter med den dag i dag (4).

Selv om tanken bak innføringen av DRG-systemet var å gjøre amerikanske sykehus

mer ansvarlige for egne pasienter, skulle systemet komme til å tjene andre formål da det ble introdusert i Norge i 1990-årene. Den norske helsetjenesten var da i all hovedsak rammefinansiert, og innføringen av diagnoserelaterte grupper innebar en endring til en mer aktivitetsbasert og innsatsstyrt modell. Målet var å stimulere til mer produktivitet og effektivitet på sykehusene samt begrense kostnadsveksten (2).

I 1997 ble DRG-systemet innført som en obligatorisk del av sykehusfinansieringen i Norge (2). På denne tiden hadde man fått mer erfaring med de utilsiktede effektene av DRG-bruk internasjonalt, deriblant at sykehus stimuleres til å redusere kostnader uten nødvendigvis å kontrollere hva det har å si for kvaliteten. Det var også blitt åpenbart at DRG ikke ga gode nok insentiver til samarbeid på tvers av enheter og tjenestenivåer (5).

I USA førte denne innsikten til videre eksperimentering både i privat og offentlig sektor, og det ble etablert enkeltrefusjoner for lengre omsorgssykluser på tvers av ulike tjenesteleverandører. Et viktig steg i utviklingen ble å peke ut én leverandør som hovedansvarlig for samarbeid og økonomi. Denne leverandøren ble så gjort kontraktmessig ansvarlig for en omsorgsperiode som kunne utvides til 30–90 dager og omfatte både oppfølgende konsultasjoner og reinnleggelse etter utskriving (figur 1) (6). Til sist ble det innført kvalitetsmål for å sikre at leverandørene opprettholdt kvaliteten på omsorgen. Disse har tradisjonelt vært strukturelle mål, slik som reinnleggelses- eller komplikasjonsrater – eller sågar mortalitetsrater. I de senere årene har man i økende grad vektlagt å måle pasientutfall, som for eksempel pasientrapporterte utfallsmål (patient-reported outcome measures) (7).



Figur 1 Eksempel på et pasientforløp med forløpsbasert finansiering. En leverandør er hovedansvarlig for samarbeid og økonomi, og for en omsorgsperiode som kan utvides til 30–90 dager og omfatte både oppfølgende konsultasjoner og reinnleggelse.

Tabell 1 Noen av de nye og løpende forløpsbaserte betalingsprogrammene under Medicare i USA. BPCI = Bundled Payments for Care Improvement, CJR = Comprehensive Care for Joint Replacement. All informasjon er hentet fra www.cms.gov.

Parameter	BPCI	BPCI Advanced	CJR
Deltagelse	Frivillig	Frivillig	Obligatorisk
Tidsperiode	2013–18	2018–23	2016–21
Region	Nasjonalt	Nasjonalt	67 utvalgte områder
Kliniske episoder	48 episodetyper	29 innlagte og 3 polikliniske	Hofte- og kneprotesekirurgi
Episodelengde	30/60/90 dager	90 dager	90 dager
Avregning	Kvartalsvis	Halvårlig	Årlig
Risikostratifisering	Ja	Ja	Ja
Beregning av målpris	Basert på deltagerens historiske kostnader	Basert på leverandørens historiske kostnader med justering for pasientmiks (case-mix) og andre faktorer på leverandørnivå	Basert på en blanding av sykehus-spesifikke og regionale episodedata
Stopp tap/stopp fortjenestegrenser	+/- 20 % av målprisen	+/- 20 % av målprisen	Fra 0 % til +/- 20 % av målpris avhengig av tidspunkt og lokalisasjon

Obamas helselov

I forbindelse med vedtaket av helseloven *The Affordable Care Act*, eller *Obamacare*, i 2010 ble forløpsbasert finansiering løftet frem som et viktig middel for å reformere den amerikanske helsetjenesten. Ambisjonen var at denne typen finansiering skulle erstatte store deler av de innsattsstyrte finansieringsordningene som dominerte helsemarkedet (8). Dette skiftet har gått langsommere enn planlagt, men Medicare har likevel lansert en rekke landsomfattende forløpsbaserte finansieringsprogrammer de senere årene. De ulike programmene dekker typisk et pasientforløp på 90 dager og utløses gjerne av at en pasient blir innlagt på sykehus (tabell 1) (9).

For di Medicare er en trendsetter i helsemarkedet, har også private forsikringselskaper i den senere tid begynt å tilby forløpsbaserte betalingsmodeller. I 2018 var 36 % av alle helserefusjoner i USA knyttet til såkalte alternative modeller, mens de resterende fortsatt er innsattsstyrte (10).

Prissetting og design

En av de viktigste driverne bak innføringen av forløpsbasert finansiering er ønsket om å legge ansvaret for overforbruk av helsetjenester over på tjenesteleverandørene. Denne ansvarsforskyvningen gjør at leverandørene tvinges til å revurdere aktiviteten sin og

forbedre koordineringen og samarbeidet mellom egne avdelinger og andre institusjoner. Hvordan og i hvilken grad leverandørene blir holdt ansvarlige, avhenger av hvordan ordningen er designet og hvordan forløpet prises.

«For dialyse gir den gjennomsnittsbaserte prisingen økt insentiv til å foreta dialyse i hjemmet i stedet for ved en institusjon»

Prisen på et forløp skal dekke alle utgiftene til en tjenesteleverandør for en pasient for en gitt omsorgsperiode. I USA er det vanlig med såkalte retrospektive betalingsmodeller. Det innebærer at leverandøren fortløpende fakturerer forsikringselskapet for tjenester som utføres underveis i en behandling. I etterkant legges så alle beløpene sammen for å kunne sammenlignes med den forhåndsbestemte prisen. Hvis utbetalingene til en leverandør er lavere enn avtalt, vil leverandøren motta full eller delvis refusjon tilsvarende diskrepansen mellom det avtalte og det fakturerte beløpet. Hvis leverandøren derimot har fakturert for mer enn den avtalte prisen, kan forsikringselskapet kreve

at leverandøren betaler hele eller deler av det overskytende beløpet tilbake. Enkelte hevder at slik straff er avgjørende for å kunne motivere til omlegging og bedre koordinering av omsorg (11). For å begrense risikoen til en viss grad kan det innføres en stopptapgrense (stop loss limit) for de deltagende institusjonene, noen ganger også en stopptjenestegrense (stop gain limit).

En annen viktig faktor som påvirker leverandørens risiko, er hvordan godtgjørelsen for et gitt forløp utregnes. I Medicares opprinnelige *Bundled Payment for Care Improvement*-program fikk hver av leverandørene tilbudt godtgjørelser som var noe lavere enn hva de hadde fått i sum for samme type tjenester forut for deltagelse (tabell 1). Meningen var å få leverandørene til å kostnadseffektivisere driften samtidig som de opprettholdt kvaliteten på tjenestene (9). Dette betydde også at den relative forskjellen i godtgjørelser til hver av leverandørene forble omtrent den samme. De som hadde kuttet driftskostnader forut for deltagelse, kom altså dårligere ut økonomisk enn de som ikke hadde gjort det.

En behandlingsgodtgjørelse kan baseres på den gjennomsnittlige prisen i et geografisk område. Også dette har ulemper. Leverandører med lave pasientvolum og allerede store kostnader i forhold til den fastsatte prisen vil da kunne ha vanskelig for å komme inn under et egnet kostnadsnivå – rett og slett fordi effektiviseringspotensialet er for lite.

Det kan til slutt være viktig å dele inn pasienter i ulike risikogrupper når man avtaler betingelser knyttet til fullfinansierte forløp. Tar man ikke hensyn til at pasienter med komplekse sykdomsbilder gjerne har et høyere forbruk av helsetjenester, vil leverandører med en stor andel av slike pasienter kunne få problemer med å drifte lønnsomt. Uten risikoinndeling vil også de leverandørene som «skummer fløten» blant de friskeste pasientene, kunne komme svært godt ut økonomisk, fordi slike pasienter vil være forbundet med mindre kostnader enn det som er lagt til grunn i ordningen.

Hva viser kunnskapen fra USA?

Både amerikanske helsemyndigheter og private forsikringselskaper har gjennomført løpende evalueringer av de forløpsbaserte finansieringsordningene som er blitt innført de senere årene.

Resultatene av disse evalueringene viser at forløpsbaserte finansieringsordninger reduserer kostnadene og opprettholder eller

forbedrer behandlingskvaliteten for prosedyrebaserte kirurgiske inngrep. Tallene er best for hofte- og kneleddsoperasjoner, som er blant de inngrepene som hyppigst inngår i slike ordninger. Forløpsbaserte finansieringsordninger for andre prosedyrer har gått i økonomisk balanse uten at kvaliteten forringes. Dette gjelder blant annet rygginn- grep og koronare bypassoperasjoner (12).

Generelt sett er resultatene mindre gode for medisinske behandlingsforløp sammenlignet med kirurgiske. I en nylig gjennomført studie fant man ingen endringer i Medicare-utbetalinger for fem av de vanligste indremedisinske tilstandene etter overgang til forløpsbasert finansiering (13). En grunn til dette kan være at de største innsparingene ved forløpsbasert finansiering har vist seg å være knyttet til redusert bruk av rehabilitering og postakutt pleie, noe som ofte spiller en større rolle i prosedyrebaserte forløp. For en hjertesviktpasient, derimot, vil innsparingspotensialet ligge i å unngå en sykehusinnleggelse heller enn å redusere rehabiliteringsoppholdet i den postakutte fasen. Enkelte mener derfor at finansieringen av indremedisinske forløp ikke bør utløses av en sykehusinnleggelse, men heller kobles til episoder eller forhold der pasienten fortsatt er under oppfølging i primærhelsetjenesten (14).

Det skal noteres at amerikansk forskning på forløpsbasert finansiering først og fremst har blitt gjort på Medicare-pasienter som er over 65 år. Resultatene trenger derfor ikke være valide i systemer der myndighetene tilbyr helseforsikring til folk i alle aldre. Kvalitative studier tyder også på at leverandører opplever betydelige effektivitetsgevinster og kvalitetsforbedringer ved deltagelse i forløpsbaserte finansieringsordninger (15).

Overføring til europeiske systemer

Flere europeiske land er i ferd med å implementere forløpsbaserte finansieringsordninger, selv om det frem til nå er forsket lite på hva disse modellene har å si for kostnads- og kvalitetsnivået i de ulike helsetjenestene.

I Sverige har man innført forløpsbasert finansiering for en rekke ortopediske inngrep. Disse ordningene ligner på de som er innført i den amerikanske spesialisthelsetjenesten (16). Nederland har mer enn ti års erfaring med forløpsbasert finansiering i primærhelsetjenesten (17). Argumentet for et slikt fokus er at man på dette omsorgs-

Tabell 2 Eksisterende forløpsbasert finansiering tilbudt i det norske helsevesenet. All informasjon er hentet fra www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering.

Tjenesteforløp	Beskrivelse
Hofte- og kneprotesekirurgi	Full hoftekirurgi, konsultasjoner før og etter inngrepet og fastsatt innleggelsesperiode
Hudlidelser	Sykdomsmodifiserende medisinsk behandling. Ettårig pakkeforløp for alle kostnader til medisiner under behandling både på sykehus og hjemme
Dialyse	Dialysebehandling. Én måneds pakkeforløp med både hemodialyse og peritoneal dialyse, behandling både på sykehus og hjemme
Revmatologiske lidelser	Sykdomsmodifiserende medisinsk behandling. Ettåring pakkeforløp for alle kostnader til medisiner under behandling både på sykehus og hjemme
Mage- og tarmlidelser	Sykdomsmodifiserende medisinsk behandling. Ettåring pakkeforløp for alle kostnader til medisiner under behandling både på sykehus og hjemme
Nevrologiske lidelser	Sykdomsmodifiserende medisinsk behandling. Ettåring pakkeforløp for alle kostnader til medisiner under behandling både på sykehus og hjemme

nivået i større grad vil kunne fokusere på forebygging av sykehusinnleggelser, mens de mer prosedyrebaserte modellene er rettet mot å hindre reinnleggelser og minske behovet for postakutt behandling. I Storbritannia har man også innført ordninger knyttet til fødselshjelp. Disse er for tiden under revidering fordi betalingsfordelingen mellom de ulike leverandørene som deltar i fødselshjelpen, har skapt logistiske utfordringer (18).

«En viktig utfordring i det videre utviklingsarbeidet i Norge er å utvide forløpene til å gjelde tjenester på tvers av helseforetak»

I 2017 fikk Helsedirektoratet i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å legge frem forslag til nye finansieringsmodeller til bruk i den norske helsetjenesten. Som et resultat ble det i 2019 innført forløpsbasert betaling for dialyse og fire kostnads-krevende behandlingsprogrammer, såkalte tjenesteforløpsgrupper (tabell 2). Refusjonen for disse gruppene er basert på historisk aktivitet over en gitt tidsperiode. Dette skal gi leverandørene økonomiske insentiver til å velge den minst kostbare behandlingen, noe som i de fleste tilfeller vil bety pasient-administrert behandling. For dialyse gir den gjennomsnittsbaserte prisingen økt insentiv

til å foreta dialyse i hjemmet i stedet for ved en institusjon (19).

I 2020 ble det også innført en forløpsbasert finansieringsordning for hoftekirurgi. I denne ordningen gjelder refusjonen for kjernen av forløpet, inkludert kirurgi og tilknyttede polikliniske tjenester før og etter innleggelse. Pasientene stratifiseres i to risikogrupper. Rehabilitering er utelatt fra modellen for å gjøre risikoen minst mulig for deltagerne og slik sikre en kontrollert innføring av den nye modellen (20).

En viktig utfordring i det videre utviklingsarbeidet i Norge er å utvide forløpene til å gjelde tjenester på tvers av helseforetak og å håndtere tjenester der det ikke er fast ansvarsdeling mellom primær- og spesialisthelsetjenesten. Mangelen på konkurranse innenfor et offentlig system kan også være en utfordring. Det kan hevdes at leverandører har større insentiver til å bevise sin verdi og konkurrere på grunnlag av kostnader og kvalitet i et system med flere betalere, slik som det nederlandske. I et offentlig finansiert system vil det imidlertid være betydelig enklere å innføre obligatoriske forløpsbaserte finansieringsordninger på nasjonalt eller regionalt nivå. Fritt behandlingsvalg-reformen fra 2015 legger også til rette for utprøving av prinsippene bak forløpsbasert finansiering. Ordningen er etablert slik at de private tjenesteleverandørene har større oppfølgingsansvar, for eksempel ved å forutsette at håndtering av komplikasjoner og annen oppfølging inngår i tjenesten det betales for.

Konklusjon

USA har et presserende behov for å snu trenden med stadig økende kostnader i helsetjenesten. Introduksjonen av forløpsbasert finansiering er slik sett et vesentlig skifte for landet, og det er i dag tydelige tegn på at amerikanerne er på vei bort fra detaljert stykkprisfinansiering og mot alternative refusjonsordninger der kvalitet belønnes mer enn kvantitet. Det gjenstår likevel å se om innføringen av forløpsbaserte finansieringsordninger vil være avgjørende for å snu kostnadstrenden.

Til tross for at utfordringene og insentivene innenfor et offentlig finansiert system er svært forskjellige fra dem man finner i USA, tyder mye på at forløpsbasert finansiering kan komme til å spille en viktig rolle i fremtidens norske helsetjeneste. Det er behov for å etablere mer sømløse pasientforløp i et system som fortsatt preges av «siloe» og splittelse mellom ulike aktører i helsetjenesten. Med sterke tradisjoner for å samle inn kvalitetsdata og samtidig store ambisjoner om å etablere mer integrerte elektroniske pasientjournalssystemer synes

den norske helsetjenesten å være godt rustet for innføringen av forløpsbaserte finansieringsordninger.

Det er likevel et tydelig behov for forskning på området. Vi trenger å lære mer om hvordan ordningen best kan tilpasses norske forhold og hvilke type modeller som fungerer best i en offentlig finansiert helsetjeneste.

Mottatt 23.4.2020, første revisjon innsendt 26.5.2020, godkjent 14.8.2020.

CHRISTER MJÅSET

chrmja@gmail.com

er spesialist i nevrokirurgi og Harkness fellow i Health Care Policy and Practice 2019–20 ved Harvard T.H. Chan School of Public Health og The Commonwealth Fund.

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

HALDOR BYRKJEFLOT

er professor ved Institutt for sosiologi og samfunnsgeografi ved Universitetet i Oslo og gjesteforsker ved Weatherhead Center for International Affairs, Harvard University.

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

FREDRIK A.S.R. HANSEN

er avdelingsdirektør i Helsedirektoratets avdeling for finansiering. Han er lege med klinisk bakgrunn i indremedisin og har arbeidet med klassifisering, aktivitetsmåling og finansiering av helsetjenester. *Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.*

WILLIAM WYNN-JONES

er britisk anestesilog og helsetjenesteforsker tilknyttet Center for Surgery and Public Health ved Brigham and Women's Hospital i Boston, der han også var Harkness fellow i 2017–18.

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

LITTERATUR

- Meld. St. 7 (2019–2020). Nasjonal helse- og sykehusplan 2020–2023. Lest 14.8.2020.
- Byrkjeflot H, Torjesen DO. Managerial innovation in health care. The introduction, translation and use of the American DRG system in the hospital sector in Norway and Denmark. *Mysterion, strategiske og kaintomia* 2010; 130–48.
- Chilingerian J. Origins of DRGs in the United States: A technical, political and cultural story. *The Globalization of Managerial Innovation in Health Care* 2008; 4–33.
- Chan L. The state-of-the-science: challenges in designing postacute care payment policy. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1522–5.
- Mihailovic N, Kocic S, Jakovljevic M. Review of diagnosis-related group-based financing of hospital care. *Health Serv Res Manag Epidemiol* 2016; 3: 2333392816647892.
- Mayes R. The origins, development, and passage of Medicare's revolutionary prospective payment system. *J Hist Med Allied Sci* 2007; 62: 21–55.
- Burstin H, Leatherman S, Goldmann D. The evolution of healthcare quality measurement in the United States. *J Intern Med* 2016; 279: 154–9.
- Obama B. United States Health Care Reform: Progress to Date and Next Steps. *JAMA* 2016; 316: 525–32.
- U.S. Centers for Medicare and Medicaid Services. *Innovation Models*. Lest 14.8.2020.
- LaPointe J. 36% of Payments Tied to Alternative Payment Models in 2018. *RevCycleIntelligence: Xtelligent Healthcare Media* 24.10.2019. Lest 14.8.2020.
- Struijs JN, Hayen A, van der Swaluw K. When designing bundled payments, don't ignore the lessons of behavioral economics. *Health Affairs* 25.4.2018. Lest 14.8.2020.
- Agarwal R, Liao JM, Gupta A et al. The impact of bundled payment on health care spending, utilization, and quality: A systematic review. *Health Aff (Millwood)* 2020; 39: 50–7.
- Joynt Maddox KE, Orav EJ, Zheng J et al. Evaluation of Medicare's bundled payments initiative for medical conditions. *N Engl J Med* 2018; 379: 260–9.
- Navathe AS, Shan E, Liao JM. What have we learned about bundling medical conditions? *Health Affairs Blog* 28.8.2018. Lest 14.8.2020.
- Zhu JM, Patel V, Shea JA et al. Hospitals using bundled payment report reducing skilled nursing facility use and improving care integration. *Health Aff (Millwood)* 2018; 37: 1282–9.
- Pross C, Geissler A, Busse R. Measuring, reporting, and rewarding quality of care in 5 nations: 5 Policy levers to enhance hospital quality accountability. *Milbank Q* 2017; 95: 136–83.
- Struijs JN. How bundled payments are working in the Netherlands. *Harvard Business Review* 12.10.2015. Lest 14.8.2020.
- Better ways to pay for health care. *OECD Health Policy Studies*. Paris: OECD, 2016. Lest 14.8.2020.
- Tjenesteforløp som grunnlag for Innsatsstyrt finansiering. *Beskrivelse av videre arbeid*. Oslo: Helsedirektoratet, 2018.
- Innsatsstyrt finansiering 2020. IS-2869. Oslo: Helsedirektoratet, 2020. Lest 14.8.2020.

Starter puberteten tidligere enn før?

Om vi kommer tidlig eller sent inn i puberteten, kan ha langtidsvirkninger på helsen. Vi vet ikke nok om hva som induserer pubertet og hvilke faktorer som påvirker dens start.

Løpet av de siste tre tiårene har studier fra Europa og USA vist en tendens til tidligere pubertetsstart hos jenter, med en større endring i tidspunktet for begynnende brystmodning enn første menstruasjon (menarke) (1, 2). Forandring i pubertetsalder for gutter har vært mer tveetydig (3), men noen studier har vist lignende tendenser (4). Det er foreslått at denne sekulære trenden skyldes overvekt (5) og/eller hormonforstyrrende kjemikalier (6).

Det kan være vanskelig å gjennomføre pubertetsstudier. Undersøkelsene er intime, og det er utfordrende å få rekruttert et representativt utvalg av friske individer i den aktuelle aldersgruppen. For jenter er det enkelt å spørre om tidspunkt for første menstruasjon, men dette er et sent pubertetstegn. Pubertetsvurdering av jenter bør derfor inkludere vurdering av brystutvikling, da knopping av brystet definerer pubertetsstart (Tanners stadium B2). Pubertetsstart hos gutter defineres ved at testikkelvolumet av minst én testikkel er ≥ 4 ml målt ved sammenlignende palpasjon med et Prader-orkidometer.

«Resultatene våre kan indikere at i Norge starter puberteten tidligere nå enn for 10–15 år siden»

Den eneste informasjonen hittil om pubertetsutviklingen i Norge er fra data om menarkealder. Brudevoll og medarbeidere publiserte data for perioden 1861–1974, som viste at gjennomsnittlig menarkealder i Oslo gikk fra 15,6 år i 1861 til 13,3 år i 1940 (7). I Norge er det kun rapportert om marginale endringer i alder ved menarke de siste tiårene, med stabil alder like over 13 år siden etterkrigstiden og frem til Vekststudien i Bergen 1 (2003–06) (8).

Ny norsk referanse for pubertetsutvikling

Vekststudien i Bergen 2 er den første studien i Norge der formålet er å kartlegge og lage referanser for pubertetsutvikling. Nærmere 1 200 friske barn og unge i alderen 6–16 år ble rekruttert fra seks ulike skoler i bergensområdet i 2016. Hos jentene ble brystutviklingen vurdert klinisk og med ultralyd, og de ble spurt om menarke. Guttene ble undersøkt med ultralyd for beregning av testikkelvolum. Tanners stadium for pubesbehåring ble vurdert hos begge kjønn. I tillegg ble flere antropometriske mål registrert og blodprøver tatt.

Tanners vurdering av brystenes utvikling utføres vanligvis ved klinisk palpasjon og inspeksjon og er spesielt utfordrende hos jenter med overvekt og fedme. Ultralyd kan skille fettvev fra brystkjertelvev og kan derfor være nyttig for pubertetsvurderingen hos overvektige jenter (9). Vi har identifisert seks ulike stadier av brystutviklingen basert på sammensetningen av fettvev, kjertelvev og bindevev (10). Pubertetsreferanse basert på ultralydundersøkelse av bryst har aldri tidligere vært publisert. Hos guttene gir bruken av ultralyd muligheten for et mer direkte mål av testikkelvolum, uten påvirkning av omkringliggende strukturer, som for eksempel bitestikkel eller patologi som hydrocele. Testikkelvolumet blir kalkulert som en ellipsoide ut ifra lengde-, bredde- og dybdemål (11).

Data fra Vekststudien i Bergen 2 viste at gjennomsnittsalderen for pubertetsstart hos jenter var 10,4 år (Tanners stadium B2), noe som er sammenlignbart med andre nord-europeiske studier (12). Samtidig observerte vi en signifikant nedgang i menarkealder for hele kohorten fra 13,3 år i den første vekststudien til 12,9 år nå. For jentene med norsk opprinnelse fant vi også en liten, men signifikant nedgang tilsvarende 2,8 måneder. Resultatene våre kan indikere at i Norge starter puberteten tidligere nå enn for 10–15

år siden. Dette funnet bør følges opp med fremtidige studier.

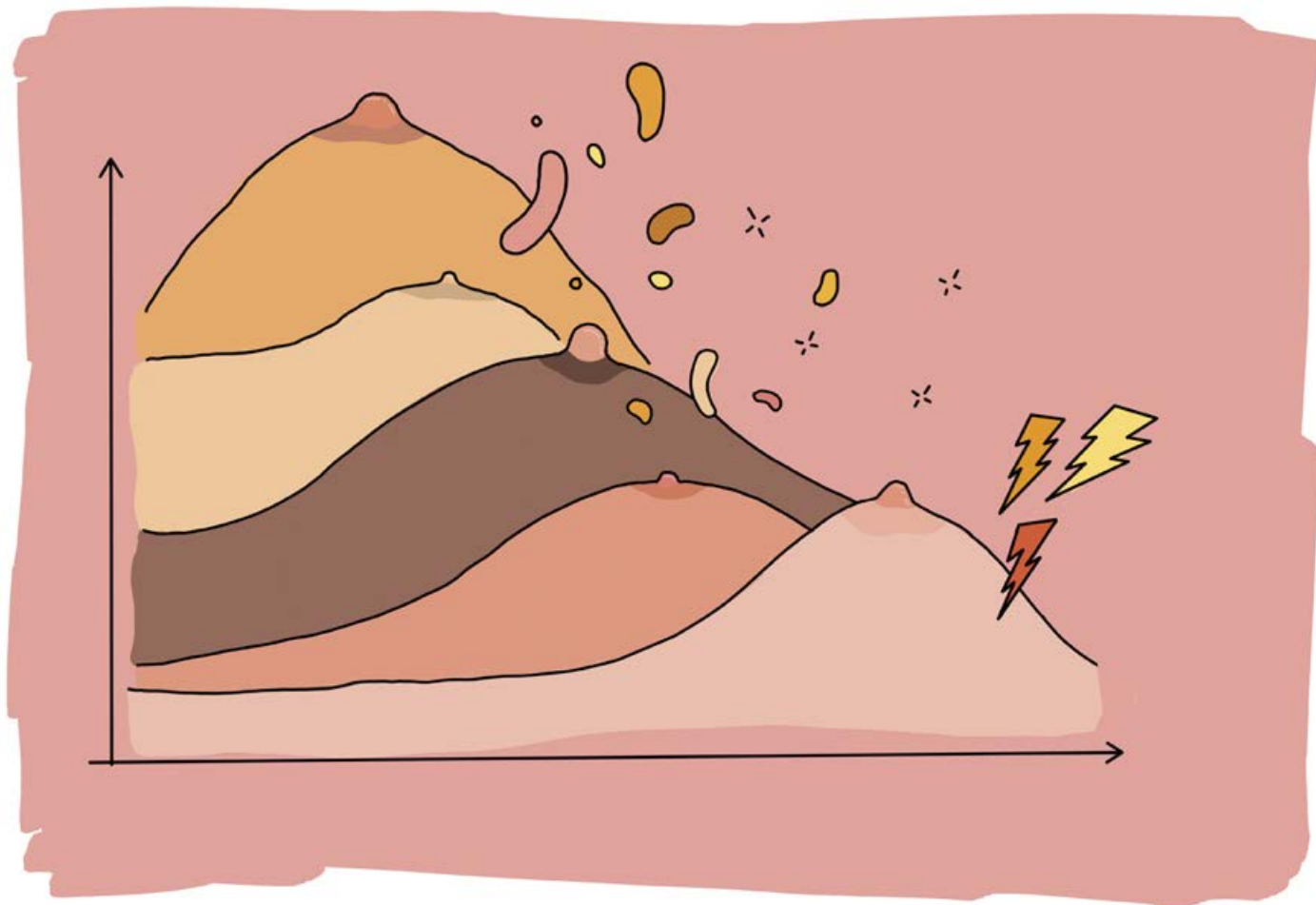
For guttene ble data fra studien vår anvendt til modellering av testikkelvolum ut ifra alder (13). Dette er den første norske publiserte vekstkurven for testikkelvolum, og viser at gjennomsnittlig pubertetsstart inntreffer ved 11,7 år blant friske gutter i Norge. Dette ble også bekreftet med pubertale testosteronverdier (14). Dette er svært sammenlignbart med pubertetsstart ved 11,6 år, som ble observert hos nederlandske gutter (undersøkt med ultralyd i 2007–09) (15) og 11,7 år hos danske gutter (undersøkt med Prader-orkidometer i 2006) (4).

«Tidlig menarke er assosiert med økt dødelighet samt høyere risiko for brystkreft, hjerte- og karsykdommer og psykisk sykdom»

Normal alder for pubertetsstart foreligger dersom barnets alder er innenfor $-/+ 2$ standardavvik fra gjennomsnittet. Aldre utenfor dette skal vurderes som henholdsvis tidlig eller sen pubertet. Basert på våre funn fra Vekststudien i Bergen 2 anbefaler vi å opprettholde de nåværende grensene nedfelt i pediatriveilederen på hhv. 8–13,5 år for jenter og 9–14,5 år for gutter (16). I dagens vekstkurver er det pubertetsreferanser fra Danmark (1991–93) som er brukt, og disse planlegges å byttes ut med våre nye norske referanser. Her foreligger det ikke store endringer hos guttene, men dagens jenter modnes noe tidligere.

Hva påvirker tidspunkt for pubertetsstart?

Faktorene som påvirker pubertetsstart er mange og sammensatte. Genetikk antas å forklare 50–75 % av variasjonen, mens resten tilskrives omgivelsesfaktorer som ernæring, generell helse, psykososialt stress, perinatale faktorer, kroppssammensetning og miljøfaktorer, som hormonforstyrrende kjemikalier (6). Trenden mot tidligere pubertet er gjerne sett i sammenheng med den parallelle overvektsepidemien blant unge. Tidligere studier om hormon-



Illustrasjon: Sylvia Stolan

forstyrrende kjemikalier som årsak til tidligere pubertetsstart satte innledningsvis søkelys på tiden umiddelbart før pubertet. Nyere studier viser at hendelser i føtal- og nyfødtp periode også er viktige. Effekten av ulike stressfaktorer avhenger av perioden med forekomst og eksponering. For eksempel kan prepubertal underernæring eller overernæring (økt fettmasse) hos jenter føre til henholdsvis forsinket eller tidlig pubertet (17, 18), mens intrauterin veksthemming er assosiert med tidlig pubertet (19). Psykososialt stress rett før eller under puberteten kan på samme måte føre til forsinket menarke (20), mens fremskyndet pubertet er beskrevet hos jenter som opplever slik stress i tidlig postnatal liv eller i spedbarnsalder (21). Hos gutter er det mindre forsk-

ning på området, og man vet derfor lite om hva som påvirker deres tidspunkt for pubertetsstart.

Konsekvenser av tidligere pubertetsstart

Tidlig pubertet har spesielt hos jenter blitt assosiert med uheldige konsekvenser for senere helse. På populasjonsnivå har man sett at tidlig menarke er assosiert med økt dødelighet (22) samt høyere risiko for brystkreft (23), hjerte- og karsykdommer (24) og psykisk sykdom (25). I tillegg har tidlig pubertet vist å være assosiert med hyppigere ungdomsrelatert risikoadferd som varer over lengre tid (26, 27). Hos gutter er det derimot få studier som viser til helsemessige konsekvenser av tidlig pubertet. Det er funnet en beskyttende effekt av

senere pubertet på testikkelkreft (28), men forsinket pubertet har også vært knyttet til mobbing, dårlig selvtilitt og psykososial engstelse (29).

Alder for pubertetsstart er derfor et viktig aspekt for den norske folkehelsen. Vår forskning har til hensikt å se om kroppssammensetning og/eller forekomst av hormonforstyrrende kjemikalier i blodet kan påvirke pubertetsstart og -utvikling med å se på gode objektive mål på sekundær kjønnsutvikling og hormonprofiler og videre utforske genetiske mekanismer.

Mottatt 15.1.2020, første revisjon innsendt 24.2.2020, godkjent 16.4.2020.

NINNIE OEHME

ninnie.oehme@uib.no
er lege i spesialisering ved Barne- og ungdoms-
klinikken, Haukeland universitetssjukehus
og ph.d.-stipendiat ved Universitetet i Bergen.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen
interessekonflikter.

INGVILD SÆRVOLD BRUSERUD

er sykepleier med master i helse- og sosialfag,
ph.d.-stipendiat ved Universitetet i Bergen og
Barne- og ungdomsklinikken, Haukeland universi-
tetssjukehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen
interessekonflikter.

ANDRÉ MADSEN

er molekylærbiolog, ph.d. og postdoktor ved Uni-
versitetet i Bergen.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen
interessekonflikter.

PÉTUR BENEDIKT JÚLÍUSSON

ph.d., avdelingsdirektør ved Avdeling for helse-
registerforskning og -utvikling ved Folkehelseinsti-
tuttet, overlege ved Barne- og ungdomsklinikken,
Haukeland universitetssjukehus og professor ved
Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen
interessekonflikter.

LITTERATUR

- Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH et al. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 2009; 123: e932–9.
- Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH et al. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2020; 174: e195881.
- Juul A, Teilmann G, Scheike T et al. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl* 2006; 29: 247–55, discussion 286–90.
- Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH et al. Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 263–70.
- Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health* 2019; 3: 44–54.
- Parent AS, Franssen D, Fudvoye J et al. Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: Revision of human observations and mechanistic insight from rodents. *Front Neuroendocrinol* 2015; 38: 12–36.
- Brudevoll JE, Liestøl K, Walløe L. Menarcheal age in Oslo during the last 140 years. *Ann Hum Biol* 1979; 6: 407–16.
- Júlíusson PB, Roelants M, Eide GE et al. Vekstkurver for norske barn. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 281–6.
- Carlson L, Flores Poccia V, Sun BZ et al. Early breast development in overweight girls: does estrogen made by adipose tissue play a role? *Int J Obes* 2019; 43: 1978–87.
- Bruserud IS, Roelants M, Oehme NHB et al. Ultrasound assessment of pubertal breast development in girls: intra- and interobserver agreement. *Pediatr Radiol* 2018; 48: 1576–83.
- Oehme NHB, Roelants M, Bruserud IS et al. Ultrasound-based measurements of testicular volume in 6- to 16-year-old boys - intra- and interobserver agreement and comparison with Prader orchidometry. *Pediatr Radiol* 2018; 48: 1771–8.
- Bruserud IS, Roelants M, Oehme NHB et al. References for ultrasound staging of breast maturation, Tanner breast staging, pubic hair and menarche in Norwegian girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 1599–607.
- Oehme NHB, Roelants M, Saervold Bruserud I et al. Reference data for testicular volume measured with ultrasound and pubic hair in Norwegian boys are comparable with Northern European populations. *Acta Paediatr* 2020; 109: 1612–9.
- Madsen A, Oehme NB, Roelants M et al. Testicular ultrasound to stratify hormone references in a cross-sectional Norwegian study of male puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgz094.
- Goede J, Hack WW, Sijstermans K et al. Normative values for testicular volume measured by ultrasonography in a normal population from infancy to adolescence. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 56–64.
- Norsk barnelegeforening. *Pediatrivedere*. 2.4 Normal pubertet. Lest 16.4.2020.
- Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Early and late weight gain and the timing of puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255: 140–5.
- Ong KK, Ahmed ML, Dunger DB. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): the European trend. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255: 8–12.
- Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006; 117: 117–21.
- Tahirović HF. Menarchal age and the stress of war: an example from Bosnia. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 978–80.
- Wierson M, Long PJ, Forehand RL. Toward a new understanding of early menarche: the role of environmental stress in pubertal timing. *Adolescence* 1993; 28: 913–24.
- Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE et al. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 180: 29–40.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1141–51.
- Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4953–60.
- Mendle J, Ryan RM, McKone KMP. Age at Menarche, Depression, and Antisocial Behavior in Adulthood. *Pediatrics* 2018; 141: e20171703.
- Stattin H, Kerr M, Skoog T. Early pubertal timing and girls' problem behavior: integrating two hypotheses. *J Youth Adolesc* 2011; 40: 1271–87.
- Patton GC, McMorris BJ, Toumbourou JW et al. Puberty and the onset of substance use and abuse. *Pediatrics* 2004; 114: e300–6.
- Maule M, Malavassi JL, Richiardi L. Age at puberty and risk of testicular cancer: a meta-analysis. *Int J Androl* 2012; 35: 828–34.
- Golub MS, Collman GW, Foster PM et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics* 2008; 121 (suppl 3): S218–30.

Dovato «ViV Healthcare»

C Antiviralt middel.

ATC-nr.: J05A R25

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

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

Graviditet, amming og fertilitet: **Graviditet:** Graviditetstest for fertile kvinner bør tas før behandling og fertile kvinner bør bruke effektiv prevensjon under behandling. Sikkerhet og effekt mht. Dovato og graviditet er ikke studert. Data indikerer økte tilfeller av nevrofølsomhetsdannelser ved eksponering for dolutegravir ved unnfangelsestidspunkt, sammenlignet med behandling uten dolutegravir. Dolutegravir skal derfor ikke brukes i 1. trimester, med mindre det ikke finnes noe alternativ. Data om bruk i 2. og 3. trimester indikerer ingen økt risiko for misdannelser/negativ påvirkning på foster/nyfødte. Mekanismen som gjør at dolutegravir kan påvirke graviditet er ukjent, og sikkerhet kan ikke bekrefte. Dolutegravir skal kun brukes i 2. og 3. trimester dersom forventet fordel oppveier mulig risiko for fosteret. Dolutegravir krysser placenta hos dyr. Lamivudin kan hemme cellulær DNA-replikasjon (klinisk relevant ukjent). Nukleosid- og nukleotidanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad. Mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn eksponert in utero og/eller postnalt for nukleosidanaloger, er rapportert. Viktigste rapporterte bivirkninger er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytopeni) og metabolske forstyrrelser (hypertoni, kramper, unormal atferd); ukjent om slike neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente. Disse funnene bør vurderes for alle barn som eksponeres for nukleosid- og nukleotidanaloger in utero, og som presenterer alvorlige funn av ukjent etiologi, særlig neurologiske. Funnene er ikke til hinder for å følge nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling til gravide for å forhindre vertikal HIV-overføring. **Amming:** Ukjent om dolutegravir utskilles i morsmelk. Utskilles i melk hos dyr, hos rotter i høyere konsentrasjon enn i blod. Lamivudin utskilles i morsmelk. Serumkonsentrasjon av lamivudin er veldig lav hos diende spedbarn av mødre behandlet mot HIV og avtar progressivt til ikke målbare nivåer når diende spedbarn blir 24 uker gamle. Ingen data angående sikkerhet ved bruk av lamivudin hos spedbarn <3 måneder. For å unngå HIV-overføring anbefales det at HIV-infiserte mødre ikke under noen omstendigheter ammer sine barn. **Fertilitet:** Ingen humane data. Dyrestudier indikerer ingen effekt på fertilitet. **Bivirkninger:** **Svært vanlige (≥1/10):** Gastrointestinale: Diaré, kvalme. Neurologiske: Hodepine. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Abdominalsmerte/abdominalt ubehag, flatulens, oppkast. Generelle: Fatigue. Hud: Alopesi, kløe, utslett. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskellidelser (inkl. myalgi). Neurologiske: Somnolens, svimmelhet. Psykiske: Angst, depresjon, insomni, unormale drømmer. **Undersøkelser:** Økt ALAT og/eller økt ASAT, økt CK. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Blod/lymf: Anemi, nøytopeni, trombocytopeni. Immunsystemet: Immunrekonstitusjonssyndrom¹, overfølsomhet¹. Lever/galle: Hepatitt. Psykiske: Selvmordsforsøk², selvmordstanker². **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Gastrointestinale: Pankreatitt. Hud: Angioødem. Lever/galle: Akutt leversvikt. Muskel-skjelettsystemet: Rabdomyolyse. **Undersøkelser:** Økt amylase. **Svært sjeldne (<1/10 000):** Blod/lymf: Erytroplasi. Neurologiske: Parestesi, perifer nevropati. **Stoffskifte/ernæring:** Laktacidose.

¹Se Forsiktighetsregler. ²Spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiske lidelser i anamnesen.

Utvalte bivirkninger: Vær spesielt oppmerksom på følgende bivirkninger/parametre og se under Forsiktighetsregler hvordan disse skal håndteres: Endringer i laboratorieverdier, koinfeksjon med hepatitt B eller C, metabolske parametre, osteonekrose og immunt reaktiveringssyndrom. **Overdosering/Forgiftning:** **Symptomer:** Ingen spesifikke utover kjente bivirkninger. Behandling: Ingen spesifikk. Støttende behandling basert på klinisk tilstand og nødvendig oppfølging bør gis, inkl. monitorering av vitale tegn og EKG (QT-intervall). Lamivudin er dialyserbar, og kontinuerlig hemodialyse kan forsøkes, men behandlingen er ikke undersøkt. Dolutegravir er sterkt bundet til plasmaproteiner og dermed antas dialyse lite effektivt til å fjerne betydelige mengder. Se Gifinformasjonens anbefalinger for dolutegravir J05A X12 og lamivudin J05A F05 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** **Virkningsmekanisme:** Dolutegravir hemmer HIV-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral DNA-integrasjon, som er vesentlig for HIV-replikasjonssyklusen. Lamivudin er en potent og selektiv hemmer av HIV-1 og HIV-2. Metaboliseres intracellulært til lamivudin-TP som hemmer HIV revers transkriptase og gir kjedeterminering av viralt DNA. **Absorpsjon:** Raskt. Median T_{max} er 2½ og 1 time for hhv. dolutegravir og lamivudin. Biotilgjengelighet av peroral lamivudin hos voksne er 80-85%. **Proteinbinding:** Dolutegravir: >99%. Fri fraksjon av dolutegravir i plasma øker ved lavt serumalbuminnivå (<35 g/liter), som sees ved moderat nedsatt leverfunksjon. Lamivudin: 36%. **Fordeling:** Ved 17-20 liter og 1,3 liter/kg for hhv. dolutegravir og lamivudin. **Halveringstid:** Terminal $t_{1/2}$ dolutegravir ~14 timer. Tilsynelatende clearance er ca. 1 liter/time. $T_{1/2}$ lamivudin 18-19 timer. **Metabolisme:** Dolutegravir: Primært gjennom glukuronidering via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent. **Utskillelse:** Dolutegravir: 53% uforandret via feces. 32% via urin, resten via feces. Lamivudin: Hovedsakelig renal utskillelse av uforandret form. **Pakninger og priser:** 30 stk.¹ (boks) kr 10885,90. **Refusjon: ¹H-resept: J05A R25 1 Lamivudin og dolutegravir. Refusjonsberettiget bruk:** Der det er utarbeidet nasjonale handlingsprogrammer/nasjonale faglige retningslinjer og/eller anbefalinger fra RHF/LIS spesialistgruppe skal rekvirering gjøres i tråd med disse. **Vilkår:** (216) Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist. **Sist endret:** 19.05.2020. **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 01.04.2020

Bivirkninger må rapporteres. Kontakt GSK på telefon 22 70 20 00. Les preparatomtalen før forskrivning av Dovato.

TIME TO RETHINK THE WAY WE TREAT HIV?

A NEW TREATMENT FOR YOUR PATIENTS LIVING WITH HIV



DURABLE EFFICACY^{1,2}



HIGH BARRIER TO RESISTANCE^{1,2}



TDF, TAF AND ABC FREE^{1,2}

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

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

**Dovato er tilgjengelig i gjeldende anbud.
Se LIS avtaledokument i perioden
01.12.2019 – 30.11.2021⁴**

References: 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. DOVATO (dolutegravir/lamivudine) Summary of Product Characteristics. July 2019, section 2. 4. 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 05.08.2020).

Trademarks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.
©2020 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.

Kvetiapinmisbruk – myte eller realitet?

Kvetiapin blir i økende grad brukt som beroligende og søvngivende middel, særlig innen behandling av ruslidelser. Enkelte har advart mot slik praksis. En gjennomgang av forskningslitteraturen gir imidlertid liten støtte til advarslene.

Avhengighetsfare begrenser bruken av sedativer og hypnotika, særlig til sårbare pasienter. Antihistaminer, antidepressiver og antipsykotiske midler forskrives derfor ofte i stedet, men bivirkninger begrenser nytteverdien. Annengenerasjons antipsykotika har vesentlig mindre parkinsonistiske bivirkninger og har fått en økende bruk. Dette gjelder særlig kvetiapin. En rekke artikler i Tidsskriftet advarer mot denne økningen (1, 2). Midlene er godkjent for behandling av stemningslidelser og psykoser, men doseringene indikerer bruk mot insomni og andre søvnvansker (2). Vi har en ønsket nedgang i forskrivningen av antipsykotika, særlig til eldre, men forskrivningen av kvetiapin øker (3). Det er kommet rapporter som gir mistanke om at økningen kan skyldes at pasienter krever eller ønsker slik forskrivning (4).

Kvetiapin i rusbehandling

Pasienter med ruslidelser har en høy forekomst av uro, angst, depresjon og ikke minst søvnvansker. Komorbide lidelser som angstlidelser og depresjoner er hyppige, både på grunn av genetiske forhold og på grunn av ulike belastninger. Benzodiazepiner og z-hypnotika forsterker imidlertid ruseffektene og kan gi tenning og økt rusbrukstendens. Dessuten øker komplikasjonsfaren, inklusive faren for overdosedødsfall. Mange pasienter vegrer seg mot å bruke midler uten misbrukspotensiale, blant annet på grunn av bivirkninger. Nyere antipsykotiske midler aksepteres generelt bedre av pasientene, og de senere årene er det særlig kvetiapin som er blitt forskrevet.

Misbruksfare?

Rapporter fra flere land viser at bruken av kvetiapin øker, og at en betydelig del av forskrivningen skjer utenfor godkjent indikasjon («off label») (5–8). Spørsmålet er hva dette er uttrykk for, og hvordan det bør vurderes. Termer som *abuse* og *misuse* brukes i stor grad i denne litteraturen. En rapport bruker betegnelsen *recreational abuse*

(5). Evoy og medarbeidere bruker termen *abuse related events* (7). Termene defineres imidlertid ikke med diagnostiske kriterier for ruslidelse, men bygger enten på bruk utenfor godkjent indikasjon eller på ulike kriterier for innleggelse på grunn av forgiftninger og andre kriser. Rustilstander og avvenningsproblemer beskrives lite eller ikke. Enkeltstående rapporter beskriver knusing av tabletter til sniffing eller injeksjon, og noen kasuistikker beskriver dosestigning og seponeringsvansker hvor det

«Sentralt står derfor spørsmålet om atypiske antipsykotiske midler er ettertraktet for sine euforiserende virkninger»

er vanskelig å avgjøre om dette skyldes problemutvikling eller utilstrekkelig effekt. Evidensen for misbruksfare ved kvetiapin er samlet sett nokså svak sett i lys av at dypt avhengige rusmiddelbrukere har tendens til å prøve bruk av mange typer midler. Seponeringsvansker er dessuten vanlig ved bruk av alle typer psykofarmaka som antidepressiver og antipsykotika.

Sentralt står derfor spørsmålet om atypiske antipsykotiske midler er ettertraktet for sine euforiserende virkninger. Klinisk beskrives dette sjelden eller ikke, og den farmakologiske profilen til kvetiapin gjør det lite sannsynlig. Rapportene diskuterer mulige mekanismer med referanse til virningsmekanismene og metabolismeringen av kvetiapin. Dette bærer preg av teoretiseringer som ikke er bekreftet i dyre- eller menneskestudier. Vi står derfor overfor antakelser som i realiteten synes å være begrunnet i bekymring for økt bruk. Artiklene skiller utilstrekkelig mellom bruk utenfor godkjent indikasjon og misbruk. Dersom bruken og eventuell doseøkning er begrunnet i en reduksjon av vansker og plager, er dette ikke i seg selv misbruk.

Økt mortalitet ved kvetiapinbruk?

Flere studier viser til økt mortalitet ved bruk av atypiske antipsykotika, spesielt kvetiapin. Sentralt står en stor finsk registerstudie av mortalitet under langtidsbehandling av schizofrene med elleve års oppfølgingstid. Denne fant en litt høyere mortalitet assosiert med kvetiapin enn med andre atypiske antipsykotiske midler (9). Økningen i mortalitet skyldtes økt risiko for suicid ved kvetiapinbruk, mens hjerte-kar-relatert mortalitet var nest lavest i gruppen. Det er usikkert om forekomst av suicid kan knyttes til medikamentbehandlingen, og studien kan etter vår vurdering ikke brukes som bevis på økt mortalitetsfare spesifikt knyttet til kvetiapin. Artikkelen budskap er da også et annet, nemlig en anbefaling om bruk av klopazipin som et mindre besværlig middel enn de andre aktuelle. I en ny studie fra Finland (10) med overlappende studiepopulasjon og 20 års oppfølging endrer plasseringen av kvetiapin blant de ulike antipsykotikaene seg, både når det gjelder total mortalitet og kardiokardiovaskulær mortalitet. I denne studien var det ingen forskjell i risiko for selvmord mellom kvetiapinbrukere og pasienter som ikke sto på medikamentell behandling.

Mer bivirkninger?

De vanlige bivirkningene ved bruk av atypiske antipsykotiske midler er vektøkning, økt nivå av triglyserider og eventuelt økt prevalens av diabetes, hormonelle forstyrrelser og kardiakale komplikasjoner med påvirkning på hjerterytme og blodtrykk. Bivirkningene er først og fremst knyttet til bruk av høye doser slik det er vanlig i antipsykotisk behandling. Ved bruk til behandling utenfor godkjent indikasjon brukes vanligvis lave doser (25–100 mg/dag) i noen dager til uker. Evidensen for vansker ved slik bruk er mindre. Cates og medarbeidere fant en gjennomsnittlig vektøkning på 4,2 pund (1,9 kg) hos psykiatriske pasienter som fikk i gjennomsnitt 109,3 mg kvetiapin for søvnvansker i tillegg til annen antipsykotisk behandling (11). En lignende studie viste en vektøkning på 11 pund (ca. 5 kg) etter ett års bruk av inntil 100 mg kvetiapin per dag (12). Dette kan tyde på at kvetiapin gir en viss tendens til vektøkning, noe man for øvrig også finner ved bruk av andre antipsykotiske midler. En omfattende studie som sammenlikner bruksvanskene ved ulike atypiske antipsykotika, basert på en forgiftningsdatabase i USA, peker i liten grad mot

spesifikke farer (5). Det var noe større tendens til redusert våkenhet og noe mindre tendens til dystoni ved kvetiapinintoksikasjon sammenliknet med andre antipsykotiske midler. Men det som dominerer, er likhetene. Alvorligheten av intoksikasjonene var heller ikke større ved kvetiapin. 73,4 % av intoksikasjonene ble bedømt som medisinsk lite farlige og 24,6 % som moderat farlige. Farlige tilstander forelå i 2 % av tilfellene med kvetiapinintoksikasjon. Dette var noe under gjennomsnittet for alle de antipsykotiske medikamentene.

Hvor nyttig er kvetiapin mot søvnvansker?

Kvetiapin er ikke en sovemedisin, fastslår Debernard og medarbeidere (2). Ved førstevalgsbehandling av primær insomni er dette utvilsomt riktig. En større gjennomgang av nytteverdien av kvetiapin ved insomni konkluderer med at bruken ikke er berettiget sett i lys av bivirkningene (13). Dette gjelder alle atypiske antipsykotika (14). Noen studier peker riktignok mot ønsket effekt ved enkelte typer søvnvansker, men studiene er metodologisk svake. De studiene som omfatter placebokontrollert effekt på søvn, gir liten støtte til kvetiapinbruk ved insomni, men antyder en effekt hos dem som i tillegg lider av tvangslidelser og generalisert angst (15).

Nevrobiologien bak søvn og søvnmekanismer er komplisert, og psykiske lidelser påvirker søvnen på forskjellige måter. Effekten av medikamenter, f.eks. kvetiapin, kan variere fra pasient til pasient. Nytteverdien ved primær insomni kan være reell ved sammensatte tilstander. Kvetiapin har f.eks. en egen indikasjon som tilleggsmedikasjon ved depresjonstilstander (16). En omfattende gjennomgang av nytte og vansker ved bruk av alle de registrerte atypiske antipsykotikaene viste at nytten varierte noe mellom de ulike preparatene (17). Kvetiapin ble funnet noe mer nyttig enn de andre ved generali-

sert angst, men ikke ved andre tilstander. Vår vurdering er at kvetiapin kan forsøkes ved søvnvansker eller urotilstander når benzodiazepiner og z-hypnotika ikke ønskes brukt.

Norske erfaringer

Data fra Reseptregisteret viser at 5 183 personer i Norge fikk forskrevet kvetiapin i 2005. I 2018 var antallet 63 125 personer (18). Ettårsprevalensen var med det steget til 1,2 %. Tallene inkluderer også behandling av psykoselidelser og affektive forstyrrelser, men stigningen er likevel betydelig. Det er imidlertid ikke kommet meldinger om bruksvansker fra avdelingene for rus- og avhengighetsbehandling. Medisinskfaglig rådgiver ved Seksjon rusakutt/mottak og avgiftning ved Oslo universitetssykehus har på forespørsel sett gjennom avdelingens kliniske erfaringer, og vurderer at seksjonen ikke har opplevd økt forskrivning eller etterpørsel av kvetiapin. Man har unntaksvis møtt pasienter som har fått forskrevet, eller tross ordinær forskrivning, brukt «supraterapeutiske» doser, men man har ikke opplysninger om at noen har ervervet kvetiapin fra andre (P. Krajci, personlig meddelelse).

Lederne for enhetene som gir legemiddelassistert rehabilitering (LAR), samles til erfaringsdrøftinger to ganger i året. Ved siste samling (2.-3.12.2019) var det bare én av tjue enheter som rapporterte ønske om dosestigning. Alle de øvrige rapporterte utelukkende om problemløs, men ofte moderat nyttig bruk. LASSO (legemiddelassistert skadereuserende substitusjonsbehandling i Oslo), som gir et lavterskeltilbud til rusavhengige i Oslo sentrum, kjenner ikke til pasienter som etterspør midlet. Dette tyder på liten etterspørsel i rusmiljøene i Oslo sentrum.

Overdosemortaliteten i Norge er relativt betydelig. 95 % av obduksjonene ved slike dødsfall skjer ved Avdeling for rettsmedi-

sinske fag ved Oslo universitetssykehus. Årsstatistikkene derfra gir god informasjon om funnene (19). Antallet dødsfall hvor det ble påvist antipsykotika, økte betydelig fra 2009 til 2015, men ikke etter dette. I 2018 ble det utført vel 2 000 undersøkelser, og det ble påvist rusmidler eller legemidler i noe over 1 500 av disse. Olanzapin ble funnet i 3 % og kvetiapin i 4 % av undersøkelsene (H.M. Edvardsen, Seksjon for rettspatologi og klinisk rettsmedisin, Oslo universitetssykehus, personlig meddelelse). I en større nordisk studie fra 2012 ble ikke kvetiapin bedømt som hovedintoksikant i noe tilfelle blant 194 overdosedødsfall i Norge. Stoffet ble påvist hos syv personer (3,6 %), men det var ikke kjent om det skyldtes forskrevet behandling (20).

Konklusjon og anbefalinger

Vi mener at det ikke er noe som tyder på at økt bruk av kvetiapin skyldes økt misbruk eller avhengighet av medikamentet i Norge. Medikamentet kan imidlertid, som andre atypiske antipsykotika, gi alvorlige intoksikasjoner, og det har metabolske bivirkninger som tilsier at bruken bør begrenses til nødvendig og nyttig behandling. Kvetiapin er godkjent for behandling av schizofreni og bipolare lidelser, men bruken utenfor godkjent indikasjon har økt, blant annet innen rusbehandling og ved søvnvansker og urotilstander når bruk av benzodiazepiner og z-hypnotika bør unngås eller begrenses. Kvetiapin brukes også som støttebehandling ved nedtrapping eller avvenning fra benzodiazepinavhengighet. Slik behandling bør foregå over kortere tidsrom og med lavere doseringer, og bruken bør vurderes etter klinisk nytte og sees i lys av at også lavere doseringer kan gi vektøkning og triglyseridstigning.

Mottatt 21.1.2020, første revisjon innsendt 4.3.2020, godkjent 19.5.2020.

HELGE WAAL

helge.waal@medisin.uio.no

er professor emeritus ved Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) ved Universitetet i Oslo og medisinskfaglig rådgiver ved Nasjonal kompetansetjeneste for tverrfaglig spesialisert behandling av ruslidelser (TSB) ved Oslo universitetssykehus.

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

JØRN HENRIK VOLD

er ph.d.-stipendiat ved Institutt for global helse og samfunnsmedisin ved Universitetet i Bergen. Han er tilknyttet forskningsgruppen Bergen Addiction Research (BAR) ved Avdeling for rusmedisin ved Haukeland universitetssykehus.

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

SVETLANA ONDRASOVA SKURTVEIT

er seniorrådgiver ved Avdeling for psykiske lidelser ved Folkehelseinstituttet og professor ved Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) ved Universitetet i Oslo.

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

LITTERATUR

- 1 Gjerden P, Bramness JG, Slørdal L. Kvetiapin brukes for mye. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0535.
- 2 Debernard KAB, Frost J, Roland PH. Kvetiapin er ikke en sovemedisin. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0205.
- 3 Tveito M, Handal M, Engedal K et al. Forskrivning av antipsykotika til hjemmeboende eldre 2006–18. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0233.
- 4 Aa E, Helland A, Spigset O. Kvetiapin kan ha misbrukspotensial. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 1619–20.
- 5 Klein L, Bangh S, Cole JB. Intentional recreational abuse of quetiapine compared to other second-generation antipsychotics. West J Emerg Med 2017; 18: 243–50.
- 6 Chiappini S, Schifano F. Is there a potential of misuse for quetiapine? Literature reviews and analyses of the European Medicines Agency/European Agency Adverse Drug Reactions' Database. J Clin Psychopharmacol 2018; 38: 72–9.
- 7 Evoy KE, Teng C, Encarnacion VG et al. Comparison of abuse and misuse reports to the fda adverse event reporting system with other second-generation antipsychotics. Subst Abuse 2019; 13: 1178221819844205.
- 8 Osborne V, Davies M, Layton D et al. Utilisation of extended release quetiapine (Seroquel XL™): Results from an observational cohort study in England. Eur Psychiatry 2016; 33: 61–7.
- 9 Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet 2009; 374: 620–7.
- 10 Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). World Psychiatry 2020; 19: 61–8.
- 11 Cates ME, Jackson CW, Feldman JM et al. Metabolic consequences of using low-dose quetiapine for insomnia in psychiatric patients. Community Ment Health J 2009; 45: 251–4.
- 12 Williams SG, Alinejad NA, Williams JA et al. Statistically significant increase in weight caused by low-dose quetiapine. Pharmacotherapy 2010; 30: 1011–5.
- 13 Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. Am J Health Syst Pharm 2014; 71: 394–402.
- 14 Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C et al. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. Sleep Med 2016; 22: 13–7.
- 15 Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. Pharmacol Rev 2018; 70: 197–245.
- 16 Zhornitsky S, Potvin S, Motesafi H et al. Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials. Int Clin Psychopharmacol 2011; 26: 183–92.
- 17 Maglione M, Maher AR, Hu J et al. Off-Label use of atypical antipsychotics: An update. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2011.
- 18 Reseptregisteret. Lest 19.5.2020.
- 19 Havig SM, Middelkoop G. Obduksjonsstatistikk. Funn i blodprøver fra obduksjoner utført i 2018. Oslo: Oslo universitetssykehus, 2019. Lest 19.5.2020.
- 20 Simonsen KW, Edvardsen HM, Thelander G et al. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2012. Forensic Sci Int 2015; 248: 172–80.

ANNONSER

SYK – SKADET – UFØR

Vi har spesialisert oss innen trygderett og personskadeerstatning.

Vi kan tilby Deres pasienter inntil 1 time gratis rådgivning innenfor de nevnte saksområder.

A Advokatfirmaet
Andersen
M.N.A.
Skippergata 33
0154 OSLO

Telefon: + 47 22 41 95 55
Telefaks: + 47 22 42 01 63

Email: anders.andersen@ajuss.no
Webadresse: www.ajuss.no

**ADVOKATFIRMAET
KVANDE & CO**

Advokat og lege Georg Kvande
Advokat Anette Lilleengen Kvande

**HELSERETT
ERSTATNINGSRETT
ALMINNELIG PRAKSIS**

*Bistand til helsepersonell og
pasienter i sivile og
strafferettslige spørsmål*

Bygdøy Allé 21, 0262 Oslo
tlf. 24 11 94 00

www.advokatkvande.no



[FACEBOOK.COM/
TIDSSKRIFTET](https://www.facebook.com/tidsskriftet)

Vi publiserer daglige oppdateringer med nye artikler.

Lik oss på Facebook, og du vil bli gjort oppmerksom på aktuelle saker.

 Tidsskriftet

NYTT OM LEGEMIDLER

Bruk av uregistrerte humane legemidler i Norge

I følge Reseptregisteret ble det i 2019 utlevert 1544 ulike produkter uten markedsførings-tillatelse (MT) til enkeltpasienter og 1476 ulike produkter uten MT til bruk i sykehus eller praksis (1). Dette inkluderer legemidler som er utlevert etter søknad om godkjenningssfritak og legemidler utlevert ved mangel.

Mest brukte uregistrerte legemidler utlevert i 2019:

Enkeltpasienter: melatonin (DDD 14 668 128), doksazosin (DDD 2 231 600), tyreoida-kjertel (DDD 1 861 221).

Institusjoner og legers praksis: deksametason (DDD 266 771), melatonin (DDD 241 883), tiamin (DDD 155 218).

Godkjenningssfritak

Dersom en pasient har behov for et legemiddel som ikke har MT i Norge, kan legen sende søknad om godkjenningssfritak via e-resept. Legen må begrunne kort på hver søknad hvorfor det er nødvendig å bruke et uregistrert legemiddel.

De fleste søknadene kan ekspederes (notifiseres) av apoteket uten vurdering av Legemiddelverket. Som hovedregel gjelder dette legemidler med MT i EØS, USA og andre samarbeidsland (2). Unntak fra hovedregelen er ført opp i negativlisten (3). De siste årene er unntakene blitt stadig færre og Legemiddelverket har nylig foreslått at også de særlige reglene for biologiske legemidler tas bort (4).

Søknad via e-resept er raskest og sikrest. Ta gjerne kontakt med Legemiddelverket om du trenger hjelp med søknaden. Sjekk kommentaren fra Legemiddelverket om du får avslag på en søknad.

Til sykehusavdeling og praksis

Søknad om godkjenningssfritak for legemidler til bruk i avdeling og praksis (inkludert sykehjem) må skrives på papirskjema. E-resept er bygget rundt enkeltpasienter og kan ikke håndtere slike søknader.

For bruk ved sykehus har Legemiddelverket etablert en forenklet løsning for legemidler som kan notifiseres (5). I stedet for å signere for hvert legemiddel, får avdelings-overlegen en samlet oversikt over bruken av uregistrerte legemidler i løpet av året og signerer denne. Sykehusapotek melder at de har spart personellressurser på ordningen.

Leger må forskrive godkjent melatonin fra 1. september

Melatonin har lenge vært det mest brukte uregistrerte legemidlet i Norge. I 2019 ble det solgt 15 millioner definerte døgndoser (DDD) gjennom ordningen med godkjenningssfritak.

Melatonin Orifarm (3 mg tablett) kom på det norske markedet sommeren 2019. Likevel er salget av uregistrerte tabletter og kapsler med 3 mg melatonin fortsatt betydelig. For å sikre rask overgang til det markedsførte produktet, har Legemiddelverket satt uregistrerte produkter med melatonin 3 mg (kapsel og tablett) på negativlisten fra 1. september. Dette innebærer at apoteket ikke kan ekspedere disse legemidlene før Legemiddelverket har vurdert søknad om godkjenningssfritak.

Søknader om godkjenningssfritak for melatonin 3 mg blir bare godkjent når:

- legen bekrefter at pasienten har forsøkt Melatonin Orifarm 3 mg og at det er medisinske grunner til at det godkjente legemidlet ikke kan brukes, eller
- legen bekrefter at pasienten har en tilstand som gjør at markedsført produkt i ikke kan brukes

Referanser:

1. Rapport fra Reseptregisteret, ikke publisert. 2. Legemiddelforskriften § 2-5 3. <https://legemiddelverket.no/godkjenningssfritak/negativlisten> 4. <https://legemiddelverket.no/nyheter/horing-forslag-til-endringer-av-legemiddelforskriften> 5. <https://legemiddelverket.no/godkjenningssfritak/godkjenningssfritak-for-legemidler-til-mennesker#forenklet-rutine-for-godkjenningssfritak-ved-sykehus->



Leuprorelin - feilhåndtering kan føre til manglende effekt

Leuprorelin brukes til å behandle prostatakreft, brystkreft og tilstander som påvirker det kvinnelige forplantningssystemet (endometriose, symptomatisk myomatøs uterus, livmorfibrose) og tidlig pubertet.

Det er rapportert om tilfeller av feilhåndtering av legemidler som inneholder leuprorelin og frigjøres gradvis (depot). Etter en gjennomgang av europeiske legemiddelmyndigheter ble det konkludert at risikoen for feilhåndtering øker når klargjøringsprosessen (rekonstituering) og administrasjonsprosessen består av flere trinn.

Det vil innføres tiltak for å minimere risikoen for feilhåndtering, inkludert oppdateringer i preparatomtalen og pakningsvedlegget.

Nye anbefalinger:

- Depotlegemidler som inneholder leuprorelin skal kun klargjøres og administreres av helsepersonell som er kjent med prosedyrene.
- Følg nøye instruksjonene for rekonstituering og administrering.
- Overvåk pasienter for manglende effekt og bivirkninger ved feilhåndtering av legemidlet eller ved mistanke om dette.

Meld mistanke om bivirkninger på melde.no.

Leger med kortere vakter gjorde flest feil



Illustrasjon: Science photo library / NTB Scanpix

De av legene på intensivavdelinger som hadde kortere vakter, gjorde flere alvorlige feil enn dem som gikk i lange vakter.

Mange mener at lange vakter for sykehusleger innebærer høy risiko for å gjøre alvorli-

ge feil. Denne hypotesen ble testet ut i en klyngerandomisert studie der deltakerne var leger i spesialisering i barnesykdommer ved seks sykehus (1). De hadde enten kortere vakter, definert som inntil 16 timer, eller lange vakter, definert som 24 timer eller mer.

Legene med kortere vakter gjorde flere feil enn dem med lange vakter, henholdsvis

97,1 mot 79,0 feil per 1 000 pasientdager, noe som gir en relativ risiko for feil på 1,52 (95 % KI 1,37–1,72). Antall pasienter per lege var i snitt høyest for dem med kortere vakter. Ved justering for antall pasienter per lege var kortere vakter ikke assosiert med flere feil. Resultatene varierte dessuten mye mellom sykehusene.

– Dette er en metodisk sett godt gjennomført studie, men med noe sprikende resultater, sier Karin Isaksson Rø, som er spesialist i arbeidsmedisin og leder av LEFO – Legeforskningsinstituttet.

– Samlet sett tyder resultatene på at det er arbeidsmengde, dvs. antall pasienter per lege og tidsenhet, som har betydning for antall feil som gjøres, sier hun.

– Dette funnet er i tråd med studier som viser at opplevd arbeidspress kan være en vel så viktig risikofaktor for slitenhet og stressrelaterte tilstander blant leger som lang arbeidstid. I tillegg var legenes ukearbeidstid i denne studien over 62 timer per uke, uansett type vakter, og så lange arbeids- uker kan gjøre det vanskelig å få til en god jobb-hjem-balanse og å sikre egne behov og egen helse. Dette kan ha betydning for antall feil totalt sett.

– Mulige sammenhenger mellom legers arbeidskår og kvalitet i pasientbehandlingen er de siste årene satt på dagsordenen internasjonalt. Arbeidstid, både vaktlengde av enkeltvakter og total arbeidstid, er et av flere arbeidsforhold som er studert. Vi trenger mer kunnskap om de komplekse forhold som påvirker god pasientbehandling, legers arbeidsforhold og sammenhengene mellom disse, sier Rø.

SOFIE PAUS TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Landrigan CP, Rahman SA, Sullivan JP et al. Effect on patient safety of a resident physician schedule without 24-hour shifts. *N Engl J Med* 2020; 382: 2514–23.

Nyoppdaget mekanisme for luktpersepsjon



Illustrasjonsfoto: Science Photo Library / NTB Scanpix

Å kjenne duften av kaffe – med hundrevis av ulike lukt molekyler – kan bero på lukt molekylenes gjensidige virkning på sansecellene.

Vanlig oppfatning er at flyktige, organiske molekyler som vi kan lukte, stimulerer et utvalg av nesten tusen ulike sansenevner i taket av nesehulen. Hvert sansenevner har reseptorer for bare én type lukt molekyl. Man har derfor antatt at ulike lukter oppstår ved stimulering av ulike utvalg av nevrone. Dette har vært grundig undersøkt ved å stimulere med én type lukt molekyl av gangen, men problemet er å forstå hvordan vi oppfatter en *blanding* av lukt molekyl.

Denne problemstillingen er nå forsket på hos mus med bruk av en ny mikroskopimetode (1). Metoden registrerer aktiviteten parallelt i tusenvis av luktnevrone når

luktstoffer tilføres nesehulen. Gjennom mikroskopet filmes graden av aktivering av hver enkelt sansecelle.

Studien ga ikke de resultatene man kunne forvente. Det var ikke slik at virkningen på én sansecelle som stimuleres av flere luktstoffer samtidig, var en enkel summasjon av hvert enkelt luktstoffs effekt. Derimot fantes både agonistisk og antagonistisk responsmodulering – til og med at et molekyl som ikke aktiverte en spesiell sansecelle, kunne påvirke effekten av et annet molekyl på den samme cellen.

– At et luktstoff kan hemme persepsjonen av et annet luktstoff, har man kjent til tidligere, men at dette kan forekomme allerede i sansecellene, er svært overraskende, sier Torkel Hafting, som er førsteamanuensis ved Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo. Uten den nyoppdagete modulatoriske aktiviteten i sansecellene har det vært et problem å forklare hvordan pattedyr kan

skille mellom så utrolig mange komplekse dufter – ikke minst at vi kan gjenkjenne enkelte duftstoffer for eksempel i en god vin.

Hva er så mekanismen bak? Har disse luktreseptorene allosteriske bindingssteder, slik at en luktstoff som normalt responderer på lukt A og ikke B, vil få en annen respons på A+B-miksen fordi B binder seg et annet sted på reseptoren enn A og dermed påvirker responsen til A? I andre sansesystemer skjer denne agonist-antagonist-moduleringen ikke direkte på sansecellene, men senere, mellom nervecellene som bringer informasjonen mot hjernebarken, sier Hafting.

HAAKON B. BENESTAD UNIVERSITETET I OSLO

LITTERATUR

- 1 Xu L, Li W, Voleti V et al. Widespread receptor-driven modulation in peripheral olfactory coding. *Science* 2020; 368: eaaz5390.

Bør pasienter med langvarig isjias opereres?

Kirurgisk behandling av prolaps i korsryggen med isjias ga bedre resultater enn konservativ behandling, selv ved symptomdebut 4–12 måneder tidligere.

Prolaps i korsryggen kan gi lammelser og invalidiserende smerte. De fleste pasientene blir imidlertid bra av seg selv i løpet av 3–4 måneder. Studier på kirurgisk behandling av prolaps omhandler ofte akutt isjias. Derfor er det usikkert hva som er den beste behandlingen for pasienter med langvarige symptomer.

I en studie som nylig er publisert i *New England Journal of Medicine* ble 130 pasienter med prolaps randomisert til henholdsvis kirurgisk eller konservativ behandling (1). Symptomene hadde vart fra 4 til 12 måneder, og diagnosen var bekreftet med MR hos alle pasientene. På en smerteskala fra 0 til 10 var beinsmertene 6 måneder senere redusert fra 7,7 til 2,8 hos gruppen som ble operert, og fra 8,0 til 5,2 hos gruppen som fikk konservativ behandling, dvs. en forskjell på 2,4 (95 % KI 1,4–3,4).

– Denne studien viser at kirurgi er et godt behandlingsalternativ 4–12 måneder etter symptomstart, og at dette kan være et fornuftig tidsvindu for elektiv prolapskirurgi, sier Tore Solberg, som er overlege ved Nevrokirurgisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge og faglig leder for Nasjonalt kvalitetsregister for ryggkirurgi. Solberg har hentet ut tilsvarende data for flere enn 4 000 pasienter fra det norske kvalitetsregisteret for ryggkirurgi.

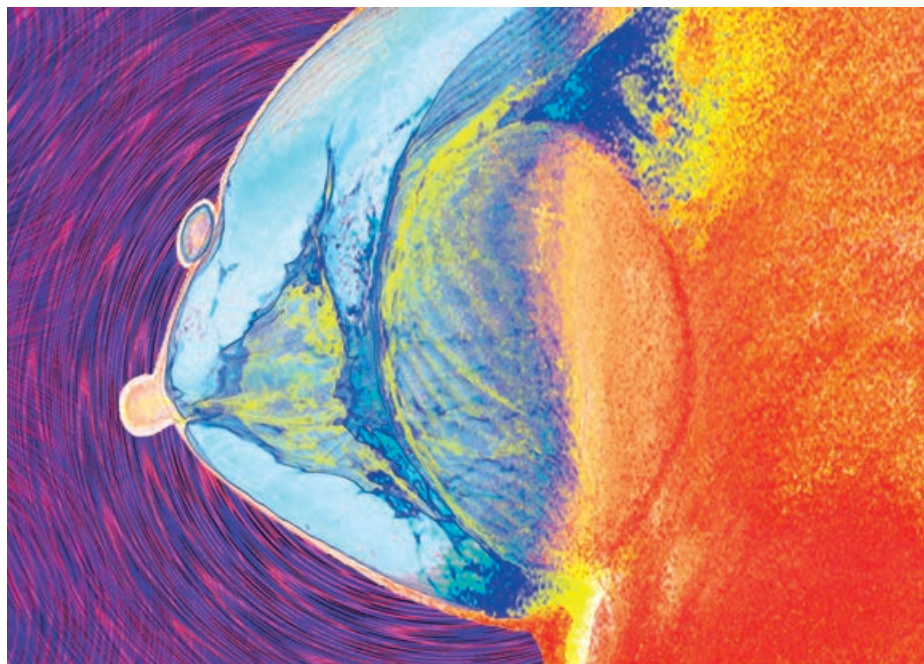
– Det er interessant at våre pasienter ett år etter operasjonen rapporterer like stor bedring av ben- og ryggsmertor og samme fysiske funksjonsnivå som i den kanadiske studien, sier Solberg. Sammenlignbare tall for konservativt behandlede pasienter i Norge foreligger ikke.

TORBJØRN ØYGARD SKODVIN TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Bailey CS, Rasoulinejad P, Taylor D et al. Surgery versus conservative care for persistent sciatica lasting 4 to 12 months. *N Engl J Med* 2020; 382: 1093–102.

Fibrosen rundt implantater kan hemmes



Illustrasjonsfoto: Science Photo Library / NTB Scanpix

Aldrende bindevevsceller, såkalte senescentceller, kan fjernes medikamentelt og slik redusere fibrøs innkapsling av implantater.

Medisinske, syntetiske implantater, bl.a. brystimplantater, kan indusere inflammasjon og en vedvarende fremmedlegemespons, slik at det dannes en fibrøs kapsel rundt implantatet. Denne kapseldannelsen kan svekke implantatets funksjon og være skadelig.

I en ny studie ble den fibrotiske reaksjonen studert ved å analysere sammensetningen av implantatkapslene rundt 12 fjernede brystimplantater (1). Av alle cellypene i en inflammasjonsreaksjon spilte interleukin 17-produserende CD4-hjelpelymfocytter, såkalte T_H17-celler, og aldrende bindevevsceller, såkalte senescentceller, en hovedrolle.

Videre studier i mus viste at anorganiske implantater fremkalte liknende produksjon av interleukin 17 (IL-17). Utskillelsen av interleukin 6 (som fremmer inflammasjon) fra senescentcellene var et tilstrekkelig signal for T-lymfocytene til å produsere IL-17.

IL-17-defekte mus hadde både redusert fibrosespons på implantatene og færre aldrende fibroblaster i implantatkapselen.

– Dette er en fascinerende studie, sier Michael Daws, som er professor ved Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo.

– Det forskes mye på senescentceller, hovedsakelig fordi man tror at det å fjerne dem kan forlenge livet. Men noen av disse cellene dannes ved vevsskade og bidrar til vevsreparasjon. Det er nok dette som skjer tidlig i responsen i denne studien, sier han.

– Interleukin 17 bidrar også til vevsreparasjon. Vanligvis ville disse cellene fjernes når vevet er ferdig reparert, men når implantatet fremdeles er der, vil nok lesjonen oppfattes som ikke reparert. Det oppstår da en mer kronisk situasjon med virksomme T_H17-celler og senescentceller, sier Daws.

– Ettersom interleukin 17 induserer senescentceller, mens interleukin 6 produsert av disse cellene induserer T_H17-celler, får vi en positiv tilbakekopling, en ond sirkel. Det blir derfor viktig å finne ut hvordan denne sirkelen kan stanses. Det gjenstår å se om legemidler mot senescentceller, som allerede er i klinisk bruk mot visse kreftformer, kan anvendes til å drepe senescentceller og redusere dannelsen av interleukin 17 og utvikling av implantatfibrose, sier Daws.

HAAKON B. BENESTAD UNIVERSITETET I OSLO

LITTERATUR

- 1 Chung L, Maestas DR, Lebid A et al. Interleukin 17 and senescent cells regulate the foreign body response to synthetic material implants in mice and humans. *Sci Transl Med* 2020; 12: eaax3799.

NAVNEET KAUR VIRDEE

Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

EMILIE K. RINGDAL

Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

HEIDI THORNHILL

Kvinneklubben
Haukeland Universitetssjukehus

TORVID KISERUD

Kvinneklubben
Haukeland Universitetssjukehus

Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

JONE TROVIK

jone.trovik@helse-bergen.no
Kvinneklubben
Haukeland Universitetssjukehus

Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

Gynekologiske fistler etter kirurgi eller strålebehandling

BAKGRUNN

Gynekologiske fistler forårsaker urin- og/eller fekalinkontinens. Haukeland universitetssjukehus har fortløpende registrert behandlingskarakteristika for gynekologiske fistler, fra 2012 med funksjon som nasjonal behandlingstjeneste for gynekologiske fistler. Denne studien beskriver karakteristika og behandlingsutfall for gynekologiske fistler forårsaket av kirurgi og/eller strålebehandling.

MATERIALE OG METODE

Vi har utført en retrospektiv kohortstudie av kvinner som ble behandlet ved Kvinneklubben, Haukeland universitetssjukehus 1995–2019 for gynekologiske fistler forårsaket av kirurgi eller strålebehandling.

RESULTATER

Kirurgi eller strålebehandling var årsak til gynekologiske fistler hos 182 av 411 kvinner. 163 av disse samtykket til studien, 124/163 (76 %) med fistel etter kirurgi og 39/163

(24 %) etter strålebehandling. Fistler etter kirurgi var hovedsakelig urogenitale (91/124; 73 %) og oftest forårsaket av hysterektomi (n = 71) eller urininkontinensprosedyre (n = 11). Fistler etter strålebehandling var hovedsakelig enterogenitale (34/39; 87 %), med rektumcancer (n = 22) og cervixcancer (n = 11) som hyppigste kreftformer. Hovedprosedyren var vaginal fistelplastikk, som ble utført hos 100/124 (81 %) kvinner med fistel etter kirurgi og 7/39 (18 %) med fistel etter stråling. Kateterdrenasje eller stomi alene ga tilheling hos 14/163 (9 %) av alle pasientene. Totalt 117/124 (94 %) av kvinnene med fistel etter kirurgi oppnådde tilheling, mot 10/39 (26 %) av kvinnene med fistel etter strålebehandling. 28/39 (72 %) av disse fikk permanent uro-/enterostomi.

FORTOLKNING

Gynekologiske fistler forårsaket av kirurgi har god tilhelingsrate, mens fistler etter strålebehandling oftere forblir permanente.

HOVEDFUNN

I perioden 1995–2019 økte det totale antallet pasienter og andelen pasienter henvist fra andre helse-regioner for behandling av gynekologiske fistler ved Haukeland universitetssjukehus.

Gynekologisk fistel etter kirurgi affiserte oftest urinveier, og hysterektomi eller stressinkontinensoperasjon var vanligste årsak.

Gynekologisk fistel etter strålebehandling forekom oftest etter behandling for rektum- eller cervixcancer og affiserte oftest tarm.

De kirurgiske fistlene kunne oftest opereres med vaginal fistelplastikk og hadde svært god prognose (94 % tilheling), mens fistel etter strålebehandling tilhelte sjeldnere (26 %) og forble ofte med permanent uro- eller enterostomi (72 %).

Gynekologiske fistler med kommunikasjon mellom genitalia (livmor, skjede eller perineum) og urinveier (urogenitale fistler) eller med tarm (enterogenitale fistler), forårsaker lekkasje av urin eller avføring/luft og gir betydelig redusert livskvalitet (1). Globalt er det fistler som fødselskomplikasjon (obstetriske fistler) som dominerer. Dette forekommer etter opp til 124/100 000 fødsler i utviklingsland (2) og 16/100 000 i land med god fødselsomsorg (3). I industrialiserte land har gynekologiske fistler en årlig insidens på 6/10 000 (4), hovedsakelig som komplikasjon ved bekkenkirurgi eller strålebehandling (5).

Gynekologiske fistler er gjerne beskrevet i organspesifikke kohortstudier, f.eks. urogenitale fistler behandlet ved urologisk avdeling (6) eller enterogenitale fistler ved gastrokirurgisk avdeling (7). I studier fra gynekologiske avdelinger er det beskrevet obstetriske fistler (3), mens få publikasjoner omhandler gynekologisk behandling av fistler av andre årsaker.

Ved Kvinneklubben på Haukeland universitetssjukehus har behandling av gynekologiske fistler blitt systematisk registrert og fulgt opp siden 1995 (8), og i 2012 ble avdelin-

gen oppnevnt som nasjonal behandlingstjeneste for gynekologiske fistler. Senteret har tidligere rapportert om fistler behandlet i perioden 1995–2005, dvs. før formell nasjonal funksjon (8).

Kirurgi i bukhule og bekken har endret seg betydelig de siste tiårene, med økende andel laparoskopi (inkludert robotkirurgi) som erstatning for laparotomi (9, 10) samt bruk av nett og slynger ved urininkontinens og genitalprolaps (11, 12), noe som kan påvirke risikoen og mønsteret for fistelutvikling. Strålebehandling er fortsatt en aktuell behandlingsform, særlig ved anorektal og cervikal kreft (13).

I Norge har mer enn 1 600 kvinner (0,6 % av den kvinnelige befolkningen) vært innlagt på sykehus tre eller flere ganger med fisteldiagnose i henhold til Norsk pasientregister (NPR) (4). Data fra dette registeret reflekterer antall kvinner som mottar kirurgisk behandling for gynekologisk fistel, men kan ikke si noe om årsak eller behandlingsutfall.

Med denne studien ønsket vi å beskrive kliniske karakteristika ved og behandlingsresultater for gynekologiske fistler forårsaket av kirurgi eller strålebehandling ved gjennomgang av en 25-årskohort fra en avdeling som siden 2012 har vært et nasjonalt behandlingssenter.

Materiale og metode

Denne studien inkluderte en sykehuskohort av kvinner som ble behandlet ved Kvinneklubben, Haukeland universitetssjukehus 1995–2019 for gynekologisk fistel forårsaket av strålebehandling og/eller kirurgi. Data er ekstrahert fra pasientjournaler, og fra 2014 fra Register for gynekologiske fistler (Datatilsynsgodkjenning 14/00215–2/CGN). Alle kvinner har gitt bredt, skriftlig samtykke til deltagelse i registeret. Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK 2015/326). Komiteen ga unntak for innhenting av samtykke fra kvinner som allerede var døde før studiestart. Deler av materialet (1995–2005) har vært omtalt tidligere (8) og er tatt med for å belyse utvikling over lang tid.

Fistler ble kategorisert som urogenitale (fra urinleder, blære eller urinrør til uterus eller vagina) eller enterogenitale (fra tarm til uterus, vagina eller perineum). Fistler som affiserte både urinveier og tarmgebet, ble kategorisert separat. Hvis kvinnen hadde mottatt strålebehandling, ble fistelen klassifisert som

strålebettinget, uavhengig av eventuell forutgående eller ledsagende kirurgi.

Nivået på en fistel ble definert som avstanden fra hymenalnivå til fistelens åpning i uterus, vagina eller perineum, og størrelsen ble angitt som fistelens største tverrdiameter.

Diagnostiske og kirurgiske prosedyrer

Gynekologisk undersøkelse under generell anestesi ble supplert med cystoskopi for urogenitale fistler og direkte sondering eller oppløsning med metylenblått eller gel per rektum ved enterogenital fistel. Billeddiagnostikk (urografi/magnettomografi med kontrastforsterkning) ble brukt som tilleggsundersøkelser ved usikre funn eller mistenkt affeksjon av urinleder eller tarmsegment over rektum.

Kateter med drenering basert på hevertprinsippet (urogenitale fistler) eller temporær enterostomi (enterogenitale fistler) ble brukt som primærbehandling dersom skaden ble påvist tidligere enn 21 dager etter antatt oppstått skade.

Vaginal fistelplastikk er avdelingens standardbehandling. Det gjøres en eksisjon av fistelen fra vaginalsiden med lagvis lukking av blære-/tarmvegg, vesikovaginal-/rektovaginalspatiet og vaginalmukosa/perinealhud. Fistler fra ureter eller høyere tarmsegment enn rektum ble oftest operert via abdominal tilgang i samarbeid med urolog eller gastrokirurg.

Ved urogenital fistel fikk kvinnen kateterdrenering frem til postoperativ kontroll etter 14 dager, mens enterogenital fistel ble kontrollert 2–3 måneder etter primærbehandling. Ved fistel etter strålebehandling ble alltid enterostomi anlagt før eventuell fistelkirurgi, og denne ble reversert dersom etterkontroll bekreftet tilheling (14). Kvinnene ble fulgt med etterkontroller til fistelen var bekreftet lukket eller man ikke anså å ha ytterligere fistelrettet behandling å tilby.

Statistisk analyse

Alle individuelle data ble anonymisert før registrering. Statistiske analyser ble utført med programmet SPSS versjon 21 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Kontinuerlige data var ikke normalfordelte, og er presentert som median. Spredning er angitt som interkvartilbredde (IKB) og sammenlignet ved ikke-parametriske test (Mann-Whitneys U-test). Kategoriske variabler ble sammenlignet ved Pearsons khikvadrattest eller Fishers eksakte test dersom antatt < 5 i enkeltceller. Statistisk signifikans ble angitt som tosidig p-verdi < 0,05.

Resultater

Av totalt 411 kvinner diagnostisert med gynekologisk fistel i tidsrommet 1995–2019 hadde 182 kvinner en fistel forårsaket av strålebehandling eller kirurgi. 163/182 (90 %) av disse samtykket til deltagelse i studien (figur 1). Totalt hadde 80/163 kvinner (49 %) vært behandlet for kreft. I alt 94 kvinner hadde urogenital fistel, 62 enterogenital fistel, mens 7 hadde fistel som omfattet både urinveier og tarm.

Utvikling over tid

Antall kvinner behandlet ved avdelingen økte hver femårsperiode i løpet av de undersøkte 25 årene (tabell 1). Andelen som ble henvist fra andre helseregioner enn Helse Vest, økte signifikant, fra 1/12 (8 %) av pasientene i tidsrommet 1995–99 til 89/154 (58 %) i tiden 2015–19. Denne andelen var størst for kvinner med fistler forårsaket av kirurgi. Totalt 35/46 (76 %) av pasientene var henvist fra andre regioner den siste femårsperioden.

Fistler etter kirurgi

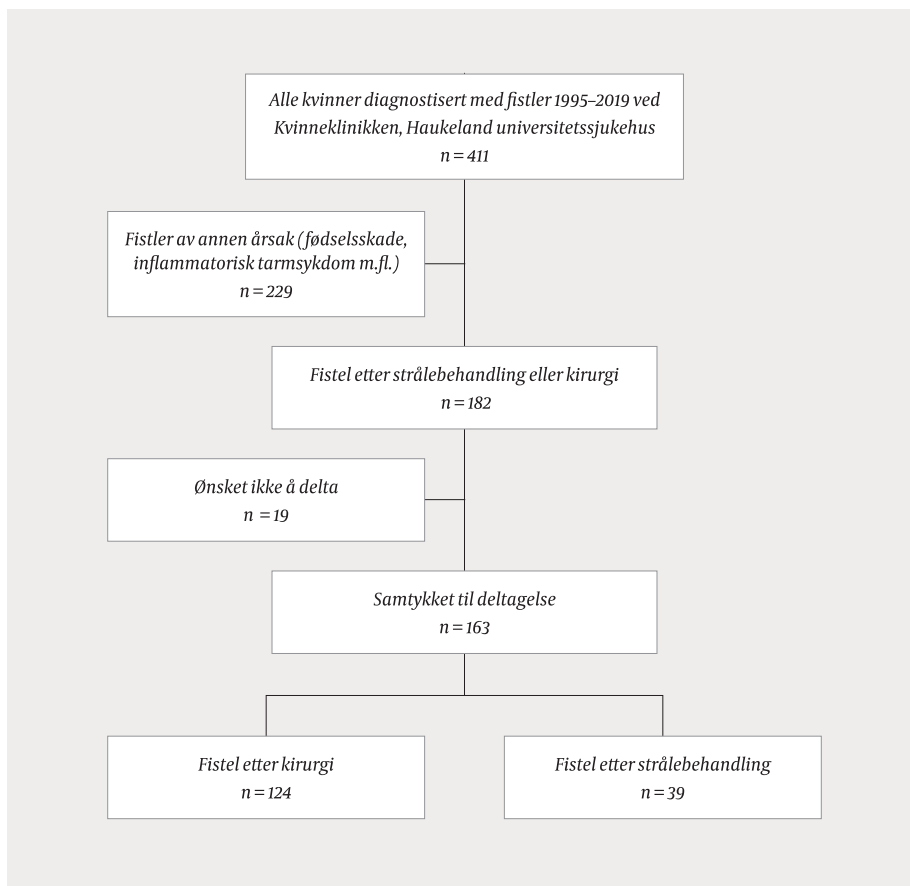
Kirurgi var årsak til fistel hos 124/163 kvinner (76 %) (tabell 2). Fistel etter kirurgi var urogenitale hos 91/124 (73 %) og forårsaket av hysterektomi hos 71/124 (57 %) (hvorav 6 vaginalt og 12 laparoskopisk), eller etter urininkontinens-inngrep med tensjonsfri vaginaltape (TVT) hos 11/124 (9 %). Hos 24/33 (72 %) av kvinner med enterogenital fistel var tarminngrep årsaken. Av kvinnene med fistel etter kirurgi var 41/124 (33 %) operert på grunn av kreftsykdom, hvorav 20 grunnet kolorektalkreft. Kvinner med fistel etter kirurgi var signifikant yngre enn kvinner med fistel etter strålebehandling, og det gikk signifikant kortere tid fra skaden til symptomer enn ved fistel etter strålebehandling (tabell 2).

Fistler etter strålebehandling

Av 39 kvinner med fistel etter strålebehandling hadde 29 kvinner også gjennomgått kreftkirurgi. Fistler etter strålebehandling var enterogenitale hos 34/39 (87 %). Rektumcancer (22/39; 56 %) og cervixcancer (11/39; 28 %) var de hyppigste kreftformene. I alt 5/39 (13 %) kvinner hadde fistler som omfattet både tarm og urinveier. Fistel etter strålebehandling hadde signifikant større median diameter og var lokalisert signifikant lavere i vagina enn fistel etter kirurgi (tabell 2).

Resultat av fistelbehandling

Vaginal fistelplastikk ble utført hos 107/163 (66 %) av kvinnene. Det ga tilheling hos 96/100



Figur 1 Gynekologiske fistler forårsaket av kirurgi og/eller strålebehandling behandlet ved Kvinneklinikken, Haukeland universitetssjukehus 1995–2019.

(96 %) av pasientene med fistel etter kirurgi, mot 4/7 (57 %) av dem med fistel etter strålebehandling. Abdominal fistelprosedyre ble utført hos 16/163 (9 %) av alle pasientene, hos åtte i form av reimplantasjon av ureter ved ureterovaginal fistel. Kateterdrenasje eller temporær stomi uten ytterligere fistelbehandling ga tilheling hos totalt 14/163 (9 %), ti av dem med fistel etter kirurgi. Median oppfølgingstid for fistel etter kirurgi var åtte uker, mot 39 uker for fistel etter strålebehandling. Tabell 3 viser forskjell i type behandling og resultat mellom de to pasientgruppene. Det var betydelig høyere tilhelingsrate ved fistel etter kirurgi, 117/124 (94 %), mot 10/39 (26 %) ved fistel etter strålebehandling.

Diskusjon

I denne sykehuskohorten ble det funnet store forskjeller i karakteristika og prognose for gynekologiske fistler forårsaket av kirurgi versus strålebehandling. Fistel etter strålebehand-

ling gav senere symptomer, var større i diameter, oftere enterogenitale og tilhelt sjeldnere (26 %). Fistler etter kirurgi, derimot, hadde svært god tilhelingsrate (94 %).

Ved Haukeland universitetssjukehus, der et nasjonalt behandlingssenter ble etablert i 2012, har det vært en stadig økning både i totalt antall pasienter med gynekologiske fistler og andel pasienter henvist fra andre helseregioner. I en gjennomgang av Norsk pasientregister 2008–14 ble det funnet at en signifikant større andel av fistelinngrep, 31 %, ble utført i Helse Vest sammenlignet med landet for øvrig (4). I siste femårsperiode (2015–19) var hele 76 % av kvinner med fistel etter kirurgi henvist fra andre helseregioner (Helse Vest omfatter 21 % av Norges befolkning). Dette tyder på at senterets tilbud er blitt ytterligere kjent og nå benyttes for hele den aktuelle pasientgruppen.

I vårt materiale var hysterektomi årsak til 57 % av fistlene etter kirurgi og var den dominerende årsaken til urogenital fistel. Dette samsvarer med en britisk kohort fra en urologisk avdeling, der hysterektomi hadde forår-

Tabell 1 Kvinner diagnostisert med gynekologisk fistel (n = 411) i tidsrommet 1995–2019 ved Kvinneklivnikken, Haukeland universitetssjukehus (fra 2012: Nasjonal behandlingstjeneste for gynekologiske fistler). Andel kvinner per femårsperiode som tilhørte Helse Vest er sammenlignet med kvinner henvist fra andre regioner.

Helseregion, n (%)	1995–99	2000–04	2005–09	2010–14	2015–19	P-verdi ¹
Helse Vest	11 (92)	46 (90)	68 (75)	70 (68)	65 (42)	< 0,001
Andre regioner	1 (8)	5 (10)	23 (25)	33 (32)	89 (58)	

¹ Khikvadrattest

Tabell 2 Kliniske karakteristika for 163 kvinner med gynekologisk fistel etter kirurgi eller strålebehandling behandlet ved Kvinneklivnikken, Haukeland universitetssjukehus i perioden 1995–2019. Alle verdier er median (interkvartilbredde).

Variabel	Fistel etter kirurgi n = 124	Fistel etter strålebehandling n = 39	P-verdi ¹
Alder ved diagnose (år)	52,5 (17)	60,0 (23)	0,017
Tid fra skade til symptom (uker)	1 (4)	39 (206)	< 0,001
Tid fra symptom til diagnose (uker)	17 (57)	14 (21)	0,470
Fistelnivå (mm over hymenalnivå)	85 (30)	60 (40)	0,002
Største fisteldiameter (mm)	3 (3)	10 (16)	< 0,001

¹ Mann-Whitneys test

Tabell 3 Gynekologisk fistel etter kirurgi eller strålebehandling (n = 163) behandlet i perioden 1995–2019 ved Kvinneklivnikken, Haukeland universitetssjukehus. Behandlingsvalg og resultater er sammenlignet. Median oppfølgingstid (interkvartilbredde) for fistel var 8 (18) uker etter kirurgi og 39 (102) uker etter strålebehandling. Alle verdier er antall (prosent).

	Fistel etter kirurgi n = 124	Fistel etter strålebehandling n = 39	P-verdi
Behandlingskategori			< 0,001 ¹
Vaginal fistelplastikk	100 (80)	7 (18)	
Abdominal fistelkirurgi	12 (10)	4 (10)	
Kateter/pyelostomi/enterostomi ²	12 (10)	23 (59)	
Annen ³ /ingen behandling	0 (0)	5 (13)	
Resultat etter behandling			< 0,001 ⁴
Tilhelt fistel	117 (94)	10 (26)	
Persisterende fistel	7 (6)	29 (74)	
Permanent pyelostomi/enterostomi	9 (7)	28 (72)	< 0,001 ⁴

¹ Fishers eksakte test

² Uten annen spesifikk fistelrettet kirurgi

³ Inkluderer ev. hyperbar behandling

⁴ Khikvadrattest

saket 159/238 (67 %) av urogenitale fistler (6). Sykehusregisterdata fra Storbritannia angir risikoen for urinveisskade ved hysterektomi til 1/788 (1,3 %), og høyere ved radikal kreftkirurgi (15). At hele 41/124 (33 %) av våre fistler etter kirurgi oppsto som ledd i kreftbehandling, støtter disse funnene.

Det er beskrevet økende forekomst av urinveisskader ved overgang til laparoskopisk teknikk ved hysterektomi (10). I Norge er nå laparoskopi hovedmetode for hysterektomi ved godartede tilstander (9) og øker i bruk ved kreftbehandling. Vårt materiale med 6 vaginale og 12 laparoskopiske inngrep av totalt 71

hysterektomier er for lite til å konkludere på risiko for de ulike tilgangene.

Tensjonsfri vaginaltape er den vanligste operasjonen ved stressinkontinens (11). Totalt 9 % av fistler etter kirurgi i vårt materiale var forårsaket av tensjonsfri vaginaltape. I Norge ble det utført 9 826 prosedyrer med tensjonsfri vaginaltape i tidsrommet 2004–08 (16), 31 443 ekstrapolert til og med 2019. Det tilsvarer at 3,5 per 10 000 kvinner operert med tensjonsfri vaginaltape er blitt behandlet for fistel ved vårt senter i den perioden.

Tid fra skade til symptomdebut var signifikant kortere ved fistel etter kirurgi, median 1 uke mot 39 uker i gruppen med fistel etter strålebehandling. Dette avspeiler nok at en kirurgisk prosedyre oftere gir umiddelbar fistel, mens strålebehandling inducerer vevsendringer over tid. Hos begge grupper var det imidlertid relativt lang tid fra symptom til diagnostikk, henholdsvis 17 og 14 uker. Dette understreker at helsepersonell bør være mer oppmerksom på faren for fistelutvikling som mulig årsak ved nyoppstått urin- eller avføringslekkasje etter kirurgisk inngrep eller strålebehandling i bekkenregionen. 9 % av kvinnene i vår kohort tilhelt ved kun midlertidig avlastning med kateter eller enterostomi. Dette støtter tidligere studier (17), som viser at det er nyttig å legge inn kateter med god heverdrenasje så snart som fistel er mistenkt. Da vil pasienten kunne unngå fistelinngrep.

Tilhelingsraten på 94 % (117/124) ved fistel etter kirurgi er meget god og lik tilhelingsraten for obstetriske fistler i Norge (93 %) (5). Vaginalplastikk har lenge vært senterets hovedmetode, og en tilhelingsrate på 97 % er god, også sammenlignet med data fra Storbritannia, der man fant 86 % tilheling ved transvesikal fistelplastikk ved en urologisk avdeling (6).

Fistel etter strålebehandling tilhelt hos kun 26 % i vårt materiale, og 72 % av disse forble med permanent uro- eller enterostomi. En britisk studie av urogenitale fistler etter strålebehandling oppnådde 53 % tilheling (6), og i en amerikansk studie av tarmkomplikasjoner etter strålebehandling trengte 63 % av dem med enterogenitale fistler permanent stomi (18). Kvinner med fistel etter strålebehandling har ofte andre besværlige symptomer på stråleskade enn urin-/avføringslekkasje som følge av en eventuell fistel, som blæresmerter, dysuri og diaré (13). Det forsøkes gjerne hyperbar oksygenering som behandling av disse. Det var få pasienter i vår kohort som fikk slik behandling, og vi kan ikke vurdere i hvilken grad denne medvirker til fisteltilheling.

En studiedeltagelse på 90 % av pasientkohorten er høy og må kunne antas å være representativ for vår behandlingskohort. Selv om pasientene ble fortløpende registrert ved senteret, er opplysninger om spesifikke kliniske detaljer og behandlingsutfall supplert i ettertid. Studien har derfor de generelle begrensningene som ligger i en retrospektiv kohortstudie.

Hovedmålet for studien var å påvise utfallet av behandlingen. Det kan ansees som en svakhet, i likhet med flere andre studier (19), at vi mangler pasientrapporterte data om livskva-

litet. For tiden gjennomgår vi derfor hva som kan være relevante kvalitetsmål å inkludere i tjenestens register for å ivareta dette aspektet ved fremtidig pasientbehandling.

Konklusjon

Ut fra våre tall kan vi konkludere med at Nasjonal behandlingstjeneste for gynekologiske fistler i økende grad blir benyttet av pasienter fra alle helseregioner, at behandlingen av gynekologiske fistler forårsaket av kirurgi er vel-

lykket og langt bedre enn for fistler forårsaket av stråling. Fistler etter strålebehandling vil i hovedsak forbli permanente. Systematisk gjennomgang av resultater fra en nasjonal behandlingstjeneste er viktig for å gjøre tilbudet kjent og sikre likeverdig behandlingstilbud.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 18.12.2019, første revisjon innsendt 18.4.2020, godkjent 26.5.2020.

NAVNEET KAUR VIRDEE

er lege i spesialisering del 1 i Helse Førde.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EMILIE K. RINGDAL

er lege i spesialisering del 1 ved Haukeland universitetssjukehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HEIDI THORNHILL

er spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TORVID KISERUD

er spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer og professor emeritus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JONE TROVIK

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

LITTERATUR

- Wilson SM, Sikkema KJ, Watt MH et al. Psychological symptoms among obstetric fistula patients compared to gynecology outpatients in Tanzania. *Int J Behav Med* 2015; 22: 605–13.
- Vangeenderhuysen C, Prual A, Ould el Joud D. Obstetric fistulae: incidence estimates for sub-Saharan Africa. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73: 65–6.
- Trovik J, Thornhill HF, Kiserud T. Incidence of obstetric fistula in Norway: a population-based prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 405–10.
- Børseth KF, Acharya G, Kiserud T et al. Incidence of gynecological fistula and its surgical treatment: A national registry-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98: 1120–6.
- Brown HW, Wang L, Bunker CH et al. Lower reproductive tract fistula repairs in inpatient US women, 1979–2006. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2012; 23: 403–10.
- Hilton P. Urogenital fistula in the UK: a personal case series managed over 25 years. *BJU Int* 2012; 110: 102–10.
- Ozuner G, Hull TL, Cartmill J et al. Long-term analysis of the use of transanal rectal advancement flaps for complicated anorectal/vaginal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 10–4.
- Egeland P, Gjøen JE, Trovik J et al. Gynekologiske fistler til urinveier og tarm. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 417–20.
- Goderstad JM, Lieng M, Busund B. Kirurgisk behandling av benigne gynekologiske lidelser. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009; 129: 1460–3.
- Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: CD003677.
- Holdø B, Verelst M, Svenningsen R et al. Long-term clinical outcomes with the retropubic tension-free vaginal tape (TVT) procedure compared to Burch colposuspension for correcting stress urinary incontinence (SUI). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2017; 28: 1739–46.
- Cohen AM, Kahn MA, Brown S. Comments to: surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Tech Coloproctol* 2016; 20: 327–30.
- Viswanathan AN, Lee LJ, Eswara JR et al. Complications of pelvic radiation in patients treated for gynecologic malignancies. *Cancer* 2014; 120: 3870–83.
- Trovik J, Kiserud T, Reimers C et al. Gynekologiske fistler. I: *Veileder i gynekologi* 2015. Oslo: Den norske legeforening, 2015. Lest 26.5.2020.
- Hilton P, Cromwell DA. The risk of vesicovaginal and urethrovaginal fistula after hysterectomy performed in the English National Health Service—a retrospective cohort study examining patterns of care between 2000 and 2008. *BJOG* 2012; 119: 1447–54.
- Dyrkorn OA, Kulseng-Hanssen S, Sandvik L. TVT compared with TVT-O and TOT: results from the Norwegian National Incontinence Registry. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2010; 21: 1321–6.
- Margolin DJ, Gonzalez RP. Retrospective analysis of traumatic bladder injury: does suprapubic catheterization alter outcome of healing? *Am Surg* 2004; 70: 1057–60.
- Turina M, Mulhall AM, Mahid SS et al. Frequency and surgical management of chronic complications related to pelvic radiation. *Arch Surg* 2008; 143: 46–52, discussion 52.
- Göttgens KW, Smeets RR, Stassen LP et al. The disappointing quality of published studies on operative techniques for rectovaginal fistulas: a blueprint for a prospective multi-institutional study. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 888–98.

YUSUF MIRZA

Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

ERIK E. PRESTGAARD

Sykehuset i Vestfold, Tønsberg

RANDI SELMER

Folkehelseinstituttet

KNUT LIESTØL

Institutt for informatikk
Universitetet i Oslo

IRENE GRUNDVOLD

Hjertemedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Avdeling for hjertesykdommer
Akershus universitetssykehus

JAN E. ERIKSEN

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

SVERRE E. KJELDSSEN

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Hjertemedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

KNUT GJESDAL

knut.gjesdal@medisin.uio.no
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Hjertemedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Tiårsprediksjon av hjerte- og karsykdom hos friske norske menn basert på NORRISK-2

BAKGRUNN

Norske retningslinjer for primærforebygging av hjerte- og karsykdom anbefaler bruk av risikoskårmodellen NORRISK-2, med noen tillegg. Vi ønsket å undersøke om NORRISK-2 kunne predikere hjerte- og karsykdom hos friske norske menn som deltok i kohortstudien Oslo Ischemia Study.

MATERIALE

NORRISK-2-skår ble beregnet for 2 014 menn i aldersgruppen 40–60 år som i 1972–75 ble inkludert i Oslo Ischemia Study. Cox-regresjonsanalyser ble benyttet for å kalkulere hasardratio for død og hjerte- og karsykdom innen ti år etter førstegangsundersøkelsen.

RESULTATER

Ingen gikk tapt fra oppfølgingen. Av de 2 014 mennene døde 125 i første tiår etter inklusjon, hvorav 61 av kardiovaskulær sykdom. De som døde, var eldre enn de overlevende, med større andel dagligrykere, og de hadde høyere systolisk blodtrykk og hvilepuls, økt total kolesterol og lavere fysisk yteevne. Majoriteten av de som døde av akutt hjerteinfarkt og hjerneslag innen ti år, ble i NORRISK-2 klassifisert i høyrisikogruppen.

FORTOLKNING

NORRISK-2 identifiserte høyrisikopersonene godt i denne kohorten av friske, middelaldrende norske menn. Det støtter bruk av de norske retningslinjene i beslutningen om eventuell primærforebygging av hjerte- og karsykdom.

HOVEDFUNN

NORRISK-2, et enkelt skåringsystem for tiårsrisiko for hjerte- og karsykdom, identifiserte de fleste som utviklet hjerte- og karsykdom innen ti år blant 2 014 friske menn i alderen 40–60 år som ble undersøkt i 1970-årene.

Utover faktorene i NORRISK-2 (alder, kjønn, dagligrøyking, s-kolesterol, systolisk blodtrykk) var fysisk yteevne under median en robust risikofaktor for sykdom.

den norske befolkningen har 21 % etablert hjerte- og karsykdom eller økt risiko for å få det (1), og i dag bruker omtrent 1,1 millioner nordmenn legemidler for å forebygge slik sykdom (1). Vi har en rekke forebyggende muligheter, så utfordringen er å finne dem som best trenger tiltak. Ved siden av upåvirkelige risikofaktorer som arv, alder og kjønn, er de viktigste risikofaktorene hypertensjon, røyking, forhøyet kolesterolverdi og lite fysisk aktivitet. Det er utviklet gode algoritmer for å identifisere høyrisikoindivider, senest av Rossello og medarbeidere (2). Best kjent i Norge er NORRISK, som i 2017 ble revidert til NORRISK-2. Modellen er basert på flere norske kohortstudier og registerdata, og anslår risikoen for dødelig og ikke-dødelig koronarsykdom og hjerneslag i løpet av de neste ti år (3).

Oslo Ischemia Study (OIS) er en kohortstudie av 2 014 middelaldrende menn som var friske ved inklusjonen i 1972–75, og som er fulgt opp i 35 år. Hovedhensikten var å undersøke forekomsten av uoppdaget koronarsykdom hos antatt friske menn, og dernest å relatere funn ved basisundersøkelsen til utvikling av kardiovaskulær sykdom senere (4). Et bredt panel av kliniske opplysninger, blodprøver, røntgenbilder og funksjonsmålinger ble gjort ved inklusjonen. Til tross for at deltakerne ble bedømt som friske, døde mange i løpet av de første ti observasjonsårene.

Vi ønsket å validere NORRISK-2 i en uavhengig norsk kohortstudie ved å undersøke hvor mange av de tidlig syke eller døde i Oslo Ischemia Study som etter dagens retningslinjer ville ha blitt anbefalt primærprofylaktisk behand-

ling mot hjerte- og karsykdom. I tillegg ville vi undersøke om risikovurderingen kunne forbedres ved å inkludere et mål for fysisk yteevne, noe som ikke inngår i NORRISK-2-modellen.

Materiale og metode**Oslo Ischemia Study**

Bedriftslegene ved fem store arbeidsplasser i Oslo henviste antatt friske menn (40–59 år) til studien, og 2 014 (86 % av de forespurte) deltok. Den første undersøkelsen fant sted i årene 1972–75 og omfattet sykehistorie, klinisk undersøkelse og blodprøver. Også hjerte- og lungefunksjon ble testet, og fysisk yteevne ble kartlagt med ergometersykling med 50 watt økt belastning hvert sjette minutt inntil nær utmattelse. Morbiditets- og mortalitetsdata er komplette til og med 31.12.2007, fra henholdsvis siste oppfølging (5) og Statistisk sentralbyrå. Kombinert hjerte- og karmorbiditet og -mortalitet er primært endepunkt. Kardiovaskulær død er definert som død av hjerteinfarkt, akutt hjertedød, hjerneslag, lungeembolisme eller aortasykdom. Koronarsykdom er definert som angina pectoris eller ikke-fatalt hjerteinfarkt.

NORRISK-2

Modellpopulasjonen for NORRISK er 66 712 menn og kvinner i alderen 40–79 år fra undersøkelsen Cohort of Norway (CONOR) i 1994–99, og valideringspopulasjonen 39 289 deltakere i CONOR i 2000–03, begge uten selvrapportert hjerte- og karsykdom eller sykehusopphold med slik diagnose (6). Endepunkter kom fra prosjektet Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) (7). For perioden 1994–2009 ble alle sykehusinnleggelses, dødsårsaker og dødsdatoer innhentet. Første hendelse var endepunkt: Innleggelse for akutt hjerteinfarkt eller hjerneslag samt død av koronarsykdom eller hjerneslag. Død av andre årsaker ble behandlet som konkurrerende risiko. I modellpopulasjonen ble det 6 117 endepunkter innen ti år (3); i valideringspopulasjonen 2 732. NORRISK-2 gir samlet risiko for sykdom og død innen ti år (3). Man legger inn alder, kjønn, s-total kolesterol, systolisk blodtrykk og dagligrøyking i diagrammet, og fargekodene følger grensene for høy risiko ut fra våre nasjonale retningslinjer (figur 1) (8). I modellen inngår også familiehistorikk på hjerte- og karsykdom, pågående hyperten-

sjonsbehandling og s-HDL-kolesterol (3); se risikokalkulator hos Helsedirektoratet (9).

Vi har beregnet samlet tiårsrisiko for dødelige og ikke-dødelige hjerteinfarkt og hjerneslag, og inndelt mennene i seks risikogrupper (< 2 %, 2–< 4 %, 4–< 6 %, 6–< 8 %, 8–< 10 % og 10 % og høyere) ut fra NORRISK-2-skår, og tatt med Helsedirektoratets tilleggsfaktorer i vurderingen av om intervensjon ville ha blitt anbefalt i dag.

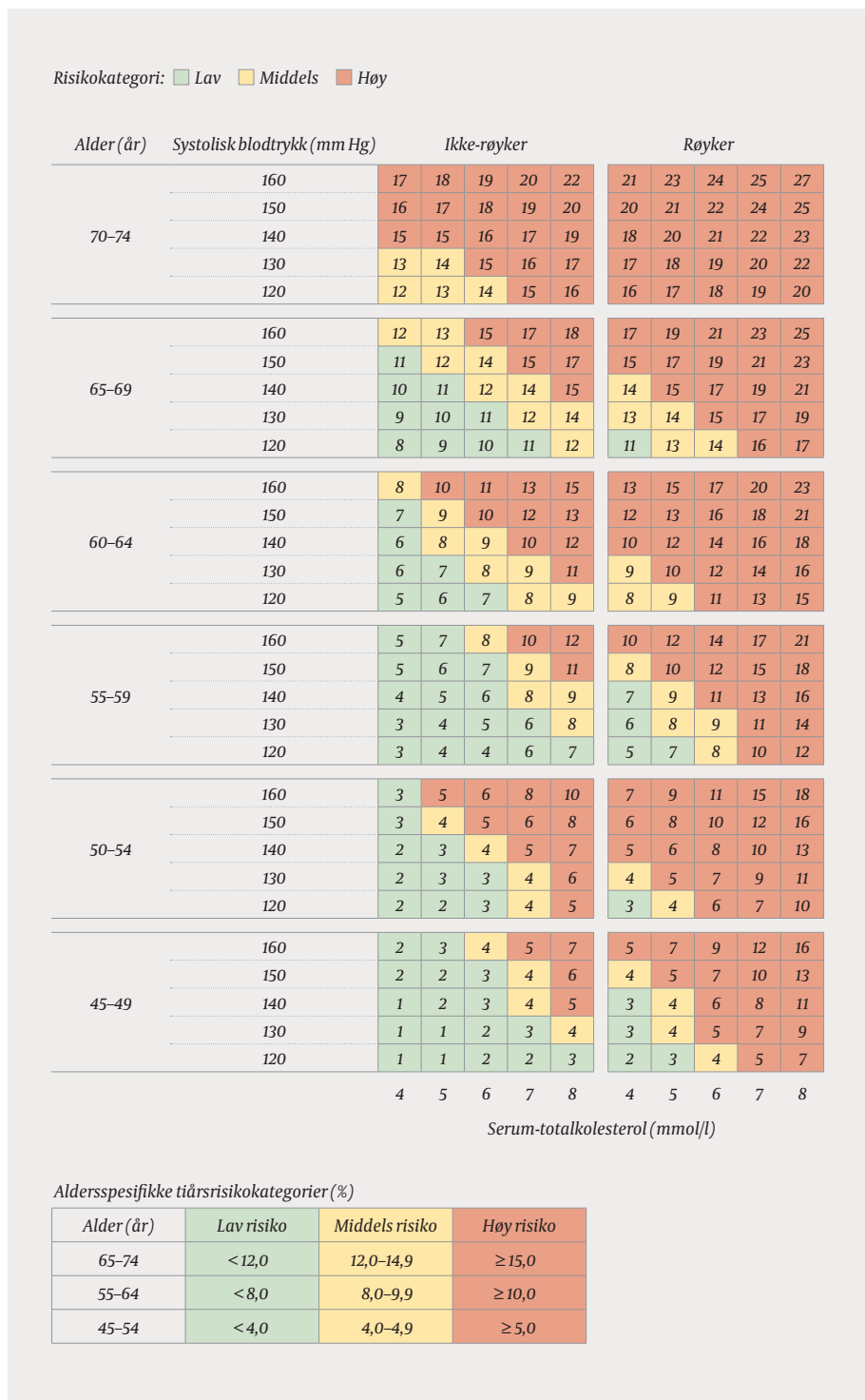
Statistiske analyser

Data fra basisundersøkelsen hos de overlevende og døde ble sammenliknet med t-test for kontinuerlige variabler og khikvadrattest for kategoriske variabler. Cox-regresjonsanalyser ble brukt for å teste forskjeller mellom høyeste og laveste kvartil med hensyn til risiko for kliniske endepunkter (for dagligrøyking: ja/nei). Relativ risiko ble uttrykt som hasardratio med 95 % konfidensintervaller. Følgende kovariater var med i modellen: alder, systolisk blodtrykk, dagligrøyking, kroppsmasseindeks, s-total kolesterol, fysisk yteevne, s-K⁺ og hvilepuls. Kovariatene, med unntak av alder og dagligrøyking, er inkludert som kvartiler, og vi viser hasardratio for høyeste mot laveste kvartil. Resultater med tosidig p-verdi < 0,05 ble ansett som signifikante. Kumulativ andel som opplevde et endepunkt, ble beregnet med Kaplan-Meier-kurver. Alle statistiske analyser ble utført med JMP 12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Resultater

Ti år etter basisundersøkelsen var 125 av de 2 014 mennene døde (alle dødsårsaker, tabell 1). De tidlig døde var i snitt eldre (52,5 år), var i større grad dagligrøykere (66 %), var i dårligere fysisk form og hadde høyere hvilepuls enn de overlevende. De hadde økt systolisk blodtrykk, økt total kolesterol og økt mengde triglyserider (alle p < 0,05, tabell 1).

Kardiovaskulær sykdom debuterte hos 156, og 61 av dem døde. Risikofaktorene for kardiovaskulær sykdom og død var de samme som for total dødelighet, bortsett fra at systolisk blodtrykk ikke var statistisk signifikant sykdomsprediktor (tabell 1). I en multivariabel levetidsmodell var dagligrøyking, kolesterol og fysisk yteevne ved undersøkelsen signifikante prediktorer for tiårstotaldødelighet og kardiovaskulære hendelser (tabell 2).



Figur 1 NORRISK-2-fargedigram viser tiårsrisiko for dødelig og ikke-dødelig hjerte- og karsykdom hos menn med s-HDL-kolesterol > 1,0 mmol/l, uten blodtrykksbehandling eller kjent hjerte- og karsykdom i familien (3). Grønn farge betyr lav risiko, gul middels risiko og rød høy risiko.

NORRISK-2-applikasjon

Figur 2 viser andelen kardiovaskulære hendelser (akutt hjerteinfarkt og hjerneslag) innen ti år, fordelt etter NORRISK-2-skår. Figuren viser en jevn risikoøkning med økende skår, opp til 12,6 % i høyeste klasse. Observert tiårsrisiko var gjennomgående litt høyere enn predikert risiko. Kaplan-Meier-kurver viser økende andel endepunkter fra lav til middels og høy beregnet risiko (figur 3a og 3b). Av 1 128 deltakere i aldersgruppen 45-54 år og 416 i gruppen 55-60 år døde henholdsvis 25 og 27 av kardiovaskulær årsak. Dagens retningslinjer for intervensjon identifiserte henholdsvis 21 (84 %) og 22 (81 %) høyrisikopersoner blant disse.

Fysisk yteevne

Fysisk yteevne skilte de som utviklet kardiovaskulær sykdom, fra de fortsatt friske, også justert for NORRISK-2-skår: Sammenliknet med den minst fysisk aktive kvartilen har den mest aktive en hasardratio på 0,33 (konfidensintervall 0,19-0,58) for å utvikle hjerte- og karsykdom innen ti år (tabell 2). Figur 4 indikerer at stratifisering av NORRISK-gruppene etter fysisk yteevne over eller under medianen gir forskjeller i risiko mellom høy og lav fysisk yteevne for kombinert endepunkt hjerteinfarkt og hjerneslag i gruppen med lav og moderat høy risiko (< 5 % og 5-10 %), mens dette ikke ser ut til å være tilfelle i høyeste risiko-gruppe.

Diskusjon

De som døde innen ti år, hadde overvekt av risikofaktorer: høyere alder, større andel daglig røykere, høyere systolisk blodtrykk, høyere hvilepuls og høyere total kolesterolverdi. De hadde også lavere fysisk yteevne. Dagens retningslinjer (NORRISK-2 med Helsedirektoratets tillegg) identifiserte godt de kardiovaskulære høyrisikoindividene i kohorten. Mange som ville ha blitt anbefalt intervensjon, klarte seg imidlertid gjennom de ti første årene uten kardiovaskulær sykdom eller død. Den lave spesifisiteten betyr imidlertid ikke at screening og forebyggende medisin ville ha vært uten gevinst: De fortsatte som høyrisikopopulasjon fremover, og et stort antall utviklet noe senere hjerte- og karsykdom, slik oppfølgingsdata fra Oslo Ischemia Study viser (10).

Tabell 1 Funnt ved basisundersøkelsen i Oslo Ischemia Study (med standarddeviasjoner) og sykdom/død innen ti år.

Variabel	I live (n = 1 889)	Døde (alle årsaker) (n = 125)	P-verdi	Ikke hjerte- og karsykdom (n = 1 858)	Hjerte- og karsykdom (n = 156)	P-verdi
Alder (år)	49,7 (5,5)	52,5 (5,2)	< 0,001	49,7 (5,5)	51,3 (5,5)	< 0,001
Dagligrøyker (n)	799 (42 %)	83 (66 %)	< 0,001	793 (42 %)	89 (57 %)	< 0,001
Systolisk blodtrykk (mm Hg)	129,8 (17,5)	134,9 (21,8)	0,01	130,0 (17,9)	131,5 (17,3)	0,30
Diastolisk blodtrykk (mm Hg)	87,0 (10,3)	88,7 (11,8)	0,12	87,0 (10,4)	87,5 (10,6)	0,64
Hvilepuls (slag/min)	61,3 (10,0)	63,2 (10,8)	0,05	61,4 (9,8)	61,3 (8,4)	0,87
Kroppsmasseindeks (kg/m ²)	24,5 (2,7)	25,0 (3,1)	0,15	24,5 (2,7)	24,9 (3,0)	0,18
Fysisk yteevne (kJ/kg)	1,46 (0,56)	1,09 (0,47)	< 0,001	1,45 (0,56)	1,20 (0,45)	< 0,001
Totalkolesterol (mmol/l)	6,6 (1,2)	7,0 (1,2)	0,001	6,6 (1,2)	7,0 (1,2)	< 0,001
Triglyserider (mmol/l)	1,3 (0,7)	1,5 (0,7)	0,01	1,31 (0,7)	1,43 (0,8)	0,056

Det er interessant at NORRISK-2-modellen har god validitet i en studie fra 1970-årene, en tid med mindre blodtryksbehandling og ennå ingen statiner. Blodtrykk som risikofaktor slår mye sterkere inn senere i studien (11) sammenliknet med ti års observasjonstid her. Studien bekrefter at NORRISK-2 med Helsedirektoratets tilleggskriterier identifiserer de fleste norske middelaldrende menn som trenger forebyggende behandling mot kardiovaskulær sykdom.

Dårlig fysisk yteevne er assosiert med økt risiko for hjerte- og karsykdom (12, 13). Dette vises også i våre resultater for de første ti år (tabell 1 og 2, figur 4). Vi har tidligere påvist at forbedret fysisk yteevne reduserer risikoen for hjerneslag (14), atrieflimmer (5, 15) og muligens også kreft (16). Fysisk yteevne er dermed en påvirkelig risikofaktor som man kan diskutere om bør inngå i vurderingen av behovet for forebyggende behandling. NORRISK-2 omfatter bare faktorer som måles eller etterspørres hos allmennlegen, mens fysisk yteevne i vår studie er målt ved arbeids-EKG. De med høyest NORRISK-2 skår (rødt) blir uansett anbefalt medisiner, mens de med lavest skår (grønt) ikke blir det. Ut fra assosiasjonen mellom fysisk yteevne og tiårsresultat (figur 4) kunne man tenke seg at de med lav fysisk yteevne og middels risiko (gul gruppe) kunne bli anbefalt forebyggende behandling, mens de fysisk spreke kunne vurderes som de grønne. Gevinsten av en slik vurdering var ikke statistisk signifikant her, men det er likevel mulig at allmennlegens skjønnsmessige vurdering av fysisk form til over eller under

medianen, vil kunne hjelpe i behandlingsvalget i tvilstilfeller der NORRISK-2-skår er i gulsone.

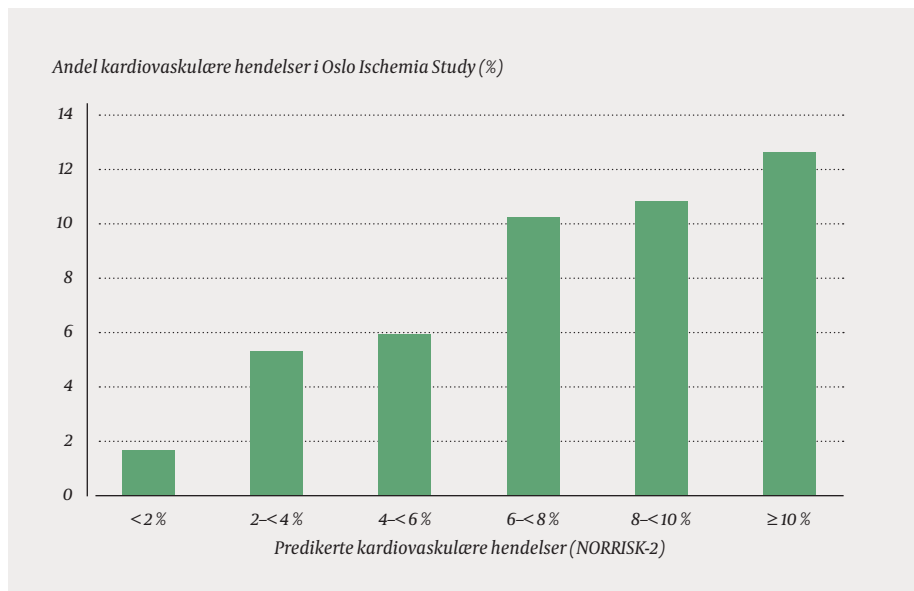
Styrke og begrensninger

Oslo Ischemia Study er en prospektiv observasjonsstudie med lang oppfølgingstid og nær fullstendige data på alle deltakerne. Alle mennene var friske, uten medisinbruk og i full

jobb ved inklusjonen. Sannsynligvis var det en enda større andel høyrisikopersoner blant de som ikke ble inkludert i studien, og det er sannsynlig at noen med høy risiko senere ble satt på forebyggende behandling. Begge disse forholdene tilsier at NORRISK-2-prediksjonsnivået kan være enda større. Våre funn kan ikke direkte overføres til syke eller til kvinner. Våre 2 014 deltakere bodde i Oslo, mens NOR-

Tabell 2 Hasardratio i multivariable levetidsmodeller med prediktorene alder, systolisk blodtrykk, daglig røyking, kroppsmasseindeks, serum-total kolesterol, fysisk form, serum-K⁺ og hvilepuls. Konfidensintervaller i parentes. Statistisk signifikante forskjeller (tosidig p-verdi < 0,05) er uthevet. N = 2 014. Q4 vs. Q1 = risikoforhold mellom høyeste og laveste kvartil. S-K⁺ = kaliumkonsentrasjon i serum.

Variabel	Døde innen ti år (n = 125) Hasardratio	Døde av hjerte- og karsykdom innen ti år (n = 61) Hasardratio	Syke eller døde av hjerte- og karsyk- dom innen ti år (n = 156) Hasardratio
Alder (Q4 vs. Q1)	1,64 (0,92–3,06)	1,16 (0,54–2,71)	1,35 (0,81–2,29)
Systolisk blodtrykk (Q4 vs. Q1)	1,00 (0,62–1,66)	0,87 (0,43–1,83)	1,22 (0,75–1,99)
Dagligrøyking (Ja/Nei)	2,22 (1,53–3,27)	1,54 (0,92–2,63)	1,46 (1,06–2,03)
Kroppsmasseindeks (Q4 vs. Q1)	1,25 (0,78–2,02)	1,07 (0,53–2,21)	1,08 (0,69–1,68)
S-kolesterol (Q4 vs. Q1)	1,80 (1,08–3,09)	2,95 (1,34–7,42)	2,04 (1,27–3,35)
Fysisk form (Q4 vs. Q1)	0,45 (0,23–0,84)	0,31 (0,11–0,77)	0,33 (0,19–0,58)
S-K ⁺ (Q4 vs. Q1)	1,42 (0,82–2,49)	1,67 (0,75–3,80)	1,22 (0,73–2,05)
Hvilepuls (Q4 vs. Q1)	1,63 (0,96–2,87)	1,43 (0,67–3,19)	0,93 (0,57–1,52)



Figur 2 Observert andel deltakere i Oslo Ischemia Study som utviklet kardiovaskulære hendelser innen ti år, gruppert etter NORRISK-2-skår.

RISK-2 er basert på 51 425 menn fra hele landet. Svært få, om noen, finnes i begge databasene.

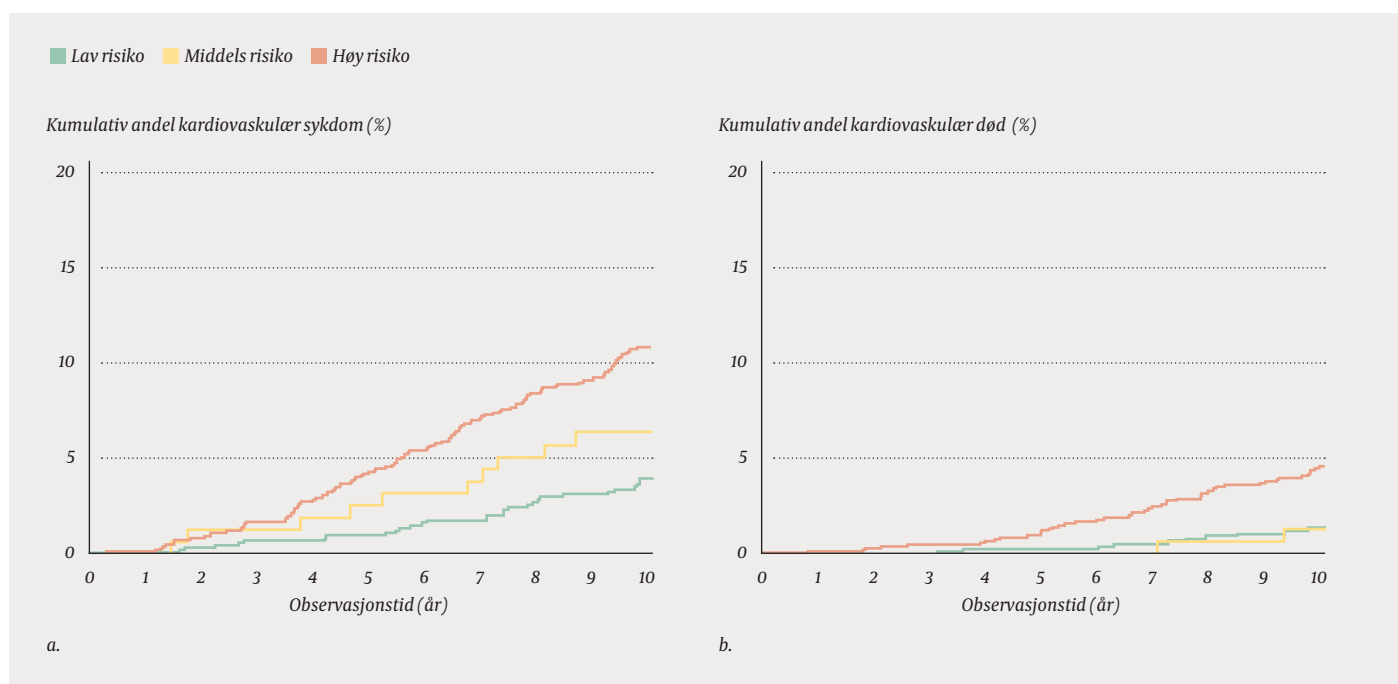
Da Oslo Ischemia Study startet, var daglig-

røyking vanligere enn nå (17), mens metabolsk syndrom og diabetes type 2 i dag er vanligere enn på den tiden. I Tromsøundersøkelsen har man vist at NORRISK-2-skårene for

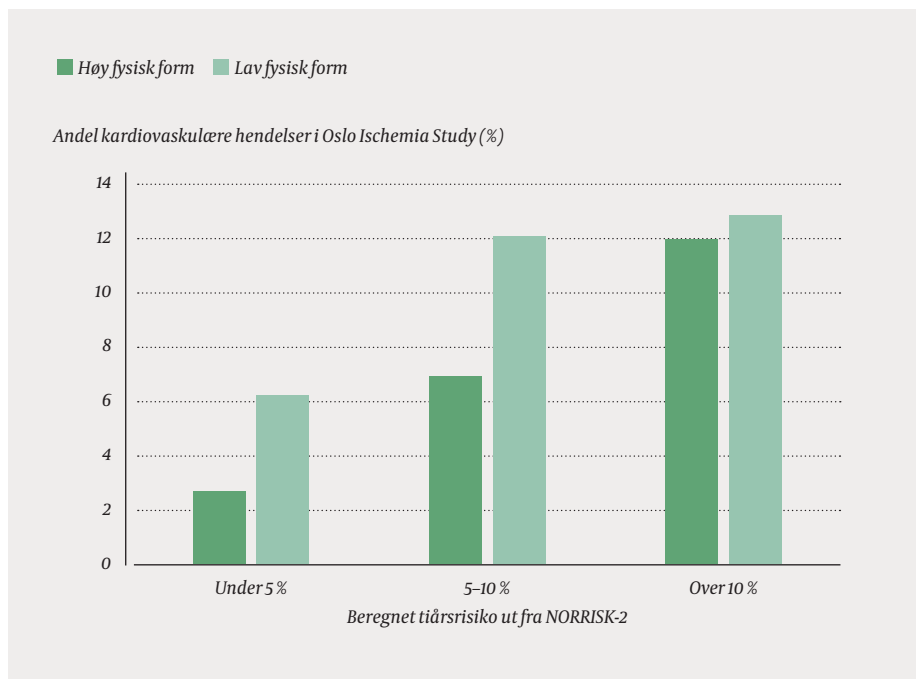
hvert alderstrinn er redusert gjennom årene (18). Figur 2 viser dessuten at vår studiepopulasjon fra 1970-årene har noe høyere antall kardiovaskulære hendelser enn man ville vente ut fra NORRISK-2-skårene, som er basert på data fra 20–25 år senere. Populasjonene blir dermed noe forskjellige. NORRISK-2 omfatter aldersgruppen 45–74 år, mens deltakerne i Oslo Ischemia Study var 40–59 år. Vi klassifiserte de yngste i lavrisikogruppen, men prinsipielt bør ikke NORRISK-2-kriteriene anvendes på dem.

Kliniske implikasjoner

Helsecreening blant friske er omdiskutert på grunn av faren for overdiagnostikk og overmedisinering (19). Verdens helseorganisasjon har definert kriterier for å evaluere populasjonsbaserte screeningstester. Kriteriene innebærer blant annet at screeningen skal være for sykdommer med alvorlige konsekvenser, hvor screening kan gi en potensiell fordel for dem det gjelder. Testen må være plausibel og ikke skadelig i seg selv, det må finnes en effektiv behandling for sykdommen hvis den oppdages i et tidlig stadium, og dessuten må det gis nøytral informasjon til befolkningen, slik at man selv skal kunne avgjøre om man øns-



Figur 3 Kumulativ andel som fikk hjerteinfarkt eller hjerneslag, gruppert etter NORRISK-2-skår med Helsedirektoratets tillegg. a) Kardiovaskulær sykdom (n = 156). b) Kardiovaskulær død (n = 61).



Figur 4 Andel kardiovaskulære hendelser i Oslo Ischemia Study innen ti år, fordelt på NORRISK-2-grupper oppdelt etter fysisk yteevne over eller under medianen.

ker en screeningstest eller ikke (20, 21). Basert på disse kriteriene og våre funn mener vi at NORRISK-2 med Helsedirektoratets tilleggsfaktorer kan anbefales som et praktisk instru-

ment i den daglige utkikk etter personer med høy kardiovaskulær risiko.

I studien ble fysisk yteevne vurdert ved arbeidstest på ergometersykkel og funnet viktig

for prognosen. I allmennpraksis kan man trygt oppfordre de fleste til økt fysisk aktivitet, og kanskje gjøre en skjønnsmessig vurdering av fysisk form og starte forebyggende behandling hos de som har moderat forhøyet NORRISK-2-skår (gul sone) og dårlig fysisk yteevne.

Vi må poengtere at NORRISK-2 bare er et verktøy for risikokåring, og at høyrisikopersonene må få en sterkt motiverende og intens oppfølging.

Konklusjon

Forebygging av hjerte- og karsykdom hos høyrisikopersoner kan gi store helsegevinster, så det er viktig å finne ut hvem som har behov for preventive tiltak. Risikoprofilen til de tidlig døde middelaldrende mennene i Oslo Ischemia Study viser opphopning av klassiske risikofaktorer for hjerte- og karsykdom. Gjennom applikasjon av NORRISK-2 på deltakerne i Oslo Ischemia Study ser vi at modellen fanger opp høyrisikoindivider. Dette styrker bruken av denne enkle risikokårmodellen i arbeidet med primærforebygging av hjerte- og karsykdom.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 1.2.2020, første revisjon innsendt 16.4.2020, godkjent 26.5.2020.

YUSUF MIRZA

er cand.med.

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

ERIK E. PRESTGAARD

er LIS2-lege.

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

RANDI SELMER

er dr.philos. og seniorforsker.

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

KNUT LIESTØL

er dr.philos. og professor.

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

IRENE GRUNDVOLD

er ph.d. og seksjonsoverlege.

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

JAN E. ERIKSSON

er dr.med. og professor emeritus.

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

SVERRE E. KJELDSEN

er dr.med., seksjonsoverlege og professor.

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

KNUT GJESDAL

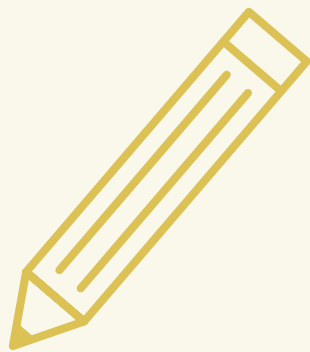
er dr.med. og professor emeritus.

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

LITTERATUR

- 1 Folkehelse rapporten. Hjerte- og karsykdommer i Norge. Lest 27.12.2019.
- 2 Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). Eur J Cardiovasc Nurs 2019; 18: 534–44.
- 3 Selmer R, Iglund J, Ariansen I et al. NORRISK 2: A Norwegian risk model for acute cerebral stroke and myocardial infarction. Eur J Prev Cardiol 2017; 24: 773–82.
- 4 Eriksson J, Rasmussen K, Forfang K et al. Exercise ECG and case history in the diagnosis of latent coronary heart disease among presumably

- healthy middle-aged men. *Eur J Cardiol* 1977; 5: 463–76.
- 5 Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K et al. Low heart rates predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 726–31.
 - 6 Naess O, Søgaard AJ, Arnesen E et al. Cohort profile: cohort of Norway (CONOR). *Int J Epidemiol* 2008; 37: 481–5.
 - 7 Sulo G, Igland J, Vollset SE et al. Cardiovascular disease and diabetes mellitus in Norway during 1994–2009: CVDNOR – a nationwide research project. *Norwegian J Epidemiol* 2013; 23: 101–7.
 - 8 Klemsdal TO, Gjelsvik B, Elling I et al. Nye retningslinjer for forebygging av hjerte- og karsykdom. *Tidsskr Nor Legeforen* 2017; 137: 1164–8.
 - 9 Kalkulator for hjertorisiko. Lest 27.12.2019.
 - 10 Heir T, Erikssen J, Sandvik L. Life style and longevity among initially healthy middle-aged men: prospective cohort study. *BMC Public Health* 2013; 13: 831.
 - 11 Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L et al. Exercise blood pressure predicts cardiovascular mortality in middle-aged men. *Hypertension* 1994; 24: 56–62.
 - 12 Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E et al. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328: 533–7.
 - 13 Engeseth K, Prestgaard EE, Mariampillai JE et al. Physical fitness is a modifiable predictor of early cardiovascular death: A 35-year follow-up study of 2014 healthy middle-aged men. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1655–63.
 - 14 Prestgaard E, Mariampillai J, Engeseth K et al. Change in cardiorespiratory fitness and risk of stroke and death. *Stroke* 2019; 50: 155–61.
 - 15 Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K et al. Importance of physical fitness on predictive effect of body mass index and weight gain on incident atrial fibrillation in healthy middle-age men. *Am J Cardiol* 2012; 110: 425–32.
 - 16 Robsahm TE, Falk RS, Heir T et al. Cardiorespiratory fitness and risk of site-specific cancers: a long-term prospective cohort study. *Cancer Med* 2017; 6: 865–73.
 - 17 Folkehelseinstituttet. Røyking og sosial ulikhet. Lest 27.12.2019.
 - 18 Nilsen A, Hanssen TA, Lappegård KT et al. Secular and longitudinal trends in cardiovascular risk in a general population using a national risk model: The Tromsø Study. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 1852–61.
 - 19 IQWiG. Benefits and risks of screening tests. Lest 27.12.2019.
 - 20 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization, 1968. Lest 27.12.2019.
 - 21 Peticrew MP, Sowden AJ, Lister-Sharp D et al. False-negative results in screening programmes: systematic review of impact and implications. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1–120.



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 fagfelleverderes og blir indeksert i PubMed.

Finn mer informasjon og forfatterveiledning på tidsskriftet.no.

MARTHE A. PETERSEN

Det helsevitenskapelige fakultet
UiT – Norges arktiske universitet

TRUDE I. SMUKKESTAD

Det helsevitenskapelige fakultet
UiT – Norges arktiske universitet

SIDSEL KRISTIANSEN

Sykehusapotek Nord, Tromsø

ASLAK JOHANSEN

Smerteavdelingen
Operasjons- og intensivklinikken
Universitetssykehuset Nord-Norge

LARS MARIUS YTREBØ

lars.marius.ytrebo@unn.no
Operasjons- og intensivklinikken
Universitetssykehuset Nord-Norge

Akuttmedisinsk og anestesilogisk forsknings-
gruppe
UiT – Norges arktiske universitet

Marthe A. Pettersen og Trude I. Smukkestad har bidratt
i like stor grad til denne artikkelen.

Forbruk av opioider ved to kirurgiske sykehusavdelinger

BAKGRUNN

Formålet med undersøkelsen var å dokumentere forbruket av opioider ved to kirurgiske avdelinger ved Universitetssykehuset Nord-Norge Tromsø i perioden 2010–17.

MATERIALE OG METODE

Forbruket av opioider ved Gastrokirurgisk avdeling og Avdeling for hjerte-, lunge- og karkirurgi ble innhentet fra Sykehusapotek Nord. Alle opioider ble omregnet til orale morfinekvivalenter.

RESULTATER

Forbruket av morfin ved Gastrokirurgisk avdeling ble redusert fra 223 835 orale morfinekvivalenter per år i perioden 2010–13 til 147 641 i perioden 2014–17. Ved Avdeling for hjerte-, lunge- og karkirurgi ble forbruket

av morfin per år redusert fra 28 652 orale morfinekvivalenter i perioden 2010–13 til 22 945 i perioden 2014–17. Forbruket av oksykodon ved Gastrokirurgisk avdeling økte fra 210 643 orale morfinekvivalenter per år i perioden 2010–13 til 376 322 i perioden 2014–17. Ved Avdeling for hjerte-, lunge- og karkirurgi økte forbruket av oksykodon fra 28 922 orale morfinekvivalenter per år i perioden 2010–13 til 123 875 i perioden 2014–17. Ved Gastrokirurgisk avdeling var økningen tydeligst for oksykodon gitt intravenøst eller subkutant. Ved Avdeling for hjerte-, lunge- og karkirurgi var økningen størst for oksykodon administrert per os.

FORTOLKNING

Forbruket av opioider økte ved begge studieavdelingene, og oksykodon utgjorde størstedelen av økningen.

HOVEDFUNN

I perioden 2010–17 økte forbruket av opioider ved to kirurgiske avdelinger ved Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø.

Endringen var i all hovedsak forårsaket av økt forbruk av oksykodon.

Opioider er effektive i behandling av akutt og postoperativ smerte (1). Opioider er vanedannende, og overforbruk er svært utbredt, de senere årene best dokumentert i USA og Canada (2, 3). Ved Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø har morfin tradisjonelt vært førstevalgsopioid ved indikasjonen akutt og postoperativ smerte. Vår hypotese var at forbruket av opioider har endret seg over tid, og at oksykodon er i ferd med å erstatte morfin som førstevalg til pasienter med akutt og postoperativ smerte. Formålet med studien var å kartlegge forbruket av opioider ved to kirurgiske avdelinger ved Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø i perioden 2010–17.

Materiale og metode

Gastrokirurgisk avdeling og Avdeling for hjerte-, lunge- og karkirurgi ble valgt som studieavdelinger fordi disse avdelingene ikke hadde gjennomgått organisasjonsmessige endringer som kunne ha påvirket Sykehusapotek Nord's statistikk over utleverte legemidler. Tidsperioden 2010–17 ble valgt fordi Sykehusapotek Nord ikke hadde pålitelige data lenger tilbake i tid.

Salgstall for alle typer opioider til inneliggende pasienter i studieavdelingene ble innhentet fra sykehusapoteket. Dagkirurgiske pasienter er ikke medregnet, og heller ikke pasienter på postoperativ avdeling eller intensivavdeling. Forbruket av morfin og oksykodon ble omregnet til orale morfinekvivalenter med følgende omregningsfaktorer: 1 mg morfin peroralt = 0,5 mg oksykodon peroralt = 1 oral morfinekvivalent, og 1 mg morfin intravenøst = 0,66 mg oksykodon intravenøst = 1 mg ketobemidon intravenøst = 10 mg petidin intravenøst = 3 orale morfinekvivalenter. Omregningene er basert på konverteringstabellene for opioider til Smerteavdelingen og Regionalt kompetansesenter for lindrende behandling ved Universitetssykehuset Nord-

Norge (4). Våre omregninger med hensyn til oksykodons relative potens i forhold til morfin er tidligere benyttet av andre (5, 6).

Studien ble registrert og godkjent som et kvalitetsprosjekt av Personvernombudet ved Universitetssykehuset Nord-Norge (registreringsnummer 2342).

Resultater

Antallet behandlingsdøgn i de to avdelingene endret seg lite i perioden 2010–17 (figur 1). Figur 2 viser det totale forbruket av morfin og oksykodon ved Gastrokirurgisk avdeling og Avdeling for hjerte-, lunge- og karkirurgi regnet om til orale morfinekvivalenter. Forbruket av morfin ved Gastrokirurgisk avdeling ble redusert fra gjennomsnittlig 223 835 orale morfinekvivalenter per år i perioden 2010–13 til 147 641 i perioden 2014–17. Ved Avdeling for hjerte-, lunge- og karkirurgi ble gjennomsnittlig forbruk av morfin redusert fra 28 652 orale morfinekvivalenter per år i perioden 2010–13 til 22 945 i perioden 2014–17.

Det gjennomsnittlige forbruket av oksykodon ved Gastrokirurgisk avdeling økte fra 210 643 orale morfinekvivalenter per år i perioden 2010–13 til 376 322 i perioden 2014–17. Ved Avdeling for hjerte-, lunge- og karkirurgi økte forbruket av oksykodon fra gjennomsnittlig 28 922 orale morfinekvivalenter per år i perioden 2010–13 til 123 875 i perioden 2014–17.

Ved Gastrokirurgisk avdeling var endringen

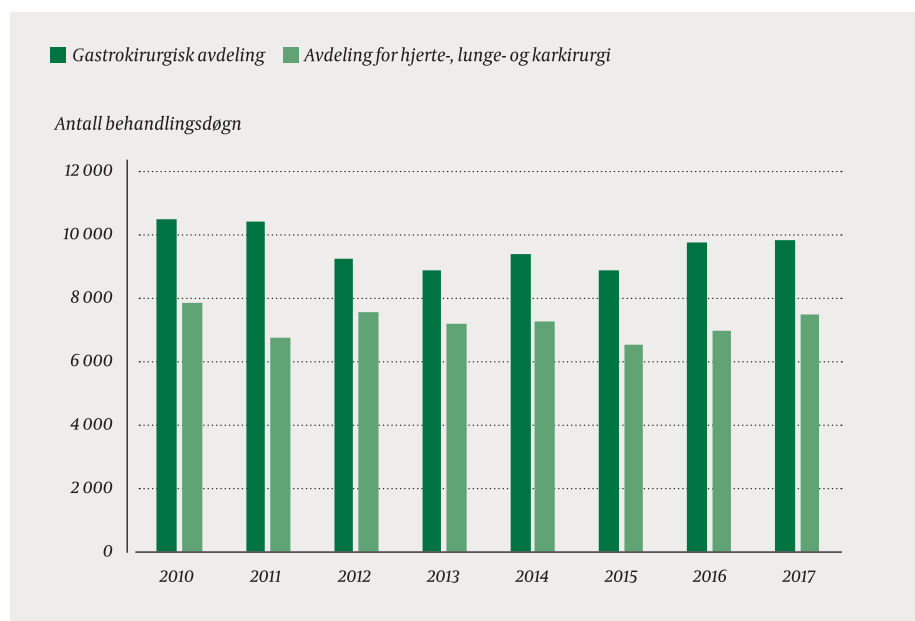
i forbruket tydeligst for legemidler gitt intravenøst eller subkutant, mens endringen ved Avdeling for hjerte-, lunge- og karkirurgi var mest markant for legemidler administrert per os.

Ketobemidon og petidin ble også forskrevet i studieavdelingene. I 2017 var forbruket av ketobemidon ved Gastrokirurgisk avdeling 225 orale morfinekvivalenter og ved Avdeling for hjerte-, lunge- og karkirurgi 3 025 orale morfinekvivalenter. For petidin var tilsvarende tall 3 000 og 0.

Diskusjon

Mens totalforbruket av opioider har vist en beskjedent økning i Norge i perioden 1999–2013 (7), har det de siste årene vært en tydelig økning i bruk av oksykodon i både Norge, Sverige og Danmark (8). I vår undersøkelse fant vi en klar økning i forbruk av oksykodon i begge studieavdelingene, mens forbruket av morfin ikke ble tilsvarende redusert.

Det finnes ingen fasit på hva som vil være riktig opioidforbruk i en kirurgisk avdeling. Økningen i forbruket av opioider behøver derfor ikke være entydig negativ. Vi har ikke funnet overbevisende data som tilsier at det ene legemidlet er bedre egnet enn det andre (9), og det er heller ikke nasjonal enighet om hva som bør være førstevalg for behandling av akutt og postoperativ smerte i sykehus. Temaet har tidligere vært debattert i Tidsskriftet



Figur 1 Antall behandlingsdøgn ved Gastrokirurgisk avdeling og Avdeling for hjerte-, lunge- og karkirurgi ved Universitetssykehuset Nord-Norge i perioden 2010–17.



Figur 2 Forbruk av morfin og oksykodon omregnet til orale morfinekvivalenter ved Gastrokirurgisk avdeling og Avdeling for hjerte-, lunge- og karkirurgi ved Universitetssykehuset Nord-Norge i perioden 2010–17.

i 2016 (10, 11). Tilhengerne av oksykodon som førstevalgsopioid ved postoperativ og annen akutt sterk smerte argumenterte med forut-sigbar absorpsjon peroralt (12), raskere an-

slagstid, få aktive metabolitter og mindre nyre-avhengig eliminasjon. Motdebattantene mente det ikke var tilstrekkelig dokumentert at disse forskjellene var av klinisk betydning (11).

I USA er det dokumentert at markedsføringen av oksykodon har vært offensiv og til dels misvisende (2). Vi vet ikke i hvilken grad markedsføringen av oksykodon kan ha medvirket til praksisendringer i Norge (13).

Studien har begrensninger og svakheter. Vi kan ikke være sikre på at resultatene fra de to inkluderte avdelingene er representative for andre kirurgiske avdelinger ved Universitetssykehuset Nord-Norge. Vi har ingen opplysninger om faglige begrunnelser for at legene forskrev som de gjorde, og vi har heller ikke studert sammenhengen mellom opioidforbruk, diagnosekoder og type kirurgisk inngrep som ble utført. Opioidforbruket i denne studien omfatter ikke bare behandling av postoperativ smerte, men også pasienter med akutt smerte som ikke har gjennomgått kirurgi, pasienter innlagt med forverring av smertetilstander og pasienter med et etablert uhensiktsmessig forbruk av medikamenter og rusmidler.

Vi konkluderer med at forbruket av opioider økte ved begge studieavdelingene, og at oksykodon utgjorde størstedelen av denne økningen.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 24.2.2020, første revisjon innsendt 22.4.2020, godkjent 7.5.2020.

MARTHE A. PETERSEN

er medisinstudent.

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

TRUDE I. SMUKKESTAD

er medisinstudent.

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

SIDSEL KRISTIANSEN

er farmasøyt og medlem av legemiddelkomiteen ved Universitetssykehuset Nord-Norge.

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

ASLAK JOHANSEN

er spesialist i anestesologi og avdelingsoverlege. Han er styremedlem i Norsk forening for smertemedisin.

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

LARS MARIUS YTREBØ

lars.marius.ytrebo@unn.no

er spesialist i anestesologi, overlege og professor.

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

LITTERATUR

- Corbett AD, Henderson G, McKnight AT et al. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. *Br J Pharmacol* 2006; 147 (suppl 1): S153–62.
- Helmerhorst GT, Teunis T, Janssen SJ et al. An epidemic of the use, misuse and overdose of opioids and deaths due to overdose, in the United States and Canada: is Europe next? *Bone Joint J* 2017; 99-B: 856–64.
- Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med* 2010; 363: 1981–5.
- Håndbok i lindrende behandling. Tromsø: Universitetssykehuset Nord-Norge, 2012. Lest 15.12.2019.
- Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E et al. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009; 109: 1279–83.
- Vissers KC, Besse K, Hans G et al. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence? *Pain Pract* 2010; 10: 85–93.
- Skurtveit S, Sakshaug S, Hjellvik V et al. Bruk av vanedannende legemidler. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2014. Lest 15.12.2019.
- Muller AE, Clausen T, Sjøgren P et al. Prescribed opioid analgesic use developments in three Nordic countries, 2006–2017. *Scand J Pain* 2019; 19: 345–53.
- Ollkola KT, Kontinen VK, Saari TI et al. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34: 206–14.
- Ræder J, Dahl V, Markestad A et al. Fra ketobemidon til morfin eller oksykodon. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 1518–9.
- Dale O, Klepstad P, Tveita T et al. Re: Fra ketobemidon til morfin eller oksykodon. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 1957.
- Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G et al. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 175–92.
- Tveito K. Opioider, makt og misbruk. *Tidsskr Nor Legeforen* 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0140.

ÅSE TANGERUD

aastan@ous-hf.no

Afdeling for radiologi og nukleærmedisin
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

EVA SIGSTAD

Afdeling for patologi
Klinikk for laboratoriemedisin
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

KRISTIN HOLGERSEN FAGERLID

Afdeling for radiologi og nukleærmedisin
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

TROND HARDER PAULSEN

Seksjon for bryst- og endokrinkirurgi
Oslo universitetssykehus, Aker sykehus

INGRID NORHEIM

Tyreoideseksjonen
Oslo universitetssykehus, Aker sykehus

Knuter i tyreoidia – utredning og oppfølging

Knuter i tyreoidia er vanlig. Ved økt bruk av bildediagnostikk påvises flere knuter som tilfeldige funn. De aller fleste er benigne og trenger ingen behandling. Systematisk ultralydundersøkelse utført av lege med god kompetanse, eventuelt kombinert med cytologisk prøvetaking, vil i stor grad kunne avklare hvilke knuter som krever oppfølging.

Knuter i tyreoidia er en vanlig klinisk problemstilling. Epidemiologiske studier har vist at prevalensen av palpable knuter hos voksne er omkring 5 % hos kvinner og 1 % hos menn (1). Undersøkelser med høyoppløselig ultralyd kan avdekke knuter i tyreoidia hos 19–68 % av tilfeldig undersøkte personer (1).

For klinikere og radiologer uten erfaring innen tyreoidiadiagnostikk kan det være utfordrende å utrede og vurdere knuter i tyreoidia.

Med bakgrunn i *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen* som ble utgitt i 2017 (2), nyere internasjonal litteratur og egne erfaringer vil vi anbefale en fremgangsmåte for målrettet utredning av knuter i tyreoidia.

De fleste knuter i tyreoidia er benigne (87–95 %) (3). Målet med utredningen er å identifisere den lille gruppen pasienter med kreft i tyreoidia, og samtidig unngå unødvendige undersøkelser av pasienter med godartede knuter. God anamnese og palpasjon utført av undersøkende lege er avgjørende i den kliniske vurderingen.

Alle henvisninger til bildediagnostikk skal inneholde detaljer om sykehistorien og den kliniske undersøkelsen (ramme 1). I de sjeldne tilfellene der mistanken om kreft er stor, bør pasienten henvises direkte til pakkeforløp for kreft i spesialisthelsetjenesten (ramme 2).

De fleste pasienter med klinisk eller radiologisk påvist knute i tyreoidia blir henvist til målrettet ultralydundersøkelse på sykehus eller røntgeninstitutt. Avhengig av funnene ved denne undersøkelsen avgjøres det om pasienten er ferdig utredet (benignt radiologisk

funn), og pasienten trenger da ikke supplerende undersøkelser eller ultralydkontroll. Henvisning til ny kontroll med ultralyd anbefales kun dersom det tilkommer nye symptomer (ramme 1) eller funn som er alarmerende (ramme 2). Det bør fremkomme klart av ultralydbeskrivelsen hvorvidt det er behov for videre utredning med ultralydveiledet finnåls-cytologi (FNC). Pasienten bør da henvises til et senter hvor dette kan utføres.

Det er stor variasjon i kompetansen til legene som utfører den initiale ultralydundersøkelsen. Om utredningen ikke er konklusiv, for eksempel ved suboptimal ultralydvurdering eller manglende mulighet til prøvetaking med finnål, må pasienten undersøkes på ny og eventuelt henvises til et kompetansesenter for tverrfaglig vurdering og behandling. Vi har de siste fem årene registrert en økning av henvisninger til tverrfaglig vurdering på rundt 50 % ved vårt kompetansesenter ved Oslo universitetssykehus.

De siste tiårene har antallet krefttilfeller i tyreoidia økt i Norge, og i 2018 var det 408 nye tilfeller (294 kvinner og 114 menn) (4). Mortaliteten ved tyreoidiakreft er stabil. Median alder ved diagnose var 54 år i perioden

2014–18, og har vært nærmest uendret fra 1984 (4). Økt bruk av bildediagnostikk har bidratt til at flere tilfeller av kreft i tyreoida oppdages. De fleste kreftknutene er karsinomer med god prognose (5). Metastaser utgjør kun 0,2 % av maligne tumorer i tyreoida i rutinediagnostikk (5), og blir i all hovedsak avdekket og håndtert i spesialisthelsetjenesten.

Moderne og adekvat ultralyddiagnostikk kan i stor grad skille malignitetssuspekter knuter fra benigne. Sammen med et adekvat cytologisk materiale vil det som regel kunne stilles en diagnose som er så sikker at den kan gi grunnlag for beslutning om videre forløp. Det er viktig at den som utfører ultralydundersøkelsen, har god erfaring og kompetanse i vurdering av knuter i tyreoida. Økt fokus på opplæring i ultralyddiagnostikk av tyreoida og etablering av sentre med muligheter for ultralydveiledet finnålpunksjon og eventuelt tilstedeværelse av screener (bioingeniør) eller cytolog under prøvetakingen, vil kunne bidra til at flere pasienter får sine knuter avklart ved første ultralydvurdering. På noen institusjoner, der cytopatologene selv utfører ultralydundersøkelsen og eventuell medfølgende punksjon, oppnås høy treffsikkerhet (6). Dette krever imidlertid en tilstrekkelig bemanning av ultralydkompetente cytopatologer.

Rutinemessig anvendelse av standardiserte maler for besvarelse av ultralydundersøkelse og cytologisk vurdering vil kunne bidra til en sikrere diagnose (7). En samlet vurdering av kliniske funn, ultralydundersøkelser og cytologisk prøvetaking avgjør det videre forløpet for pasienten. Et godt tverrfaglig samarbeid mellom kliniker, radiolog og patolog er avgjørende for å oppnå en mest mulig sikker diagnose, og vil være til stor hjelp for å avklare tilfeller der det er diskrepans mellom kliniske funn og funn ved ultralydundersøkelse eller cytologisk vurdering.

Bilediagnostikk

Ultralyd er den beste bildemodaliteten til å vurdere og karakterisere knuter i tyreoida og kan avklare om det er indikasjon for finnåls-cytologi. Hos pasienter uten risikofaktorer for utvikling av kreft i tyreoida skal ultralydundersøkelse ikke utføres som screening. Ultralyd anbefales heller ikke rutinemessig ved hypo- eller hypertyreose. Dersom pasienten har palpable knuter, økende knutestroma, forstørrede lymfeknuter på halsen eller kli-

nisk mistanke om malign lesjon, skal ultralydundersøkelse av halsen utføres. Ved plager og ubehag over kjertelen må klinikerens vurdering om pasienten skal henvises til ultralyd.

En normal tyreoidakjertel er velavgrenset med homogen ekkostruktur ved ultralyd. Hos voksne er lengden av hver lapp vanligvis 4–6 cm og bredden/tykkelsen opptil 2 cm. Normalt tyreoidaeavolum hos kvinner er 10–15 ml og hos menn 12–18 ml (8). Ved vurdering av en tyreoidaknute skal størrelse og lokalisasjon beskrives. Knutens ekkogenisitet, form, avgrensning, forkalkninger og vaskularisering samt eventuelle tegn til vekst utenfor tyreoida bør nøye beskrives. Hvis pasienten har flere knuter, må hver av disse vurderes.

En typisk benign tyreoidaknute har et cystisk eller spongiøst (svampaktig) preg, er velavgrenset og har oval form (figur 1a). Hvis pasienten har flere ensartede og velavgrensede knuter i en forstørret kjertel, er disse som regel benigne og undersøkes ikke nærmere cytologisk. Kontroll med ultralydundersøkelse utføres kun dersom det tilkommer symptomer eller funn som er alarmerende (ramme 2).

Malignitetssuspekter tyreoidaknuter er gjerne solide og lav-/hypoekkegene, har uregelmessig avgrensning og irregulær form og kan inneholde mikroforkalkninger (figur 1d). Disse knutene må undersøkes videre med finnåls-cytologi.

Ved mistanke om kreft i tyreoida skal hele halsen undersøkes med ultralyd for å se om det foreligger lymfeknutemetastaser. En patologisk lymfeknute på halsen kan være første tegn på kreft i tyreoida (9).

I USA og flere europeiske land brukes rapporteringssystemer (7, 10–12) med ultralydkriterier for å gradere risikoen for malignitet. Slike systemer sikrer standardiserte ultralyd-beskrivelser og kan bedre kommunikasjonen mellom radiolog, cytolog og kliniker. American College of Radiology (ACR) bruker *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TIRAD) som klassifikasjonssystem etter inspirasjon fra *Breast Imaging and Reporting Data System* (BIRAD). Europeiske retningslinjer anbefaler en variant av dette: EU-TIRAD (12). EU-TIRAD klassifiserer hver knute i en bestemt risikogruppe ut fra ultralydkriterier. ACR-TIRAD samsvarer i hovedsak med EU-TIRAD (10, 13), men ACR-TIRAD beregner risiko ved å summere flere ultralydkriterier (13, 14). I hver risikogruppe blir behovet for finnåls-cytologi angitt ut fra knutens størrelse (tabell 1).

Ramme 1

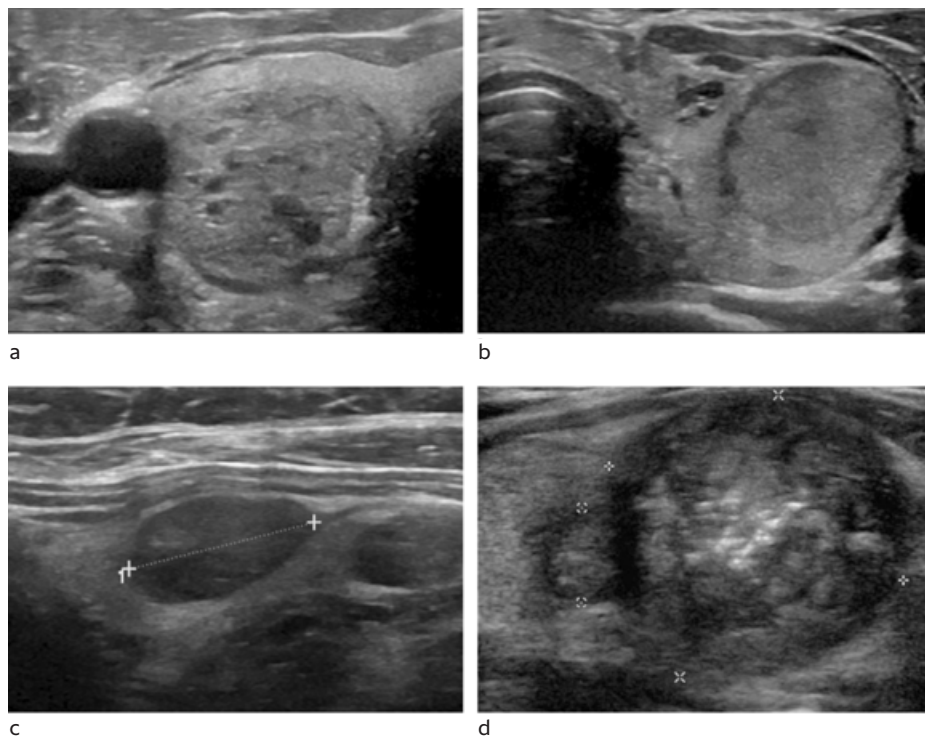
Kliniske opplysninger som grunnlag for henvisning til ultralydundersøkelse av hals.
Anamnese og klinisk vurdering av kreftrisiko
Tidligere strålebehandling av hodet eller halsen
Familær disposisjon for tyreoidakreft
Alder under 18 år og over 70 år (spesielt hos menn)
Rask vekst av en knute
Klinisk undersøkelse med palpasjonsfunn
Hard konsistens, fiksert lesjon, palpable lymfeknuter (se alarmsymptomer i ramme 2)
Persisterende dysfoni (hes stemme), dysfagi eller dyspnoe (se alarmsymptomer i ramme 2)
Blodprøver
TSH, fritt tyroksin (fT4), fritt trijodtyronin (fT3), antistoff mot tyreoideperoksidase (anti-TPO) og s-kalsium (ev. kalsitonin)

Ramme 2

Symptomer og funn som krever rask utredning og henvisning til pakkeforløp (2).
Alarmsymptomer
Palpabel tumor og minst ett av følgende:
Fiksert tumor
Rask vekst av tumor
Nyoppstått heshet
Blodig hoste
Nyoppståtte svelge- og puste vansker
Nyoppståtte smerter
Barn (under 18 år) med knute i tyreoida
Radiologiske funn, molekulære funn eller celleforandringer ved finnåls-cytologi
Malignitetssuspekter funn på CT- eller ultralydundersøkelse
Bethesda-gruppe 5 og 6
<i>BRAF</i> -mutasjon

Den enkelte knutes vaskularisering er ikke med i TIRAD-kriteriene, men kan gi viktig tilleggsinformasjon.

TIRAD er et oversiktlig rapporteringssystem



Figur 1 Typiske ultralydfunn ved ulike klassifiseringer av risiko for malignitet i tyreoida (TIRAD = *Thyroid Imaging Reporting and Data System*). a) Knuten er oval, velavgrenset og svampaktig. Den har et benignt preg (TIRAD 2). b) Knuten er oval, velavgrenset og isoekkoisk. Det er lav risiko for kreft (TIRAD 3). c) Knuten er oval, velavgrenset og moderat hypoekkoisk. Det er moderat risiko for kreft (TIRAD 4). d) Knuten er uskarpt avgrenset, inneholder mikrokalk og er markert hypoekkoisk perifert. Det er høy risiko for kreft (TIRAD 5).

som kan heve kvaliteten på ultralydundersøkelsene (tabell 1, figur 1). Systemet kan også bidra til å redusere overdiagnostikk. Vi vil foreslå at EU-TIRAD brukes som standard ved besvarelse av ultralydundersøkelse av tyreoida. ACR-TIRAD er imidlertid likeverdig, og finnes også som en enkel nettbasert kalkulator (15). Det bør komme frem i svaret hvilket system som er benyttet.

Scintigrafi har ingen plass i diagnostikk av knuter i tyreoida. Det utføres bare om konsentrasjonen av s-TSH (tyreoidestimulerende hormon) er lav, for å avdekke (eventuelt utelukke) et hyperfungerende adenom (2).

American College of Radiology har laget retningslinjer (såkalte *white paper guidelines*) (16) for knuter som blir påvist tilfeldig ved CT- og MR-undersøkelser. De anbefaler videre utredning med ultralyd av knuter større enn 15 mm hos pasienter over 35 år og knuter større enn 10 mm hos pasienter under 35 år (16). De norske retningslinjene følger disse anbefalingene (2).

PET-CT benyttes rutinemessig ved utredning av flere typer kreft. Et tilfeldig funn med økt opptak av FDG (fluor-18-merket deoksyglukose) i tyreoida er assosiert med malignitet hos rundt 30 % (16). Disse pasientene skal derfor henvises til ultralyd med finnålsytologi (2, 16).

Tabell 1 Kriterier for klassifisering av risiko for malignitet i tyreoida basert på ultralydfunn. Tabellen viser klassifisering benyttet av American College of Radiology (ACR) og klassifisering benyttet av EU. Det amerikanske klassifiseringssystemet er basert på poeng ved ultralydfunn av knutenes sammensetning, ekkogenisitet, form, avgrensning og ekkogene foci. I det europeiske systemet klassifiseres funnene som angitt i tabellen (10, 12, 13). TIRAD = *Thyroid Imaging Reporting and Data System*. FNC = finnålsytologi.

Kategori	Vurdering	ACR-TIRAD	ACR-TIRAD Ultralydpoeng	EU-TIRAD	EU-TIRAD Ultralydfunn
TIRAD 1	Normal, benign	Ingen FNC / ingen kontroll	0	Ingen FNC / ingen kontroll	Ingen knuter
TIRAD 2	Ikke suspekt	Ingen FNC / ingen kontroll	2	Ingen FNC / ingen kontroll	Cyste, spongios og svampaktig (blandet solid og cystisk)
TIRAD 3	Lav risiko	FNC av knute ≥ 2,5 cm Kontroll ≥ 1,5 cm	3	FNC av knute > 2 cm	Oval Velavgrenset Iso-/hypoekkoisk Ingen høyriskotegn
TIRAD 4	Moderat suspekt / intermediær risiko	FNC av knute ≥ 1,5 cm Kontroll ≥ 1 cm	4–5	FNC av knute > 1,5 cm	Oval Velavgrenset Middels hypoekkoisk Ingen høyriskotegn
TIRAD 5	Høy risiko	FNC av knute ≥ 1 cm Kontroll ≥ 0,5 cm	7 og flere	FNC av knute > 1 cm Kontroll/FNC < 1 cm	Minst ett av følgende høyriskotegn: Irregulær form Irregulær avgrensning Mikrokalk Markert hypoekkoisk og solid

Ultralydveiledet finnåls cytologisk prøvetaking

Det er påvist høyere prosentandel diagnostisk materiale ved ultralydveiledet cytologisk undersøkelse sammenliknet med palpasjonsveiledet cytologisk undersøkelse (17). Finnåls cytologi skal derfor utføres med ultralydveiledning. Det anbefales å bruke tynne nåler (25G eller 27G, hhv. 0,46 mm og 0,36 mm i diameter) uten aspirasjon. Unntaksvis kan en 23G-nål (0,60 mm i diameter) benyttes ved cystiske lesjoner. Ultralydveiledet finnåls cytologi sikrer at det blir stukket i «riktig» knute/lesjon, og i riktig område i knuten.

Cytopatologisk vurdering av materiale fra tyreoida

Henvisning til cytologisk undersøkelse bør inneholde informasjon om kliniske funn og funn ved ultralydundersøkelsen. Dette er avgjørende for at patologen skal kunne gi en god vurdering av preparatet, og for å unngå feiltolkning.

Cytologisk vurdering av finnålsutstryk fra tyreoidalesjoner følger den internasjonale Bethesda-klassifikasjonen (18). Innføringen av denne klassifikasjonen har bidratt til å dia-

gnosene avgitt av patologene er mer enhetlige, konsekvente og enklere for klinikerne å forholde seg til. Klassifikasjonssystemet ble introdusert internasjonalt i 2010, og ble oppdatert og revidert i 2017. Bethesda-klassifikasjonen på cytologiske preparater fra tyreoida ble implementert i Norge i 2013–14. Klassifikasjonen er inndelt i seks grupper. Hver gruppe har en betegnelse og er nummerert fra 1 til 6, der 1 er uegnet materiale, 2 er sikkert benignt materiale, 3 er uavklart materiale, 4 er neoplastisk materiale, 5 er malignitetssuspekt materiale, og 6 er sikkert malignt materiale. Det kan være små nyanser mellom ulike laboratorier med hensyn til klassifiseringen av cytologimaterialet i de seks gruppene, men klassifikasjonssystemet synes å være godt etablert i miljøene som utreder lesjoner i tyreoida. Bethesda-klassifikasjonen beskriver også risikoen for malignitet for hver av de seks gruppene og gir konkrete anbefalinger for videre håndtering. Dette er nyttig for legene som er involvert i utredningen. I Norge er det erfaringsmessig for mange ikke-vurderbare preparater (Bethesda-gruppe 1). Erfarne leger bør utføre den ultralydveiledede prøvetakingen for å øke andelen prøver med diagnostisk materiale (Bethesda-gruppe 2–6) (18). Uavhengig av hvem som punkterer, vil det være en fordel at en screener eller cytolog er

til stede når finnålspunksjonen utføres, slik at kvaliteten på materialet kan vurderes umiddelbart, såkalt *rapid on-site evaluation* (ROSE) (19). Vår erfaring er at et nært samarbeid mellom legen som utfører undersøkelsen (radiolog/kliniker), og screener/cytolog hever kvaliteten på utredningen.

Oppsummering

Knuter i tyreoida er vanlig, og de aller fleste er benigne. Ultralyd er den beste bildemodaliteten til å vurdere knuter i tyreoida. For å heve kvaliteten på ultralydundersøkelsene og for å unngå overdiagnostikk anbefaler vi målrettet opplæring av alle som utfører ultralyd av tyreoida. Legen som utfører ultralydundersøkelsen, bør bruke et standardisert rapporteringssystem (TIRAD). Finnåls cytologi bør utføres med ultralydveiledning. Tilstedeværende screener eller cytolog vil kunne bidra til å sikre prøve kvaliteten. Moderne utredning og behandling av knuter i tyreoida er avhengig av tett samarbeid mellom kliniker, radiolog og patolog.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 2.3.2020, første revisjon innsendt 12.5.2020, godkjent 15.6.2020.

ÅSE TANGERUD

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

EVA SIGSTAD

er ph.d., spesialist i patologi og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTIN HOLGERSEN FAGERLID

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

TROND HARDER PAULSEN

er spesialist i generell kirurgi og i endokrinkirurgi og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

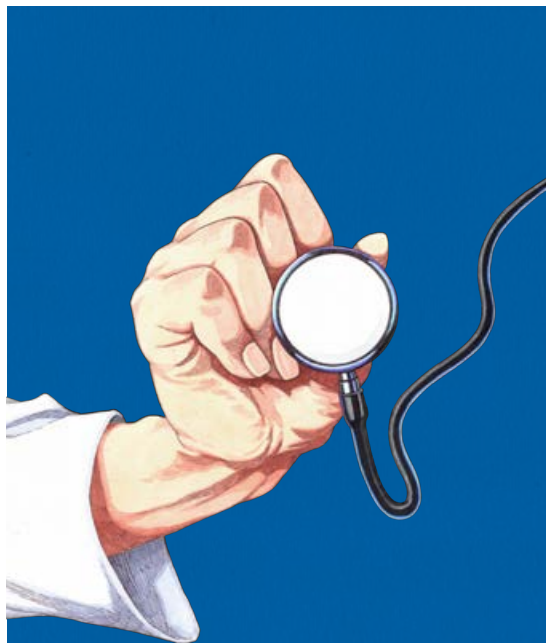
INGRID NORHEIM

er dr.med., spesialist i endokrinologi og seksjons- overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–214.
- Helsedirektoratet. Thyreoideakreft (skjoldbruskkjertelkreft) – handlingsprogram. Lest 20.5.2020.
- Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L et al. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 154–63.
- Cancer in Norway. 2018. Oslo: Krefregisteret, 2019. Lest 20.5.2020.
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G et al. WHO classification of tumours of endocrine organs. Lyon: International agency for research on cancer (IARC), 2017.
- Sauer T, Doughty RW, Orzsagh V et al. The cytopathologist in the hospital – Based Fnac clinic: US image guidance is our new tool to an even better Fnac practice. *Mathews Journal of Cytology and Histology* 2018; 2: 1–10.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14: 587–95.
- Dighe M, Barr R, Bojunga J et al. Thyroid ultrasound: state of the art part 1–thyroid ultrasound reporting and diffuse thyroid diseases. *Med Ultrason* 2017; 19: 79–93.
- Coleman SC, Smith JC, Burkey BB et al. Long-standing lateral neck mass as the initial manifestation of well-differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2000; 110: 204–9.
- Grant EG, Tessler FN, Hoang JK et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR thyroid imaging, reporting and data system (TIRADS) committee. *J Am Coll Radiol* 2015; 12: 1272–9.

- 11 Middleton WD, Teefey SA, Reading CC et al. Multi-institutional analysis of thyroid nodule risk stratification using the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208: 1331–41.
- 12 Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017; 6: 225–37.
- 13 Diaz F, Garcia Duitama I, Radosevic A et al. ACR-TIRADS and EU-TIRADS, are they so different? *European Congress of Radiology* 2019. doi: 10.26044/ecr2019/C-2490.
- 14 Fish SA. ACR TIRADS is best to decrease the number of thyroid biopsies and maintain accuracy. *Clin Thyroidol* 2019; 31: 113–6.
- 15 ACR TIRADS calculator. Lest 20.5.2015.
- 16 Hoang JK, Langer JE, Middleton WD et al. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2015; 12: 143–50.
- 17 Can AS, Peker K. Comparison of palpation-versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies in the evaluation of thyroid nodules. *BMC Res Notes* 2008; 1: 12.
- 18 Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017; 27: 1341–6.
- 19 Jiang D, Zang Y, Jiang D et al. Value of rapid on-site evaluation for ultrasound-guided thyroid fine needle aspiration. *J Int Med Res* 2019; 47: 626–34.



Lytt til Tidsskriftets nye podkast

NY EPISODE HVER 14. DAG

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

Stetoskopet finner du der du laster ned podkast.

GURI GRIMNES

guri.grimnes@unn.no
Endokrinologisk seksjon
Universitetssykehuset Nord-Norge
Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet

JOHAN SVARTBERG

Endokrinologisk seksjon
Universitetssykehuset Nord-Norge
Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet

RAGNAR MARTIN JOAKIMSEN

Endokrinologisk seksjon
Universitetssykehuset i Nord-Norge
Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet

INA BEATE OLSEN

Lungemedisinsk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge

GUNNAR OLTMANN

Abdomenseksjonen
Røntgenavdelingen
Universitetssykehuset Nord-Norge
Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet

EIRIK KJUS AAHLIN

Gastrokirurgisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge

LINE MOI

Avdeling for klinisk patologi
Universitetssykehuset Nord-Norge

Mann i 60-årene med tungpustethet og ødemer

En mann i 60-årene ble innlagt med ødemer, tungpustethet og hypertensjon. Det var starten på et langtrukket og uvanlig sykdomsforløp med diagnostiske og behandlingsmessige utfordringer.

En mann i 60-årene med kjent astma, kronisk obstruktiv lungesykdom og seboreisk eksem ble under en ferie innlagt i sykehus grunnet økende hevelse i ansiktet og underekstremitetene samt dyspné som hadde vart noen uker. Han sto på tiotropiumbromid, montelukast og simvastatin, og hadde brukt betametasonsalve inntil for to måneder siden. Han hadde røykt cirka én pakke tobakk per uke, men sluttet

fire år før det aktuelle. Gjennom flere år hadde han merket redusert muskelkraft, mer irritabelt humør, økende bukomfang og tendens til blåmerker.

Klinisk undersøkelse viste at pasienten var afebril, med blodtrykk 195/118 mm Hg, respirasjonsfrekvens 24 per minutt, regelmessig puls på 96 slag/min og SaO₂ 94 %. Vekten var 81 kg, mot selvoppgitt 71 kg to måneder tidligere. Han hadde generalisert ødem, proksimal myopati og rundt ansikt, men ikke fettansamling i nakken eller striae.

Hematologiske blodprøver viste normale funn, CRP 13 mg/l (referanseverdi < 5), glukose 11,2 mmol/l (4,2–6,3), HbA1c 54 mmol/mol, kalium 2,3 mmol/l (3,5–4,4) og kreatinin 66 µmol/l (60–105). Han hadde lett troponin T-stigning med 69–57 ng/l (< 15) og normale proBNP-verdier. EKG viste sinusrytme med negativ T i nedreveggsavledninger og ST-depresjoner i V3–V6. Ekkokardio-

grafi viste ejeksjonsfraksjon 55 % og mulig lett nedsatt kontraktilitet i septum basalt. CT thorax viste ingen tegn til lungeemboli. CT abdomen og bekken viste betydelig økt tetthet i krøset, som ga mistanke om pannikulitt eller pankreatittsekvele med fettvevsnekrose.

Ved akuttinnleggelse på grunn av dyspné og ødemer er det flere tilstander som må vurderes, inkludert hjertesvikt og lungeemboli. Man fant etter initial utredning ikke holdpunkter for dette. Symptomer og funn ga mistanke om hyperkortisolisme.

Hormonblodprøver viste morgenkortisol 1 620 nmol/l (130–600), adrenokortikotrop hormon (ACTH) 9,6 pmol/l (2,0–11,4), tyreoidestimulerende hormon (TSH) 0,24 mIE/l (0,2–4,3), fritt tyroksin (FT₄) 7 pmol/l (9–22), follikkelstimulerende hormon (FSH) 4,6 IU/l (< 12), luteiniserende hormon

Ramme 1

Utredning ved Cushings syndrom (1)
1. Primærutredning ved mistanke om Cushings syndrom
a) Kort deksametason-suppresjonstest: 1 mg deksametason gis kl 23. Neste morgen kl. 8 måles kortisol, som skal være suppressert (< 50 nmol/l). Falskt høy verdi kan ses ved:
rask nedbryting av deksametason, f.eks. ved enzyminduksjon grunnet annen medikasjon (fenytoin, karbamazepin, glitazoner)
økt kortisolbindende globulin på grunn av østrogenilskudd/p-piller
b) Døgnurinsamling med måling av fritt kortisol. Feilkilder:
ufullstendig samling (falskt lav verdi)
stort urinvolum (falskt høy verdi)
alvorlig stress, akutt sykdom, depresjoner, fedme, polycystisk ovariesyndrom (falskt høy verdi)
nyresvikt (GFR<30 ml/min (falskt lav verdi))
c) Spyttkortisol kveld. Falskt forhøyet verdi kan ses ved:
Blodtilblanding fra munnslimhinne
Unormal døgnrytme
2. Videre utredning etter påvist Cushings syndrom
Ved videre utredning skal man skille ACTH-avhengig fra ACTH-uavhengig Cushings syndrom. ACTH måles på morgenen kl. 8–9:
ACTH > 4,4 pmol/l = ACTH-avhengig
ACTH < 2,0 pmol/l = ACTH-uavhengig
ACTH 2,0–4,4 pmol/l = gråsoner
3. Videre utredning ved ACTH-avhengig Cushings syndrom
Ektopisk ACTH-overproduksjon skal skilles fra ACTH-produserende hypofysetumor. Dette er basert på at en hypofysetumor til en viss grad lar seg påvirke av sedvanlige reguleringsmekanismer.
Utvidet deksametason-suppresjonstest: Deksametason 0,5 mg × 4 gis over to dager, og serum-kortisol måles påfølgende morgen. Kortisol forventes å falle minst 30 % ved ACTH-produserende hypofysetumor.
CRH-test: 100 µg kortikotropinfrigjørende hormon (CRH) injiseres, og s-kortisol og ACTH måles før injeksjon og etter 15 og 30 minutter. En ACTH-produserende hypofysetumor responderer på dette med stigning i nivåer av ACTH og kortisol, hvor kortisol forventes å stige minst 20 % ved ACTH-produserende hypofysetumor.

(LH) 1,5 IU/l (< 9), testosteron 2,3 nmol/l (10–28), seksualhormonbindende globulin (SHBG) 24 nmol/l og prolaktin 170 mIU/l (86–324). Kortisolnivået på kvelden var 1 270 nmol/l.

Sammen med det kliniske bildet ga forhøyet kortisol uten døgnvariasjon og ACTH i øvre normalområde mistanke om ACTH-avhengig Cushings syndrom. Slike verdier kan imidlertid også ses som fysiologisk respons på en akutt sykdom. Figur 1 viser kroppens regulering av kortisolproduksjon.

Det ble utført kort deksametason-suppresjonstest (ramme 1) (1), hvor morgenkortisol var 1 050 nmol/l, dvs. upåvirket.

Suppresjonstesten styrket mistanken om Cushings syndrom. Med så pass høye ACTH-verdier er autonom produksjon i binyre utelukket, men det vil være usikkert om det er hypofysetumor eller ektopisk produksjon som har forårsaket verdiene. Nærmere avklaring baseres på at en ACTH-produserende hypofysetumor til en viss grad lar seg påvirke av sedvanlige reguleringsmekanismer (ramme 1).

Det ble gjort deksametason-suppresjonstest over to døgn og CRH-test, uten at kortisol- eller ACTH-verdiene endret seg. MR hypofyse viste normale funn.

Pasienten hadde også påvirkning av flere hypofyseakser, med lav testosteronverdi sammen med lave gonadotropinverdier (hypogonadotrop hypogonadisme) samt lav TSH-verdi sammen med lav FT₄-verdi (sekundær hypotyreose). Begge kunne peke mot hypofysær sykdom, hvor manglende stimulering fra hypofysen medfører svekket hormonproduksjon i endeorganene testikler og tyreoider. Imidlertid kan alvorlig sykdom gi suppresjon av gonadotrop akse (1), og tyreoideprovne kunne passe med ikke-tyreoidal sykdom (2).

Parallelt med primærutredningen ble pasienten satt på behandling for hypertensjon, hypokalemi og hyperglykemi i form av spironolakton, amlodipin, kaliumklorid og insulin. Samlet ga resultatene mistanke om ektopisk Cushings syndrom, og han ble etter seks dager overflyttet til sitt lokale universitetssykehus for videre utredning. Allmenntilstanden var da betydelig bedre.

Ny CT thorax og abdomen ble tatt ti dager etter forrige CT. Igjen fant man en 10 × 15 cm stor oppfylning i mesenteriet. Ved biopsi fra oppfylningen ble det kun påvist bindevev og områder med

muciner. Det var ikke påvisbare celler i rutinefarget snitt. Immunhistokjemiske undersøkelser var negative for de nevroendokrine markørene kromogranin, synaptofysin og CD56 samt epitelmarkøren cytokeratin (CK). Det var usikkert om biopsimaterialet var representativt. Karsinoembryonalt antigen (CEA) og glykoproteinet CA125 i serum var begge normale. Samlet sett oppfattet vi oppfylningen som mulig fettvevsnekrose.

Regranskning av de tidligere CT-undersøkelsene viste en rund kontrastladende kaviterende fortetning på 16 mm (figur 2) i venstre underlapp nær øsofagus. Transøsofageal ultralyd med finnålsaspirasjonscytologi påviste noen få grupper tettliggende celler med tydelige cellegrenser, lite cytoplasma og kjerner med lett kornet kromatin uten tydelig nukleol. Cellene ble oppfattet som lett atypiske, men av uvis opprinnelse. I tillegg inneholdt prøven regelmessige plateepitelceller og sannsynlig reaktivt sylinderepitel, antatt fra stikk kanal gjennom øsofagus og lunge. Materialet var for sparsomt for immunhistokjemiske undersøkelser.

To uker etter finnålsaspirasjonscytologien ble det ble gjort positronemisjonstomografi (PET) med fluorodeoksyglukose (FDG) og CT som viste økt opptak av fluorodeoksyglukose i distale deler av øsofagus samt i lungeforandringen. Opptaket kunne skyldes gjennomgått prosedyre, og man planla derfor gjentatt undersøkelse etter 5–6 uker. Pasienten var imidlertid blitt dårligere, og man startet behandling med ketokonazol.

Medikamentell behandling av hyperkortisolisme baserer seg på hemming av forskjellige ledd i steroidsyntesen. Ketokonazol hemmer flere enzymer i steroidsyntesen, har langsomt innsettende effekt og kan gi blant annet gynecomasti og levertoksisitet. Metyrapon gir raskere effekt og hemmer kun siste trinn av kortisolisyntesen. Samtidig øker nivåene av binyreandrogener, som kan gi hirsutisme hos kvinner. Etomidate har også rask effekt og administreres intravenøst. Dette brukes som anestesimiddel, kan gi sedasjon og krever at pasienten blir overvåket. Vårt valg var pragmatisk basert på hva som var tilgjengelig innen rimelig tid.

Tre uker senere ble pasienten innlagt med buksmerter, kvalme og oppkast. Han hadde utspilt buk med palpasjonssmerter i epigastriet, normale tarmlyder og høye inflammasjonsmarkører. Det ble startet behandling med cefotaksim mot infeksjon uten sikkert fokus. CT abdomen viste voksende oppfylning som nå strakk seg fra mesenteriet og opp til pankreas og duodenum. CRP steg til 443 mg/l, og antibiotika ble endret til

piperacillin/tazobaktam. Blodkulturene var negative. Han var vedvarende afebril, men samtidig immunosupprimert pga. steroidoverproduksjon. På vital indikasjon ble det utført laparotomi. Man fant en stor abscess og nekrotisk vev, som ved nekrotiserende pankreatitt. Abscesshulen ble tømt og dren innlagt.

Etter hvert tømte det seg gallelignende væske i drenene, og man mistenkte tynntarmsperforasjon. Det ble gjort gastroskopi, uten tegn til perforasjon av duodenum, men ved reoperasjon fant man en perforasjon helt mot Treitz' ligament. Denne ble lukket. Kromogranin A-verdien var lett forhøyet, på 10 nmol/l (< 6). Ny FDG-PET/CT ble utført, og det ble ikke sett økt FDG-opptak knyttet til lungetumor/øsofagus, som ved første undersøkelse. Oktreotidscintigrafi avdekket heller ikke patologisk akkumulasjon av somatostatinreseptorpositivt vev.

Utredningen så langt viste ikke entydig at det forelå en ACTH-produserende lungetumor. Kromogranin A-verdien, som er økt ved de fleste neuroendokrine tumorer, var lett forhøyet. Imidlertid var prøven tatt etter at pasienten hadde begynt med protonpumpemhemmer, hvilket kan gi falskt forhøyede verdier. Dessverre ble det ikke fanget opp at pasientens glukosenivå var forhøyet ved den andre FDG-PET-undersøkelsen, noe som øker risikoen for falskt negative funn.

Pasienten kom seg greit etter operasjonen og ble utskrevet til opp trening på sykehjem. Behandling med ketokonazol ble etter hvert endret til metyrapon, da det lot seg skaffe. Han kom seg raskt under rehabiliteringsoppholdet, og allmenntilstanden var betydelig bedre da han en måned senere ble innlagt for ny evaluering. Denne gangen hadde han morgenkortisol på 755 nmol/l (ACTH 18,7 pmol/l) og kveldsverdi 393 nmol/l (ACTH 11,2 pmol/l). Kortisolverdien falt til 140 nmol/l etter kort deksametason-suppresjonstest. Døgnurinmåling viste fritt kortisol på 267 nmol/24 t (45–272 nmol/24 t).

Vi tolket tendensen til normalisering av kortisolverdiene til at det hele hadde vært en fysiologisk respons på interkurrent sykdom. Mistanken om at det fortsatt kunne foreligge en ACTH-produserende tumor, var dermed svekket.

Behandlingen med metyrapon, spironolakton og amlodipin ble avsluttet. Pasienten fikk opp trening og gjeninnhent et gradvis vekt og muskulatur. Fire måneder etter operasjonen var blodtrykket normalt uten medikasjon og vekten 68 kg.

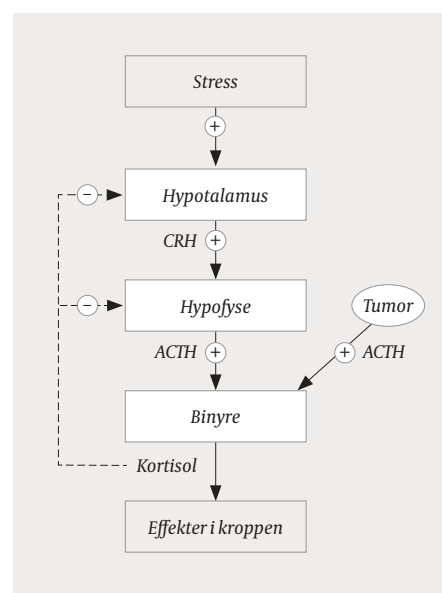
Ytterligere 12 måneder etter dette var klinisk status tilfredsstillende, og morgenkortisol 266 nmol/l. Oppfølgingen ved endokrinologisk poliklinikk ble da avsluttet.

Ytterligere to år senere ble det på kontroll hos lungelege bemerket økende sentral fedme, og det ble målt kortisol kl. 14, som var 750 nmol/l. Han ble innlagt for ny endokrinologisk utredning. Her kom det frem at han det siste halvåret på nytt var blitt hoven i ansiktet, fikk lettere blåmerker og var mer urolig. Han hadde hypertensjon, 160/105 mm Hg, rundt ansikt og sentral fedme med tynne ekstremiteter. Ben tetthetsmåling avdekket osteopeni med T-skår -1,9 i lårhalsen. Kortisolverdiene var 437 nmol/l morgen og 529 nmol/l kveld, med korresponderende ACTH-verdier 17,4 og 16,7 pmol/l. Kveldsverdiene for kortisol i spytt var forhøyet, og kortisol ble ikke suppressert verken etter kort eller lang deksametason-suppresjonstest. Døgnurin-samlingen viste fortsatt normal mengde fritt kortisol, og MR hypofyse viste normale funn. CT avdekket cystiske forandringer i pankreas med utvidelse av pankreasgang, og tumoren i venstre lunges underlapp målte 17 mm og var blitt mer homogen. Tumor ble beskrevet å ha bred tilfesting til pleura og kunne være pleural. CT-funnet i pankreas ble vurdert til ikke å være malignitetssuspekt, og kontroll med magnetisk resonanskolangiopankreatografi (MRCP) ble planlagt seks måneder frem i tid.

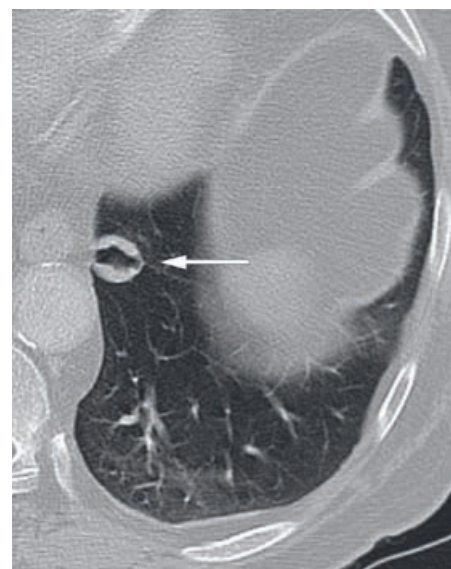
Ved regranskning av bildene fant man imidlertid en hypervaskulær lesjon i colon ascendens som kunne være forenlig med neuroendokrin tumor (NET). Parallelt kom prøvesvarene at progastrinfrigjørende peptid (proGRP) var 4 053 ng/l (< 80 ng/l) og nevronspeifikk enolase (NSE) 9,5 µg/l (< 12 µg/l).

På nytt forelå mistanke om ektopisk Cushings syndrom. Forhøyet proGRP styrket mistanke om tumor med neuroendokrin differensiering, men siden lungesjonen var tilnærmet uendret over tre år, FDG-opptak ikke var økt på siste FDG-PET/CT eller var synlig på oktrotidscintigrafi, og finnålsaspirasjonscytologi tidligere var gjort, ville vi avvete resultatene fra planlagt koloskopivurdering før ny lungeutredning.

Ved koloskopiundersøkelse gjenfant man ingen tumor i colon ascendens, men små polypper lenger distalt. Histologi viste tubulære adenomer med lavgradig intraepitelial neoplasi. Kromogranin A-verdien var nå 5,6 nmol/l (endret ref. < 3,5). Ny oktrotidscintigrafi var negativ. Før planlagt lungeutredning ble pasienten innlagt med muskelsvakhet, generell hevelse og psykisk uro. Kortisol- og ACTH-verdier var stigende til hen-



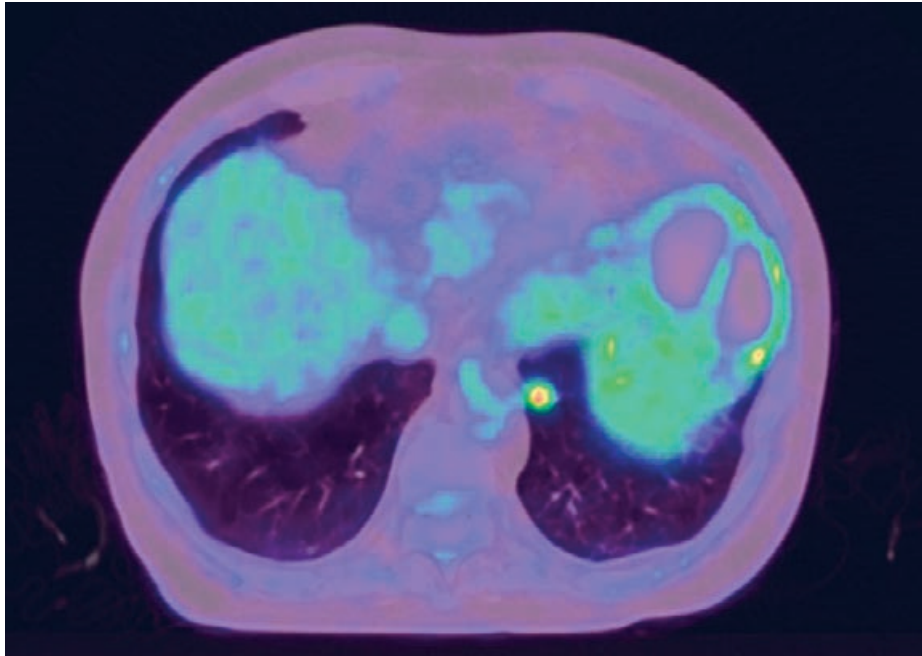
Figur 1 Regulering av kortisolutskilling



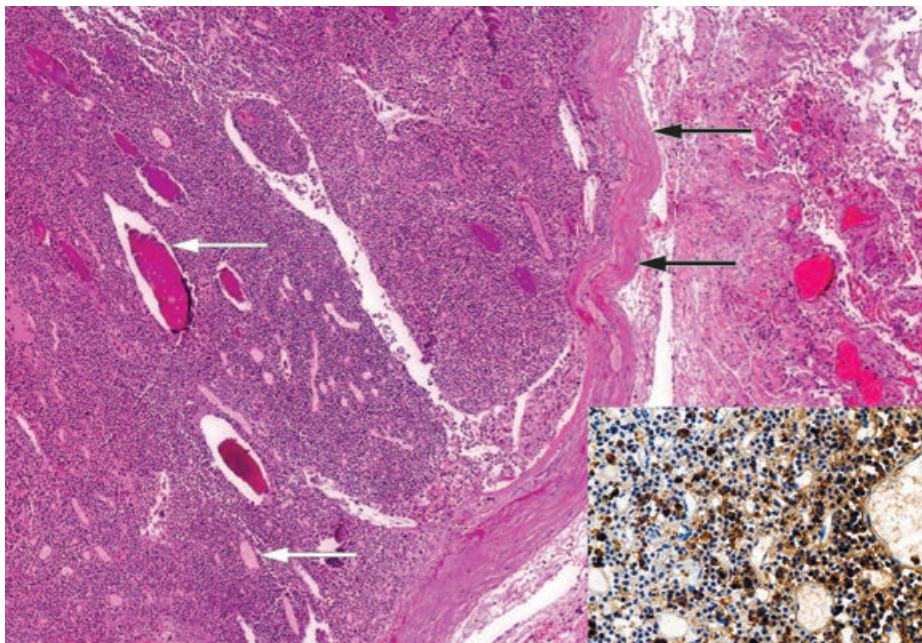
Figur 2 Aksial rekonstruksjon av CT-undersøkelse med intravenøs kontrast og lungeemboli-protokoll tatt ved første innleggelse. Her ses lungetumor (markert) medialt basalt i venstre underlapp. Lungetumor er kavitertende, med fortykket vegg med bløtvevstetthet 40-50 HU.

holdsvis rundt 900 nmol/l og 22 pmol/l både morgen og kveld. Kortisol i spytt kveld og kortisol i døgnurin var begge sterkt forhøyet.

På bakgrunn av tidligere sykehistorie, der vi hadde konkludert med en fysiologisk forbigående kortisoløkning, avvante vi oppstart av medikamenter rettet mot kortisoloverpro-



Figur 3 Økt FDG-opptak i tumor mediant og basalt i venstre lunges underlapp ved FDG-PET/CT tatt under siste innleggelse.



Figur 4 Hematoksylins- og eosinfarget histologisk snitt fra lunge ved obduksjon viser lungevev med en velavgrenset, kapselkledd svulst (markert med sorte piler). Svulstcellene vokser hovedsakelig i flak og er uniforme med moderat mengde cytoplasma og runde, mørke kjerner. Ved immunhistokjemisk undersøkelse var svulstcellene positive for neuroendokrine markører. Samlet var de histologiske funnene forenlig med lavgradig neuroendokrin svulst, såkalt karsinoid, i lunge. Det ble i tillegg utført immunhistokjemisk undersøkelse for adrenokortikotropt hormon (ACTH). Innfelt ses detalj fra immunhistokjemisk farget snitt som viser positivitet for ACTH i svulstcellene som fremkommer som brunfarge i cytoplasma.

duksjon og planla snarlig endoskopisk ultralydundersøkelse og finnålsaspirasjonscytologi av lungetumor.

Pasienten utviklet i mellomtiden magesmerter og utspilt buk. Grunnet respirasjonsbesvær ble han lagt på intensivpost med respirasjonsstøtte. Endoskopisk ultralydundersøkelse måtte utsettes, men man gjorde ny FDG-PET/CT fire år etter siste undersøkelse. Denne gangen var det økt FDG-opptak basalt i venstre underlappstumor (figur 3).

CT abdomen viste funn forenlig med akutt nekrotiserende pankreatitt. Pasienten ble ansett som inoperabel grunnet komorbiditet og ble behandlet konservativt med drenering og antibiotika. Hans kliniske tilstand forverret seg raskt, og han døde med pankreatitt og respirasjonssvikt.

Det ble utført obduksjon. Svarende til pankreas' anatomiske lokalisasjon og videre under diafragma på venstre side var det rikelig gråbrunt nekrotisk materiale. Det ble påvist sparsomt med bevart pankreasvev med spredte hvite stearinflekker som ved pankreatitt, med overgang til nekrotisk område forenlig med utbredt nekrotiserende pankreatitt. Mediant i venstre lunges underlapp subpleuralt var det en 16 mm stor velavgrenset svulst. Svulsten var rødbrun med fast konsistens og homogen snittflate. Ved mikroskopisk undersøkelse var den kapselkledd og bestod av små celler voksende i flak, med moderat mengde cytoplasma og runde kjerner uten tydelig nukleol (figur 4). Det var svært få mitoser og ingen sikker nekrose. Cellene i svulstvevet var positive for de neuroendokrine markørene CD56, synaptofysin og kromogranin A, mens tilstøtende lungevev var negativt.

Immunhistokjemisk farging for ACTH viste tydelig positivitet i cytoplasma i svulstcellene. Betydningen av proliferasjonsmarkøren Ki67 i obduksjonsmaterialet er usikker, men det ble bemerket svært lav Ki67 i svulstvevet mens det forelå spredt positivitet i tilstøtende lungevev, hovedsakelig i områder med kronisk betennelse. Det histologiske bildet passet med lavgradig neuroendokrin tumor i lunge, såkalt karsinoid, hvor funn av < 2 mitoser per 2 mm², Ki67 ≤ 5 % og fravær av nekrose er forenlig med typisk karsinoid (3). For øvrig var binyrene litt store og preget av autolyse, men med bevart overordnet arkitektur. Hypofysen var upåfallende og uten holdepunkt for adenom.

Samlet var klinisk utredning og funn ved obduksjonen forenlig med Cushings syndrom forårsaket av ektopisk ACTH-produksjon fra karsinoid tumor i lunge. Det kliniske forløpet kunne passe med sykklisk Cushings syndrom (4).

Diskusjon

Diagnostikk av Cushings syndrom er utfordrende. Spesielt kan det være vanskelig å skille fysiologisk fra patologisk kortisolforhøyelse. Syklisk Cushings syndrom, hvor episoder med hyperkortisolisme avbrytes av perioder med normal kortisolsekresjon, er svært sjelden og byr på særlige diagnostiske utfordringer (4).

Flere faktorer bidro til at diagnosen i dette tilfellet ikke ble sikker før det var for sent. Pasienten ble klinisk og biokjemisk frisk etter at tyntarmsperforasjon og pankreatitt ble kirurgisk behandlet i første runde. Dette gjorde at vi oppfattet hans forbigående hyperkortisolisme til å ha vært en fysiologisk respons. Årsaken til sykdommen – en langsomtvoksende neuroendokrin tumor i lunge – ble ikke vektlagt nok tidlig i forløpet, da den var utseendemessig benign, og verken FDG-PET/CT, oktreotidscintigrafi eller cytologi ga initialt mistanke om malignitet.

De to første FDG-PET/CT-undersøkelsene kunne imidlertid gi grunn til mistanke om både falskt positive og falskt negative funn, da første undersøkelse ble tatt for tidlig etter prøvetaking av tumor og andre med forhøyet blodsukker. Oktreotidscintigrafi kan også underestimere opptak for neuroendokrine tumorer under 2 cm. Vi burde derfor lagt mer vekt på å få avklart lungeforandringen tidligere i forløpet, helst med perkutan lungebiopsi etter at den første finnåspirasjonscytologien fra lungetumor ikke ga konklusiv diagnose. Ved klinisk funn av hyperkortisolisme kan ikke én enkelt negativ cytologisk prøvetaking tillegges avgjørende vekt.

Ved symptomresidiv medførte interkurrent sykdom samt oppfølging av andre funn at ny prøvetaking stadig ble utsatt. I dag er PET/CT

med ⁶⁸Ga-DOTATOC et alternativ i utredningen. Denne er mer følsom for neuroendokrine tumorer med lav Ki67 enn FDG-PET/CT (5) (ramme 2).

Behandlingsmessig valgte vi å ikke sette inn kortisolsenkende behandling under andre sykdomsperiode. Dette var begrunnet med sterk mistanke om at kortisolstigningen var sekundær til underliggende pankreatitt – og ikke motsatt – og man var redd for å utløse en relativ binyresvikt. I ettertid er det lett å tenke at vi burde ha startet med eksempelvis metyrapon kombinert med kortikosteroidsubstitusjon basert på klinisk respons. Bilateral adrenalectomi for rask sykdomskontroll kan også vurderes, men var ikke aktuelt i dette tilfellet, hvor man måtte avstå fra kirurgi grunnet komorbiditet.

I stedet for vår initiale tolkning, at kortisoløkningen kom sekundært til pankreatitt, kan man undres på om pasientens pankreatitt var utløst av de høye kortisolnivåene. I en kasus-kontroll-studie fant man økt risiko for akutt pankreatitt hos brukere av perorale glukokortikoider (OR 1,53, 95 % konfidensintervall 1,27–1,84) (6). Likedan er det rapportert tilfeller hvor pasienter fikk pankreatitt etter oppstart med perorale steroider – ikke bare én gang, men også ved reeksponering (7, 8).

Dette sykdomsforløpet var langvarig og krevende og endte dessverre fatalt. Pasientens pårørende har et ønske om at man drar lærdom av denne historien, som demonstrerer at man ikke skal undervurdere det neuroendokrine potensialet til tilsynelatende uskyldige lunge-tumorer. Den viser også at forløpet til syklisk Cushings syndrom kan være svært langtrukket. I tillegg stiller avanserte diagnostiske prosedyrer store krav til kommunikasjon om potensielle feilkilder og feiltolkninger.

Ramme 2

Bildedagnostikk ved mistanke om neuroendokrin tumor i lunge (3).

FDG-PET/CT er anbefalt hos alle pasienter med lungekreft som er aktuelle for kurativ behandling.

Neuroendokrine tumorer kan ha varierende opptak ved FDG-PET/CT.

Neuroendokrine tumorer uttrykker oftest somatostatinreseptorer og anbefales utredet med somatostatinreseptorbasert bildediagnostikk, som oktreotidscintigrafi eller PET/CT med ⁶⁸Ga-DOTATOC.

PET/CT med ⁶⁸Ga-DOTATOC foretrekkes foran oktreotidscintigrafi grunnet bedre sensitivitet.

Typiske karsinoide tumorer har lav proliferasjonsaktivitet (Ki67-indeks) og høy somatostatinreseptoruttrykk og avbildes godt ved somatostatinreseptorbasert bildediagnostikk.

Atypiske karsinoide tumorer har ofte høyere proliferasjonsaktivitet (Ki67-indeks) og lavere somatostatinreseptoruttrykk og avbildes da vanligvis med høyere opptak ved FDG-PET/CT.

Pasientens ektefelle har samtykket til at artikkelen blir publisert.

Takk til overlege Trond Bogsrud ved Nukleærmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, for faglige innspill og tilrettelegging av nukleærmedisinske bilder. Takk også til Bildediagnostisk avdeling, Akershus universitetssykehus for bruk av CT-bilde (figur 2).

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 19.11.2019, første revisjon innsendt 1.4.2020, godkjent 19.5.2020.

GURI GRIMNES

er spesialist i endokrinologi, overlege og første-amanuensis.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JOHAN SVARTBERG

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

RAGNAR MARTIN JOAKIMSEN

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

INA BEATE OLSEN

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

GUNNAR OLTMANN

er spesialist i radiologi, overlege og universitetslektor.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EIRIK KJUS AAHLIN

er spesialist i generell kirurgi og i gastroenterologisk kirurgi og er overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LINE MOI

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

LITTERATUR

- 1 Jørgensen AP, Tazmini K. red. Nasjonal veileder i endokrinologi. Lest 19.5.2020.
- 2 Fliers E, Bianco AC, Langouche L et al. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 816–25.
- 3 Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Lest 19.5.2020.
- 4 Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 245–54.
- 5 Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3231–44.
- 6 Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexlius TS et al. Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 444–9.
- 7 Levine RA, McGuire RF. Corticosteroid-induced pancreatitis: a case report demonstrating recurrence with rechallenge. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1161–4.
- 8 Felig DM, Topazian M. Corticosteroid-induced pancreatitis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 1016.



Abonner på Tidsskriftets nyhetsbrev

HOLD DEG OPPDATERT

Ønsker du å motta vårt nyhetsbrev en gang i uken?

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.

MICHAEL HAHN

michael.hahn@helse-fonna.no
Klinikk for akuttmedisin
Haugesund sjukehus

MARIA ELENA HUANCA CONDORI

Klinikk for akuttmedisin
Haugesund sjukehus

ATLE TOTLAND

Hjerte- og lungeavdelingen
Haugesund sjukehus

EINAR K. KRISTOFFERSEN

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin
Haukeland universitetssjukehus

Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

TOR AUDUN HERVIG

Eining for immunologi og transfusjonsmedisin
Haugesund sjukehus

Klinisk Institutt 2
Universitetet i Bergen

Pasient med alvorlig covid-19 behandlet med rekonvalesensplasma

Covid-19 kan føre til livstruende sykdom. I påvente av vaksinasjon og dokumentert effektiv behandling utprøves flere alternative behandlinger. Dette er den første publiserte beskrivelsen av en pasient som fikk behandling med rekonvalesensplasma i Norge.

En mann i 70-årene ble innlagt etter åtte dagers sykehistorie med febrilia. Siste døgnet før innleggelse tilkom akutt forverring med tungpustethet og forvirringstilstand. Pasienten var fra tidligere frisk og brukte kun protonpumphegninger som fast medikasjon. Da han ankom sykehuset, var han våken, men ikke orientert for tid eller sted. Han hadde SpO₂ på 88 % med 15 l/min oksygen på reservoarmaske, respirasjonsfrekvens 42 per minutt, temperatur 40,7 °C, hjertefrekvens på 114 slag/min og blodtrykk 134/64 mm Hg. Første blodgass med oksygen 15 l/min viste pH 7,56 (7,35–7,45), PaO₂ 6,2 kPa (9,6–12,4), pCO₂ 3,4 kPa (4,7–5,9), bikarbonat 22 mmol/l (22–26) og laktat 2,9 mmol/l

(0,4–1,8). Røntgen thorax viste diffust utbredte fortetninger bilateralt. På sterk mistanke om covid-19 ble pasienten flyttet til isolat på intensivavdelingen. Grunnet alvorlig respirasjonssvikt ble han raskt intubert og tilkoblet respirator.

Respiratorbehandlingen forløp relativt ukomplisert første uken, og han ble ekstubert dag 7 etter innleggelse. Neste dag ble han igjen intubert grunnet respirasjonssvikt. Den respiratoriske situasjonen forverret seg, og både oksygeneringen og ventilasjonen ble dårligere (figur 1a–b). Kliniske funn var nå forenlige med klassisk akutt lungesviktsyndrom (ARDS) med stive lunger, og CT thorax dag 15 viste betydelige lungeforandringer og perifer lungeemboluser (figur 2).

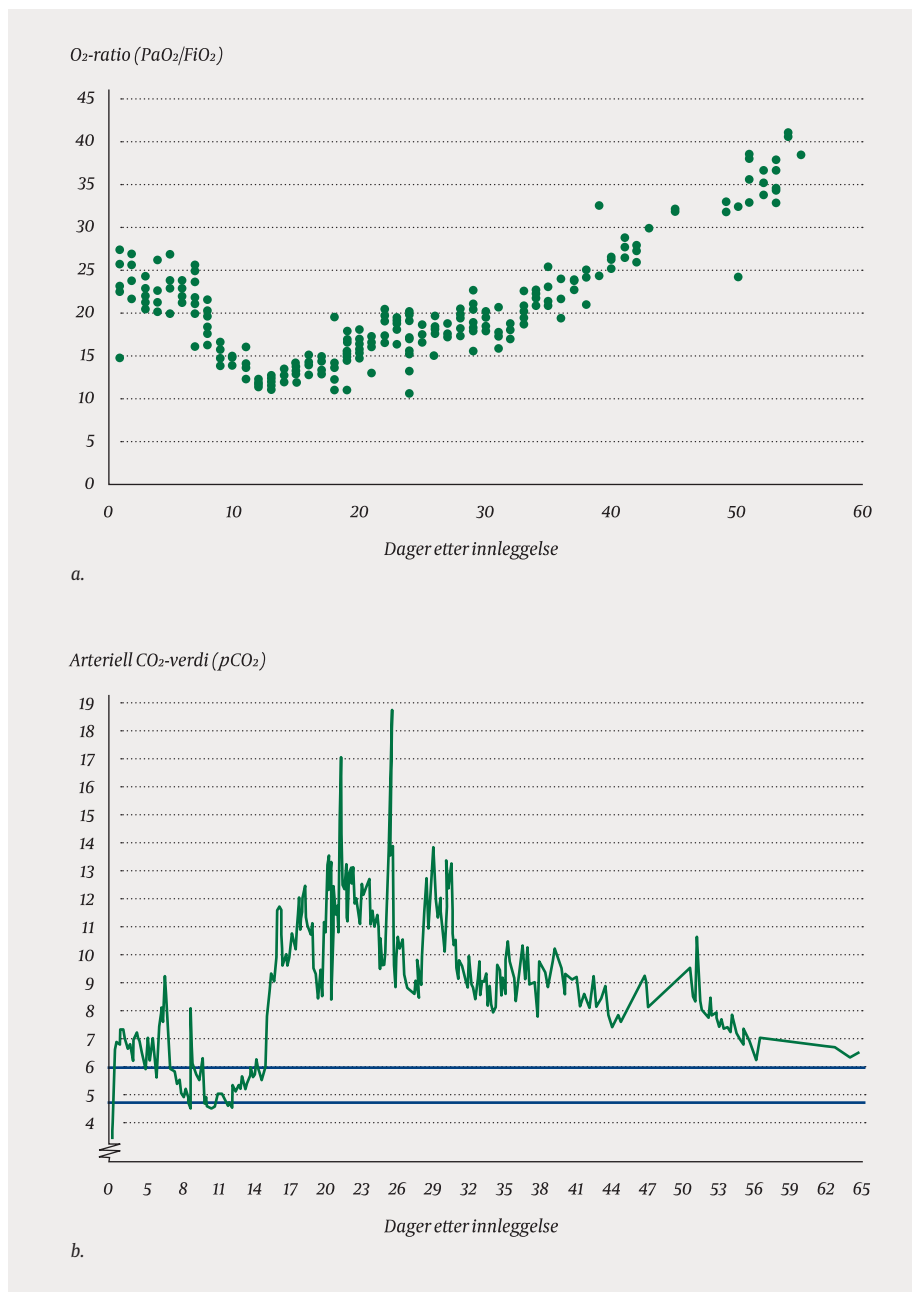
For å klare å ventilere pasienten tilstrekkelig, ble han i en lengre periode dypt sedert og muskelrelaksert, med både boluser og kontinuerlig infusjon med muskelrelaxerende midler over flere dager. Det ble forsøkt mageleie i flere omganger, uten bedring, og pasienten måtte snus tilbake i ryggleie grunnet vanskelig ventilering med betydelig økning av pCO₂ (figur 1).

Sars-CoV-2 ble påvist da han ankom sykehuset, men ellers var det ingen vekst i blodkulturer, urin eller bronkial skylleprøve. Antibiotikabehandling var langvarig, initialt i

forløpet empirisk og kontinuert grunnet feber og høy CRP, selv om det ikke ble påvist agens. Sirkulatorisk var pasienten stabil og stort sett uten behov for vasopressor. Han hadde flere episoder med atrieflimmer, som ble behandlet både medikamentelt og med elektrokonvertering. Kreatininverdien steg opptil 150 µmol/l (60–105), men pasienten utviklet ikke behandlingskrevende nyresvikt.

Nasofarynksprøve for sars-CoV-2 var fortsatt positiv dag 23. Pasienten var etter lang tids intensivbehandling svært preget, med betydelig muskelsvinn og vedvarende respirasjonssvikt. Om pasienten ville overleve den aktuelle sykdommen, var usikkert. Behandling med rekonvalesensplasma ble derfor diskutert med blodbanken. Det var på dette tidspunktet kommet oppfordring fra helsemyndighetene i EU om å bruke rekonvalesensplasma. Det ble fremskaffet plasma fra to blodgivere, og pasienten fikk transfusjon med rekonvalesensplasma dag 31. Begge blodgiverne hadde gjennomgått verifisert covid-19-infeksjon, og den ene hadde i tillegg fått påvist IgG-antistoff mot sars-CoV-2 i høyt nivå. Til sammen 900 ml rekonvalesensplasma ble derfor transfundert, med langsom infusjonshastighet.

I løpet av det neste døgnet ble pasienten afe-



Figur 1 Pasientens forløp av a) O₂-ratio (PaO₂/FiO₂) og b) arteriell CO₂-verdi (pCO₂).

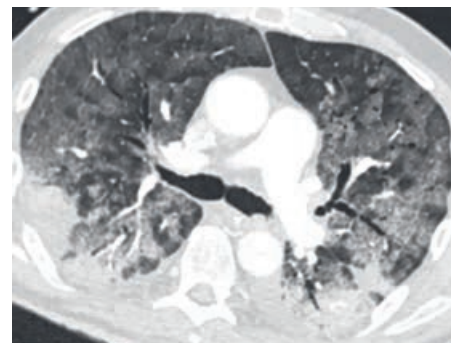
bril, og sars-CoV-2-test fra nasofarynx tatt dag 32 var negativ. To påfølgende prøver fra lunge var også negative. Pasienten ble flyttet ut av isolasjon dag 36 og fra intensivavdelingen dag 63. Han var da uten respirasjonsstøtte.

Diskusjon

Denne kasuistikken er en kort oppsummering av et langvarig og komplisert intensivfor-

løp hos en pasient med covid-19. Pasienten var en tidligere frisk mann med CFS-skår (clinical frailty scale) på 1 (veldig sprek) (1).

Covid-19 er en ny sykdom, og hos denne pasienten ble alternative medikamenter og behandlingsalternativer fortløpende diskutert. Dag 31 var pasienten kritisk dårlig, og ytterligere terapeutiske tiltak var nødvendig. Ut ifra tilgjengelig litteratur ble passiv immunisering ved hjelp av rekonvalesensplasma vurdert som beste alternativ. Passiv immunise-



Figur 2 CT thorax (aksiale snitt) tatt dag 15 viser uttalt mosaikkmønster med matglassforandringer i begge lunger.

ring brukes i behandling av flere infeksjonssykdommer (2, 3), inkludert sars (4). Behandling med rekonvalesensplasma ved covid-19 var allerede forsøkt i flere land (5, 6), og vi fant det derfor etisk rett å gjennomføre behandlingen i samråd med pasientens familie. På dette tidspunktet var ikke validerte analyser for nøytraliserende antistoff mot sars-CoV-2 tilgjengelig i Norge. I litteraturen og i nylig iverksatte protokoller var ingen veldefinert plasmadose angitt. På bakgrunn av pasientens alvorlige tilstand og usikkerhet knyttet til forekomst av nøytraliserende antistoff i donorplasma, ble det bestemt å bruke to blodgivere.

Siden pasienten hadde fått intensivbehandling både i forkant av og parallelt med plasma-transfusjonen, kan man ikke med sikkerhet si hvor stor betydning infusjon med rekonvalesensplasma hadde. Men kvelden for plasma-transfusjonen sammenfaller med et vendepunkt i sykehistorien. Ut fra både kliniske og laboratoriemessige parametre går pasienten fra en utvikling med langsom forverring til gradvis bedring (figur 1). Dessverre ble det ikke testet for sars-CoV-2 rett før transfusjonen.

Etter at transfusjonen ble gjennomført, har det kommet en artikkel som tyder på at rekonvalesensplasma kan bedre overlevelsen hos ikke-intuberte pasienter (7). Hos intuberte pasienter er kunnskapsgrunnlaget ennå for lite. I tillegg er det godt dokumentert at transfusjon av rekonvalesensplasma er trygt (8). Dette er oppmuntrende når man nå planlegger å tilby pasienter rekonvalesensplasma i en nasjonal monitoreringsstudie og i en randomisert klinisk studie på enkelte sykehjem.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 4.6.2020, første revisjon innsendt 15.6.2020, godkjent 24.6.2020.

MICHAEL HAHN

er spesialist i anestesiolegi og overlege.

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

MARIA ELENA HUANCA CONDORI

er spesialist i anestesiolegi med videreutdanning i intensivmedisin (SSAI Diploma) og seksjonsoverlege.

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

ATLE TOTLAND

er overlege.

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

EINAR K. KRISTOFFERSEN

er avdelingssjef og professor II.

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

TOR AUDUN HERVIG

er overlege og professor.

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

LITTERATUR

- 1 Rockwood K, Song X, MacKnight C et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489–95.
- 2 Johansen JS, Westergren T, Lingaas E. Profylaktisk behandling etter varicellaeksponering. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131: 1645–8.
- 3 Rothstein SS, Goldman HS, Arcomano A. Passive immunization for hepatitis B. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40: 34–7.
- 4 Cheng Y, Wong R, Soo YO et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 44–6.
- 5 Ahn JY, Sohn Y, Lee SH et al. Use of convalescent plasma therapy in two COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2020; 35: e149.
- 6 Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ* 2020; 368: m1256.
- 7 Liu STH, Lin HM, Baine I et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *MedRxiv* 2020.
- 8 Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients 2020. *MedRxiv* 2020.

EIRIK HUGAAS OFSTAD

eirikofstad@gmail.com
Akuttmottak- og observasjonsavdelingen
Nordlandssykehuset Bodø

Institutt for samfunnsmedisin
Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitet

TORE HAUGLID

Medisinsk klinikk
Nordlandssykehuset Bodø

TERJE TOLLÅLI

Lungeavdelingen
Nordlandssykehuset Bodø

KATARINA RADISAVLJEVIC VASILJEVIC

Radiologisk avdeling
Nordlandssykehuset Bodø

KNUT DYBVIK

Kirurgisk klinikk
Nordlandssykehuset Bodø
Nord universitet

Pasient med alvorlig covid-19 behandlet med steroider

En kvinne i 60-årene med covid-19-utløst akutt lungesviktsyndrom hadde stasjonær kritisk sykdom etter tre ukers intensivbehandling. Dag 19 på respirator fikk hun behandling med steroider. Det ble raskt klinisk bedring, og hun kunne avvenes fra ventilasjonsstøtte. Bedringen kan ha vært tilfeldig eller et resultat av andre faktorer, men vi mener denne kasuistikken kan bidra til å belyse bruk av steroidbehandling ved alvorlig covid-19.

En kvinne i 60-årene ble innlagt på lokalsykehus i midten av mars etter ti dager med forkjølelse, leddsmerter, hodepine og feber. Hun var kurativt behandlet for brystkreft noen år tidligere, hadde sluttet å røyke samme år og brukte ingen faste medisiner.

Femte dag med symptomer hadde pasienten tatt kontakt med fastlege. C-reaktivt protein (CRP) var da 20 mg/l (referanseområde

< 5) og ferritin 550 µg/l (15–350). De neste dagene hadde hun redusert matlyst, tungpustethet selv ved lett aktivitet og vanntynn avføring flere ganger per dag. Da pasienten niende dag kontaktet fastlege på nytt, var CRP-verdien 177 mg/l, perifer oksygenmetning (SpO₂) uten oksygentilførsel 94 % og respirasjonsfrekvensen (RF) 22 per minutt. Fastlegen startet penicillinbehandling for antatt pneumoni. Etter ett døgn antibiotikabehandling var pasienten i vedvarende dårlig form med tungpustethet og feber på 39,5 °C. Hun ble da lagt inn på lokalsykehus.

Ved innkomst var SpO₂ 88 %. Denne steg til 93 % med 4 l O₂ på brillekateter. Pasienten følte selv ingen tungpust, respirasjonsfrekvensen var 22 per minutt. Øvrige vitale målinger viste normale funn: blodtrykk 127/61 mm Hg, puls-frekvens 74 per minutt og temperatur 36,8 °C målt rektalt. Ved auskultasjon hørtes knatrelyder over høyre lunge basalt, for øvrig var klinisk undersøkelse upåfallende. Blodgass uten supplerende oksygen viste pH 7,41 (7,35–7,45), pO₂ 6,0 kPa (> 9,3), pCO₂ 4,3 kPa (4,3–6), bikarbonat (HCO₃⁻) 21 mmol/l (22–27), baseoverskudd (BE) -4 mmol/l (-2–+3), laktat 1 mmol/l (0,4–0,8) og oksygenmetning (SaO₂) 84 % (> 94 %). CRP var 172 mg/l, leukocytter 7,6 · 10⁹/l (3,5–11), laktatdehydrogenase (LD) 325 U/l

(105–205), d-dimer 1,0 (< 0,5), kreatinin 105 µmol/l (45–90), alaninaminotransferase (ALAT) 51 U/l (< 45), aspartataminotransferase (ASAT) 58 U/l (< 35), alkalisk fosfatase (ALP) 100 U/l (< 105) og gammaglutamyltransferase (GT) 211 U/l (< 75).

Det ble tatt polymerasekjedereaksjonstest (PCR) i nasofarynks for luftveispatogene bakterier og virus, inkludert sars-CoV-2, samt blodkultur og urindyrkning. Intravenøs behandling for mulig bakteriell pneumoni ble startet (penicillin 1,2 mg × 4 og erytromycin 500 mg × 4), og pasienten ble lagt på isolat. Røntgen thorax tatt dagen etter viste spredte små fortetninger i begge lunger og basale atelektaser på høyre side.

Natten etter innleggelse ble det startet behandling med ikke-invasiv ventilasjonsstøtte som kontinuerlig positivt luftveistrykk (NIV-CPAP). Initialt ble dette tolerert, men etter 12 timers behandling falt saturasjonen til 85 %. Hun fikk da i stedet 7 l/min O₂ på oksygenmaske, og saturasjonen la seg på 89 %. I løpet av første innleggelsesdøgn hadde hun 10–12 vanntynne avføringer og desaturerte betydelig (ned mot SpO₂ 64 %) ved toalettbesøk.

To dager etter innleggelse kom beskjed om at hun var positiv for sars-CoV-2. Det ble vurdert at behov for respirator var nært fore-

stående, og pasienten ble derfor akutt transportert til sentralsykehus i Epishuttle transportkuvøse med 9 l/min O₂ på maske.

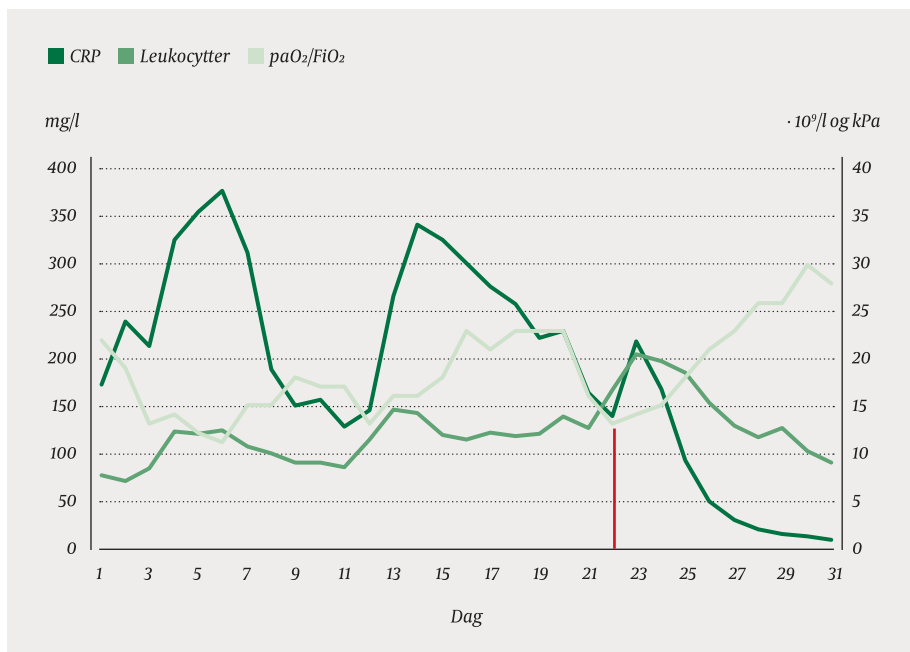
Blodgass ved ankomst sentralsykehuset (med 9 l/min O₂ på maske) viste pH 7,48, pO₂ 6,2, pCO₂ 3,9, HCO₃⁻ 22, BE -2, laktat 1,7 og SaO₂ 84 %. Pasienten oppfylte samtlige Berlin-kriterier (1) for akutt lungesviktsyndrom (acute respiratory distress syndrome, ARDS) av alvorlig grad (pO₂/FiO₂ < 13,3 kPa/< 100 mm Hg). Intubasjon forløp ukomplisert, og det ble startet respiratorbehandling under dyp sedasjon dag 3 etter innleggelse ved lokalsykehus. Det ble etablert trykkkontrollert ventilasjon: inspirasjonstrykk 15 cm H₂O, positivt endeekspiratorisk trykk (PEEP) 10 cm H₂O og respirasjonsfrekvens 20 per minutt.

Oksygenkonsentrasjonen i inspirasjonsluften (FiO₂) kunne kort tid etter intubasjon reduseres fra 80 % til 65 %, og det ble anlagt perkutan dilatasjonstrakeostomi. Basert på lokalt utarbeidet prosedyre ble antibiotikabehandlingen endret til intravenøs piperacillin-tazobaktam 4 g × 4 og azitromycin 500 mg × 1. Antimykotisk behandling med intravenøs kaspofungin 50 mg × 1 ble lagt til. Etter én uke seponerte man azitromycin og kaspofungin. Azitromycin ble seponert fordi hun hadde intermitterende AV-blokkering, og indikasjonen for å kontinuere behandlingen ble ansett som svak. Kaspofungin ble seponert fordi soppinfeksjon ble ansett som klinisk lite sannsynlig.

Fem døgn etter innleggelsen ved lokalsykehus hadde pasienten CRP-verdi på 380 mg/l og fortsatt stort oksygenbehov. I mageleie kunne FiO₂ reduseres fra 0,8 til 0,5. For å unngå høye luftveistrykk (> 30 cm H₂O) tillot vi høy pCO₂ og påfølgende pH rundt 7,20 (permissiv hyperkapni). Grunnet oppløftende rapporter fra Frankrike og Kina (2, 3), valgte vi seks dager etter innleggelse å starte med peroral hydroksyklorokin 600 mg × 2 i metningsdose, etterfulgt av 200 mg × 3 i ti dager (tilsvarende dose i den planlagte WHO-studien).

Pasienten så ut til å være i bedring 11 dager etter initial innleggelse (figur 1). Hun var lettere å oksygenere i ryggleie, og CRP-verdien var falt til 128 mg/l. Deretter fikk hun en betydelig forverring og ble mer krevende å ventilere. Tre dager senere var CRP steget til 343 mg/l, FiO₂ måtte økes og vi måtte på ny legge henne i mageleie. Til tross for negative funn på bakteriologisk dyrkning (fem blodkulturer, syv ekspektoratdyrking og tre urindyrking), valgte vi da å skifte antibiotika til meropenem 2 g × 3.

18 dager etter innleggelse viste CT (figur 2)



Figur 1 Målinger av inflammasjonsparametre og oksygeneringsbehov fra initial innleggelse: CRP-verdi (på Y-akse til venstre, måleenhet 0–400 mg/l), leukocytverdi (på Y-akse til høyre, måleenhet 0–40 · 10⁹/l) og PaO₂/FiO₂-ratio (på Y-akse til høyre, måleenhet 0–40 kPa). Respiratorbehandling ble startet dag 3 og avsluttet dag 31. Steroider ble gitt dag 22 (rød linje).

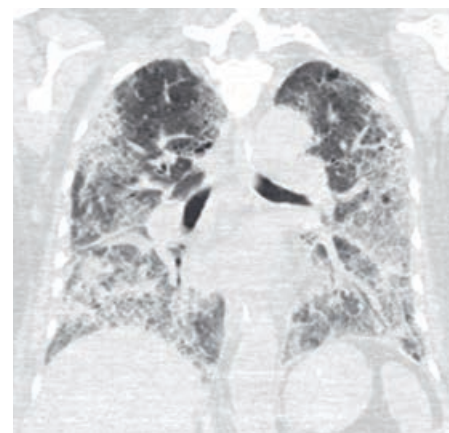
bilaterale lungefortetninger og perifere lungeembolier. Den profylaktiske dosen med blodfortynnende som pasienten hadde fått siden hun ble lagt på respirator (dalteparin 5 000 E × 1 subkutant), ble derfor økt til vektjustert behandlingsdose for lungeemboli (12 500 E × 1 subkutant). CRP-verdien var vedvarende høy til tross for bredspektret antibiotikabehandling, og pasienten ble for tredje gang betydelig O₂-krevende, med uendret respiratorinnsats.

Som behandlere følte vi at vi sto med ryggen mot veggen. Vi søkte i litteraturen etter støtte for potensielt effektiv behandling og fant svake anbefalinger for at kortikosteroider kunne forsøkes hos pasienter med alvorlig virusutløst akutt lungesviktsyndrom (4–6). Etter tverrfaglig diskusjon valgte vi dag 22 etter innleggelse (tilsvarende dag 19 på respirator) å gi steroidbehandling i form av Solu-Medrol 80 mg (ekvipotent med deksametason 20 mg) × 1 intravenøst i fem dager og deretter 40 mg × 1 i fem dager (5).

To dager etter oppstart av steroidbehandling var pasienten markant lettere å oksygenere, hadde stigende PaO₂/FiO₂-ratio og raskt synkende verdier av CRP og leukocytter, etter at disse initialt økte kraftig dagen etter at det ble gitt steroider (figur 1). Pasienten kunne deretter gradvis avvennes fra respirator-

behandling, en behandling som ved ekstubsjon hadde vært i totalt 28 døgn.

38 dager etter innleggelse ble pasienten overført fra intensivavdeling til sengepost. Hun hadde da tapt 15 kg i vekt. SpO₂ var da 92 % med 1 l O₂ på brillekateter, med desaturering til 87–88 % ved mobilisering. Hun ble ut-



Figur 2 Frontalsnitt av CT thorax tatt 28 dager etter symptomdebut, 17 dager etter innleggelse og 14 dager etter at pasienten ble lagt på respirator. På daværende tidspunkt hadde pasienten fortsatt betydelig behov for respirator. Bildet viser utbredte mattglassfortetninger med perifer og basal distribusjon samt brosteinsmønster (crazy paving).

skrevet til spesialisert rehabiliteringssenter 56 døgn etter at hun ble lagt inn på lokalsykehus.

Diskusjon

Vår pasient med alvorlig covid-19 hadde typiske debutsymptomer, økende saturasjonsproblemer og utviklet alvorlig akutt lungesviktsyndrom med behov for langvarig respiratorbehandling. Hun hadde et trepuklet forløp, som grunnet negative funn på bakterierykninger og lite respons på antibiotikabehandling trolig var mediert av en systemisk inflammatorisk respons og ikke en sekundær bakteriell infeksjon. 22 dager etter innleggelse var prognosen dystert.

I løpet av pasientens sykdomsforløp kom stadige oppdateringer av behandlingsanbefalinger. Flere av de kliniske beslutningene gjort underveis kan diskuteres, både bruk av transportkuvøse, trykkontrollert respiratorbehandling, ventilering i mageleie og tidlig behandling med hydroksylorokin og bredspektrert antibiotika. Bedringen som kom etter behandling med steroider, kan ha vært tilfeldig eller skyldes andre faktorer.

I Verdens helseorganisasjons anbefalinger i mars frarådet man i utgangspunktet behandling med steroider til pasienter med

covid-19 og akutt lungesviktsyndrom (7). Surviving Sepsis Campaign landet på en svak anbefaling om å behandle slike pasienter med steroider, i lave doser og med kort varighet (4). I sin oppdatering i mai inkluderte også Verdens helseorganisasjon muligheten for å vurdere steroidbehandling ved alvorlig akutt lungesviktsyndrom (8).

Fem dager etter første innsendelse av denne artikkelen publiserte Nature en pressemelding om hovedfunnene fra RECOVERY-studien (9), og en måned senere ble de preliminare resultatene – som i mellomtiden har ligget offentlig tilgjengelig (10) – publisert i New England Journal of Medicine (11). Studien viser signifikant lavere dødelighet (29,3 % versus 41,4 %) for respiratorbehandlede pasienter med alvorlig covid-19 som fikk deksametason 6 mg daglig i ti dager. Dette ble gitt til pasienter (i gjennomsnitt) tiende dag etter symptomdebut, tilsvarende det som var første alvorlige innsykning for vår pasient (innleggelse dag 11 etter symptomdebut). I studien var effekten av deksametason størst blant pasienter som hadde blitt respiratorbehandlet i mer enn syv dager, hvor inflammatoriske lungeforandringer sannsynligvis spiller en større rolle.

Vi behandlet vår pasient etter daværende kunnskapsbaserte anbefalinger, i en tid hvor

kunnskapen om covid-19 var sparsom. Ved eventuell behandling med steroider for akutt lungesviktsyndrom anbefalte UpToDate på dette tidspunktet deksametason 20 mg × 1 i fem dager, etterfulgt av 10 mg × 1 i fem dager (5). Dette er dosen vi behandlet vår pasient med. I ettertid er anbefalingen i UpToDate endret spesifikt for covid-19 basert på funnene i RECOVERY-studien, det vil si 6 mg × 1 i 10 dager (6). Vår pasient fikk således behandling med steroider først ved tredje forverring, tre ganger så lenge fra symptomdebut som gjennomsnittlig i RECOVERY-studien og med tre ganger så høy dose av et ekvipotent steroid.

RECOVERY-studien kan komme til å endre praksis for pasienter med alvorlig covid-19. Retrospektivt kan man stille spørsmål omkring hvorvidt vår pasient burde fått behandlingen tidligere. Vi mener denne kasuistikken bidrar til å belyse spørsmålet omkring bruk av steroider hos pasienter med covid-19.

Vi ønsker å takke alle ansatte som var involvert i behandlingen av pasienten.

Pasienten har samtykket til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 11.6.2020, første revisjon innsendt 31.7.2020, godkjent 10.8.2020.

EIRIK HUGAAS OFSTAD

er ph.d., spesialist i akutt- og mottaksmedisin og i generell indremedisin, avdelingsoverlege og førsteamanuensis.

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

TOR HAUGLID

er lege i spesialisering.

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

TERJE TOLLÅLI

er spesialist i lungesykdommer og avdelingsleder. *Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.*

KATARINA RADISAVLJEVIC VASILJEVIC

er spesialist i radiologi og overlege.

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

KNUT DYBWIK

er dr. philos., intensivsykepleier og førsteamanuensis.

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

LITTERATUR

- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–33.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56: 105949.
- Chen J, Liu D, Liu L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 49: 215–9.
- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46: 854–87.
- Uptodate. Acute Respiratory Distress Syndrome: Supportive Care and Oxygenation in Adults. Lest 6.4.2020.
- Uptodate. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Critical care and airway management issues. Lest 6.4.2020 og 30.7.2020.
- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020. Lest 6.4.2020.
- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 27 May 2020. Lest 6.6.2020.
- Ledford H. Corona virus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature* 16.6.2020. Lest 16.6.2020.
- Horby P, Lim WS, Emberson J et al. Effect of Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19: Preliminary Report MedRxiv 2020.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; 383: NEJMoa2021436.

KRISTINE VAAGE HATLEN

kristine.vaage.hatlen@ahus.no
Endokrinologisk avdeling
Akershus universitetssykehus

ARCHANA SHARMA

Endokrinologisk avdeling
Akershus universitetssykehus

INGRID NERMOEN

Endokrinologisk avdeling
Akershus universitetssykehus

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Alvorlig ketoacidose hos en pasient med SGLT2-hemmer som diabetesmedisin

Diabetisk ketoacidose sees sjelden hos pasienter med type 2-diabetes. Leger og pasienter må være klar over at SGLT2-hemmere gir økt risiko for diabetisk ketoacidose, også hos pasienter med type 2-diabetes. Her presenteres en kvinne i 40-årene som ble behandlet for type 2-diabetes og innlagt med alvorlig diabetisk ketoacidose.

En kvinne i 40-årene våknet med forverring av dyspné som hadde oppstått kvelden i forveien. Ambulanse ble tilkalt, og ved ankomst var pasienten våken, klar og orientert. Respirasjonsfrekvens var > 20 per minutt, puls 115 slag/min, blodtrykk 135/80 mm Hg og glukose 13,6 mmol/l. Sykehuslegen som ble konferert, anbefalte at pasienten tok kontakt med fastlege. Hun fikk hastetime hos daglegevakt, der man ved undersøkelse fant puls på 100 slag/min, ellers upåfallende status. Glukose ble ikke målt. Pasienten ble sendt hjem. Seks timer senere ble hun funnet kom-

atøs av samboeren, som ringte 113. Ambulanse rykket ut og brakte pasienten til sykehus.

Pasienten ble undersøkt av medisinsk team i akuttmottaket. Hun var bevisstløs, med Glasgow Coma Scale (GCS)-skår 4, temperatur 35,3 °C (øret), blodtrykk 90/54 mm Hg, puls 127 slag/min, respirasjonsfrekvens 24 per minutt og glukose 25,3 mmol/l. Pupillene var store og reagerte ikke på lys. Hjerne- og lungeauskultasjon var normal.

Pasienten hadde fått diagnosen type 2-diabetes åtte år tidligere og ble behandlet med tablettene vildagliptin 50 mg × 2, metformin 1 000 mg × 2, glimepirid 2 mg × 1 og dapagliflozin 10 mg × 1 (siste tre år). For øvrig var hun frisk og i full jobb, men hadde vært i generelt dårlig form i ukene før innleggelse.

Arteriell blodgass viste alvorlig metabolsk acidose med pH 6,69 (7,35–7,45), HCO₃⁻ 1,1 mmol/l (22,0–26,0), baseoverskudd (BE) -31 mmol/l (-3–+3), aniongap 18,0 mmol/l (3–11), klorid 116 mmol/l (98–108), laktat 1,2 mmol/l (0,0–2,4). Urinstiks viste utslag på ketoner 3+ og glukose 4+. Laboratorieprøver viste leukocytter 20,1 · 10⁹/l (3,5–8,8), CRP 1 mg/l (< 5), normale funn på nyre- og leverprøver, røntgen thorax og CT caput.

Pasienten ble behandlet ved medisinsk overvåkningsavdeling. Første døgnet fikk hun

intravenøs behandling med totalt 4 500 ml natriumklorid 9 mg/ml, 375 mmol bikarbonat, 83 IE insulin og 230 mmol kaliumklorid. Det var ikke behov for respirasjonsstøtte eller pressor. Hun våknet gradvis til i løpet av de første timene og ble overflyttet til sengepost dagen etter innkomst. Etter to døgn var pH 7,37 (7,35–7,45) og HCO₃⁻ 16,3 mmol/l (22,0–26,0). HbA_{1c} var 112 mmol/mol (20–42) (12,4 %).

Subkutan insulinbehandling ble startet, og pasienten ble utskrevet i god allmenntilstand etter fire døgn, med middels langtidsvirkende insulin 16 IE morgen og 8 IE kveld i opptrapping. Vildagliptin og metformin ble kontinuert, mens dapagliflozin og glimepirid ble seponert.

Prøvesvar besvart i etterkant viste positiv anti-GAD og lav C-peptidverdi. Dette er forenlig med en udiagnostisert latent autoimmun diabetes utviklet i voksen alder (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) og ikke type 2-diabetes som antatt.

Diskusjon

Diabetisk ketoacidose er en alvorlig tilstand som ubehandlet kan være livstruende. Samti-

Ramme 1

Fakta om SGLT2-hemmere og ketoacidose. Basert på Karslioglu (1) og Diaz-Ramos (2) samt egen erfaring.
Symptomer på diabetisk ketoacidose er nedsatt allmenntilstand, kvalme, magesmerter, tørste, polyuri, forvirring og hyperventilering
Anti-GAD og C-peptid bør måles ved nyoppdaget type 2-diabetes for å vurdere risiko for LADA
SGLT2-hemmer skal nulles ved risiko for diabetisk ketoacidose (dehydrering, infeksjon, kirurgi)
Vær forsiktig med SGLT2-hemmer ved lav egenproduksjon av insulin (type 1-diabetes/LADA/mangeårig type 2-diabetes/pankreatitt). Vurder C-peptidmåling.
Andre risikofaktorer for SGLT2-assosiert ketoacidose er redusert insulinidose, overforbruk av alkohol, lavkarbodiett og enkelte medikamenter
Oppstår akutte symptomer ved bruk av SGLT2-hemmer, skal man utelukke (euglykemisk) ketoacidose

Tabell 1 Sammenligning av funn ved SGLT2-hemmer og klassisk diabetisk ketoacidose, basert på Dizon (5).

Biokjemi	SGLT2-indusert diabetisk ketoacidose	Klassisk diabetisk ketoacidose
S-glukose	Normal/↑	↑↑
pH	↓↓	↓
Bikarbonat	↓↓	↓

dig inntak av SGLT2-hemmer er assosiert med en mildere grad av hyperglykemi, og pasienten kan få euglykemisk ketoacidose med blodglukose < 11,1 mmol/l (1). Diabetisk ketoacidose ved samtidig inntak av SGLT2-hemmer

har en insidens på 9,4% ved type 1-diabetes og < 0,2% ved type 2-diabetes (2). Dette er data fra studier hvor pasientene monitoreres tett.

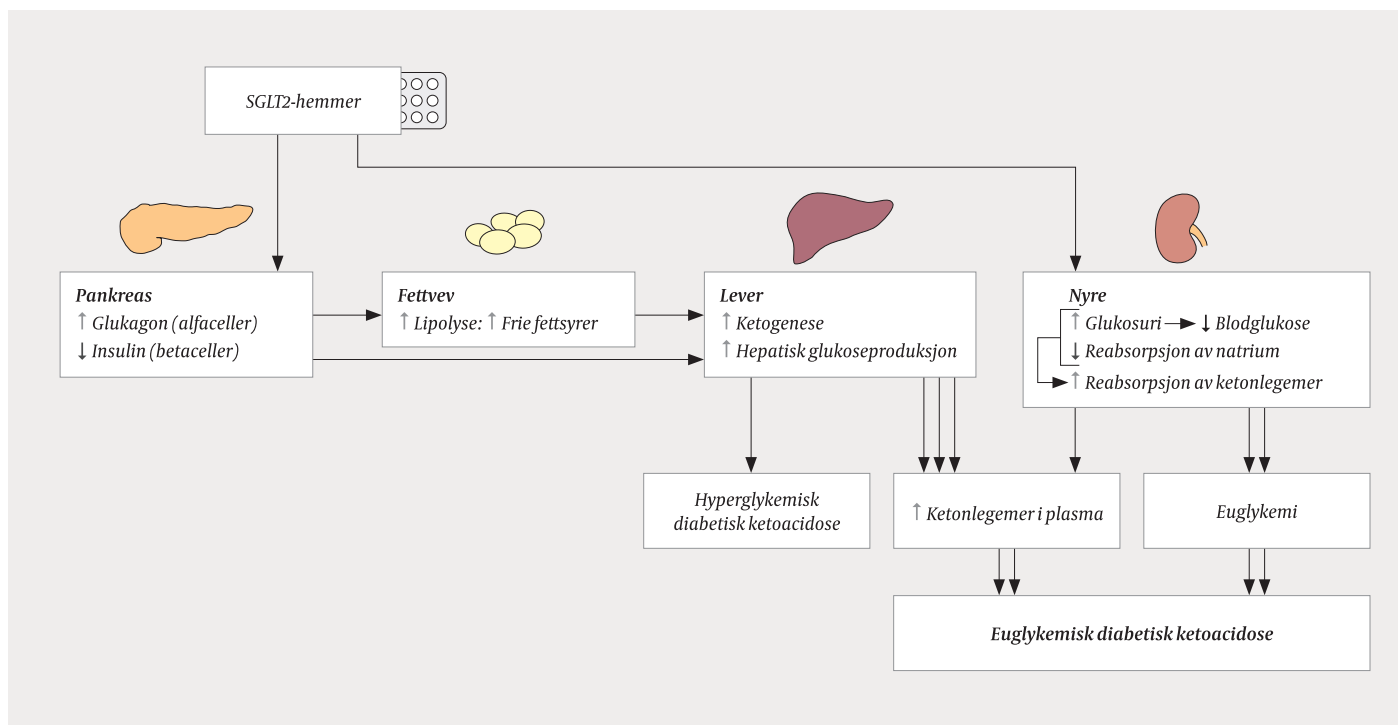
Dapagliflozin, som vår pasient brukte, er en SGLT2-hemmer som kom til Norge i 2012.

Andre SGLT2-hemmere i Norge er empagliflozin, kanagliflozin og ertugliflozin. SGLT2-hemmere er en medikamentgruppe som foreskrives i økende grad grunnet dens senkende effekt på blodglukose, blodtrykk og vekt og den gunstige kardiorenale profilen. Flere studier har vist at denne medikamentgruppen reduserer forekomsten av kardiovaskulære hendelser og død og reduserer sykehusinnleggelsesgrunnet hjertesvikt (2).

I de nasjonale faglige retningslinjene for diabetes foreslås SGLT2-hemmer som andrevalgsmiddel, på lik linje med GLP-1-analoger, som tillegg til metformin hos pasienter med type 2-diabetes og kjent hjerte- og karsykdom (3).

Vår pasient hadde en svært dårlig regulert diabetes og dermed klar indikasjon for insulinbehandling. Det viste seg i ettertid at pasienten hadde LADA-diabetes, som ofte feildiagnostiseres som type 2-diabetes. Det antas at årsaken til den alvorlige ketoacidosen var sviktende insulinproduksjon og samtidig bruk av SGLT2-hemmer (ramme 1).

SGLT2-hemmere reduserer blodglukosenivået ved å skille ut glukose gjennom nyrene. Dette skjer ved at medikamentet binder seg til natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2) i proksimale tubuli, med påfølgende økt renal glukoseutskilling og dermed lavere glukose-



Figur 1 Mulige mekanismer for SGLT2-hemmer-indusert euglykemisk/hyperglykemisk ketoacidose, basert på Singh (4).

nivå. Dette resulterer i lavere insulinnivå med økt lipolyse og økt ketonlegemenivå. I tillegg oppreguleres reabsorpsjon av ketonlegemer renalt. SGLT2-hemmere stimulerer også glukagonproduksjon, som øker ketonlegemenivået og den hepatiske glukoseproduksjonen. Ved en SGLT2-hemmer-indusert diabetisk ketoacidose kan vi derfor se meget lave bikarbonatverdier (tabell 1) i tillegg til både

euglykemisk og hyperglykemisk ketoacidose (figur 1) (2).

Denne kasuistikken illustrerer at det er viktig at klinikere og pasienter er klar over økt risiko for diabetisk ketoacidose ved bruk av SGLT2-hemmere både hos pasienter med type 1- og type 2-diabetes samt at minimal hyperglykemi ofte resulterer i en forsinket diagnose. Ved Akershus universitetssykehus har

vi de siste par årene sett en økende forekomst av alvorlig diabetisk ketoacidose ved type 2-diabetes der vi antar at SGLT2-hemmere har vært medvirkende årsak.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 21.12.2019, første revisjon innsendt 25.3.2020, godkjent 6.5.2020.

KRISTINE VAAGE HATLEN

er lege i spesialisering.

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

ARCHANA SHARMA

er spesialist i endokrinologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har utarbeidet pasientinformasjonsbrosjyre om SGLT2-hemmere, deltatt i en SGLT2-hemmer-studie og mottatt honorar for rådgivning og foredrag fra Diabetesforbundet, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk og AstraZeneca.

INGRID NERMOEN

er spesialist i endokrinologi, overlege og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har utarbeidet pasientinformasjonsbrosjyre om SGLT2-hemmere og mottatt honorar for rådgivning fra Boehringer Ingelheim.

LITTERATUR

- 1 Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ* 2019; 365: l1114.
- 2 Diaz-Ramos A, Eilbert W, Marquez D. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use: a case report and review of the literature. *Int J Emerg Med* 2019; 12: 27.
- 3 Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje: diabetes. Lest 20.12.2019.
- 4 Singh AK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and euglycemic ketoacidosis: Wisdom of hindsight. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: 722–30.
- 5 Dizon S, Keely EJ, Malcolm J et al. Insights into the recognition and management of SGLT2-inhibitor-associated ketoacidosis: It's not just euglycemic diabetic ketoacidosis. *Can J Diabetes* 2017; 41: 499–503.

Gul hud uten gulsott



På bildet sees et spedbarn med tydelig gul hud sammen med en slektning med normalt blek hudfarge.

Et tre måneder gammelt barn ble av helsestasjonslege henvist til barneavdeling grunnet gul hudfarge. Barnelegen som så til pasienten, fant et tilsynelatende friskt barn med gul hudfarge og bleke sclerae (bilde). S-bilirubin var 12 $\mu\text{mol/l}$ (referanse < 20 $\mu\text{mol/l}$). Barnet ble fullammet, og vektutviklingen hadde vært normal. Avføring og urin hadde normal farge. Konklusjonen var at barnet var friskt, og ingen diagnose ble stilt.

Ved seks måneders alder ble barnet rehenvist av samme helsestasjonslege grunnet fortsatt gul hud. Klinisk undersøkelse, s-bilirubinverdier, øvrige leverprøver, hematologiske parametre, stoffskifteprøver, blodsukker, nyreprøver og vitaminspeil var normale. Barnet ble fortsatt ammet, og ved kostholdsanamnese fremkom det at mor spiste 2 kg klementiner hver dag. Diagnosen karotenemi ble stilt på klinisk og anamnestic grunnlag. Ved avsluttende kontroll ved ett års alder hadde mor gradvis sluttet å amme, og barnet hadde nå normal hudfarge.

Karotenoider finnes i frukt og grønnsaker, også grønne grønnsaker, og er viktigste prekursor for vitamin A hos mennesker (1). Karotenemi/karotenoidemi sees spesielt hos spedbarn og småbarn som spiser mye grønnsaker som gulrøtter og søtpotet, særlig pureer av disse, og er også beskrevet ved stoffskiftesykdom, diabetes og leversykdom (1) samt ved inntak av karotentilskudd (2). Guldfargen ved karotenemi sees i hud, særlig inni hender, på fotsåler og i nasolabialfurer, men ikke på sclerae eller slimhinner. Det er publisert flere ka-

suistikker om barn med karotenemi, inkludert spedbarn (3), men vi har bare funnet ett beskrevet tilfelle ved eksklusiv morsmelkernæring (4). I en kasuistikkserie fra den annen verdenskrig beskrives flere kvinner med karotenemi (4), der hver spiste 1,6–3,2 kg gulrøtter ukentlig. Den ene kvinnen opplevde at hennes diende spedbarn også ble gul i huden, men ikke på sclerae. Begge ble diagnostisert med karotenemi.

Ved reell gulsott har sclerae gul farge, og man skal alltid mistenke leversykdom. Også her er kostholdsanamnese viktig, inkludert kosttilskudd, da dette kan medføre alvorlig leverskade, inkludert fulminant leversvikt (5).

Hudfarge ved karotenemi normaliseres innen 2–6 uker ved diettendring, men det er ingen medisinsk grunn til å endre diett så lenge kostholdet ellers er godt sammensatt (3). Man bør likevel være oppmerksom på muligheten for samtidig vitamin-A-toksisitet, som kan sees ved ekstreme kostholdsvaner (6). Karotenemi og vitamin-A-toksisitet kan oppstå også hos barn med ekstreme og unødvendige eksklusjonsdieter, f.eks. grunnet foreldres redsel for matvareallergi (7).

I tilfeller med gult spedbarn skal man i klinisk undersøkelse se på både sclerae og hud. Det viktigste er å utelukke konjugert hyperbilirubinemi, som kan være symptom på gallegangsatresi. Ved denne tilstanden vil barna først få gule sclerae, og de har gulsott utover de to første leveukene. Selv om avfarget avføring er et klassisk tegn på gallegangsatresi, er det på ingen måte obligatorisk. Gult barn over to ukers alder skal derfor vurderes for øyeblikkelig hjelp, uavhengig av farge på avføring.

Pasientens foreldre har samtykket til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 16.10.2019, første revisjon innsendt 15.4.2020, godkjent 22.4.2020.

ANDERS BATMAN MJELLE

adnj@helse-bergen.no

er overlege og doktorgradsstipendiat.

Barne- og ungdomsklinikken

Haukeland universitetssjukehus

Universitetet i Bergen

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

HALLVARD MARTIN REIGSTAD

er seksjonsoverlege.

Barne- og ungdomsklinikken

Haukeland universitetssjukehus

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

LITTERATUR

- Al Nasser Y, Albugeay M. Carotenemia. Treasure Island, FL: StatPearls, 2020.
- Bilimoria S, Keczek K, Williamson D et al. Hypercarotinaemia in weight watchers. *Clin Exp Dermatol* 1979; 4: 331–5.
- Leung AKC. Benign carotenemia in children. *Can Fam Physician* 1989; 35: 81–3.
- Almond S, Logan RF. Carotinaemia. *BMJ* 1942; 2: 239–41.
- Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; 60: 1399–408.
- Nagai K, Hosaka H, Kubo S et al. Vitamin A toxicity secondary to excessive intake of yellow-green vegetables, liver and liver. *J Hepatol* 1999; 31: 142–8.
- Gangakhedkar A, Somerville R, Jelleyman T. Carotenemia and hepatomegaly in an atopic child on an exclusion diet for a food allergy. *Australas J Dermatol* 2017; 58: 42–4.

Hvordan oppsummere ordinale data?

I mange studier inngår ordinale data, for eksempel heltallene fra 1 til 4. Kan det være meningsfylt å oppsummere slike data ved bruk av gjennomsnitt eller median?

Ordinale skalaer, ofte kalt Likert-skalaer, brukes mye innen medisinsk forskning og en rekke andre fagfelt. Et eksempel er spørsmålet «Hvordan er helsa di nå?» i Helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag (HUNT). Svaralternativene er kategoriene «Dårlig», «Ikke helt god», «God» og «Svært god», som vi her vil nummerere fra 1 til 4. Kategoriene er ordinale, fordi selvopplevd helse er bedre jo høyere opp på skalaen man krysser av. Men «avstanden» mellom kategoriene behøver ikke være like stor. Et kvantitativt mål på «avstand» mellom kategoriene behøver ikke engang å være meningsfylt.

Tabell 1 viser svarfordelingen for dette spørsmålet i Ung-HUNT 1 (1), separat for gutter og jenter. Vi ser at jenter rapporterte dårligere helse enn gutter. Denne forskjellen er statistisk høysignifikant: Wilcoxon-Mann-Whitneys test gir $p = 0,001$. Forskjellen er mest tydelig for kategorien «Svært god», som rapporteres av henholdsvis 32,9 % av guttene og 24,2 % av

jentene. En så stor forskjell i prosentandel vil i mange sammenhenger regnes som klinisk relevant.

Median av ordinale data

I det aktuelle eksempelet er medianen lik kategori 3 («God») for både gutter og jenter. Hvordan er dette mulig når det er en statistisk høysignifikant forskjell mellom kjønnene? Vi kan fastslå at median er et lite egnet mål på sentraltendens for ordinale data, særlig når det er få kategorier slik som her. Til tross for dette bruker mange forskere median som mål på sentraltendens for ordinale data, antakelig fordi noen hevder at medianen, og ikke gjennomsnittet, er relevant hvis dataene ikke er normalfordelt (2). Men hvordan kan Wilcoxon-Mann-Whitneys test likevel påvise en høysignifikant forskjell? Svaret er at denne testen ikke er begrenset til å teste om medianen er forskjellig, men generelt tester om verdiene i den ene gruppen er høyere enn i den andre. I dette eksemplet er dette tilfelle, selv om medianen er lik.

Gjennomsnitt av ordinale data

Hvis vi regner ut gjennomsnittsskåren for hvert av kjønnene, får vi 3,236 for gutter og 3,143 for jenter, og differansen blir 0,093. Kan dette være et egnet oppsummeringsmål for forskjellene mellom gruppene? Det er ikke intuitivt hvordan det kan tolkes på en ordinal skala, men differanse i gjennomsnittsskår har

faktisk en praktisk fortolkning ved en Likert-skala (3): Hvis vi slår sammen kategori 2, 3 og 4 og sammenligner med kategori 1, får vi at andelen med høyere selvopplevd helse er $671 / 674 = 0,9955$ for gutter og $837 / 840 = 0,9964$ for jenter, med differanse eller sannsynlighetsovervekt på $-0,0009$ eller $-0,09\%$. Tilsvarende tall for de andre mulige dikotomiseringene er vist i tabell 1. Summen av sannsynlighetsovervekt for gutter i forhold til jenter er lik $9,3\%$, altså $0,093$, som er identisk med differansen i gjennomsnittsskår. Med andre ord er det ikke nødvendig at skalaen har lik avstand mellom trinnene for at differansen i gjennomsnittsskår skal kunne ha en fortolkning.

Hva bør rapporteres?

Hvilke oppsummeringsmål er egnet for ordinale data? Man bør alltid rapportere de faktiske antall i hver kategori, som i de to første tallkolonnene i tabell 1. Median (og kvartiler) er ikke egnet for ordinale data, i alle fall ikke ved få kategorier. Gjennomsnitt har en forståelig fortolkning i form av sannsynlighetsovervekt og kan være relevant i noen sammenhenger.

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.

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

Tabell 1 Selvrapportert helse for ungdom mellom 12 og 20 år fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag i perioden 1995-97.

Kategori	Antall (%), fra (1)		Antall i eller over denne kategorien (%)		Differanse i %
	Gutter	Jenter	Gutter	Jenter	
Dårlig (= 1)	3 (0,4)	3 (0,4)			
Ikke helt god (= 2)	57 (8,5)	77 (9,2)	671 (99,6)	837 (99,6)	-0,09
God (= 3)	392 (58,2)	557 (66,3)	614 (91,1)	760 (90,5)	0,62
Svært god (= 4)	222 (32,9)	203 (24,2)	222 (32,9)	203 (24,2)	8,77
Totalt	674 (100)	840 (100)			9,30

LITTERATUR

- 1 Vie TL, Hufthammer KO, Holmen TL et al. Is self-rated health in adolescence a predictor of prescribed medication in adulthood? Findings from the Nord Trøndelag Health Study and the Norwegian Prescription Database. *SSM Popul Health* 2017; 4: 144-52.
- 2 Lydersen S. Gjennomsnitt og standardavvik eller median og kvartiler? *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0032.
- 3 Karlsson P. Är det OK att använda parametriska metoder när man analyserar likertskalor? *Quartilen Svenska statistikersamfundets tidsskrift* 2004; 4: 11-2.

Kjuagutten som helst ville spille saksofon

Øystein Søbstad sier han er en jazzmusiker som har rehabilitert seg til lege. Sannheten er at han har spilt på mange strenger gjennom livet.

Musikkarrieren ble mer enn en hobby da han fikk blåse trompet under avtjening av militærtjenesten. Etterpå gikk turen til Sverige der han livnærte seg som free-lancemusiker i flere år.

– Jeg ville helst spille jazz, men i 1970-årene var jazzen død i Norden, særlig i Sverige. Det var populærmusikk som gjaldt, og jeg fikk spille med kjente, populære artister som blant annet Lill Lindfors, Cornelis Vreeswijk og Lill-Babs.

Så ville han reise til USA for å videreutvikle musikkridenskapen.

– Men der var det ikke takhøyde for folk med radikale ideer i hodet. Det ble ingen musikkutdanning på meg, og jeg fortsatte som en halvstudert fløytist i Skandinavia.

Det vanskelige valget

Øystein er vokst opp på Horsøy, en litt isolert øy utenfor Askøy. Her lå en av Norges største sildolje- og sildemelfabrikker, der hans far var sjef.

– Alt er historie nå, øya er rasert av industriutbygging. Barndommen min er borte. Det er trist.

Moren var pianist og bidro til at han lærte noter før han lærte bokstaver. Faren var ingeniørutdannet og betonte viktigheten av en «ordentlig» utdanning.

– Det satt dypt i meg, og etter noen år lot jeg meg overtale til å la musikken bli en fritidssysse. Jeg luktet litt på psykologi, men merket at kroppen og særlig fysiologien fenget mer enn å grave i sjelen.

– Angrer du på at du valgte legelivet?

– Jeg er ikke en som angrer. Jeg har jo av og til spurt meg selv hvordan livet hadde vært hvis jeg hadde blitt profesjonell musi-

ker, men det er heldigvis mye som er spennende i medisinen også. Jeg så tidlig at jeg ville bli allmennlege. I det faget var det mange hyggelige folk som var genuint opptatt av å hjelpe pasientene. Dessuten passer allmennmedisinen for oss som har praktisk erfaring. Det har jeg i rikt monn fra jobber i industrien, byggebransjen og på havna fra den tiden jeg måtte tenke allsidig for å ha noe å leve av.

Allmennmedisinen dekket ikke hele hans interessefelt, han trengte perspektivet som samfunnsmedisinen gav.

– Jeg ville se medisinen på et kommune- og fylkesnivå. Også her ble jeg tiltrukket av det gode miljøet med mange kolleger med stor kunnskap.

Han fikk jobb som bydelsoverlege i Bergens «grå bydel», Løvstakken, en bydel som nå er historie. Området ble også kalt Blodbyen, fordi området var preget av mye sosial uro og slåssing. Solheimsviken, grundig



omtalt i Gunnar Staalesens kriminalromaner, ligger her.

– Det han skriver om denne delen av byen, er svært beskrivende. I en av bøkene hans er jeg omtalt som «still going strong»! Jeg skal forresten opptre sammen med ham neste uke i anledning jazzklubben Swing'n'Sweets 25-årsjubileum, forteller han mens vi deler felles glede over forfatterens erkebergenske bøker.

Smitteverneverlegen

I 1998 ble Øystein Søbstad innstendig oppfordret til å søke den nyopprettede stillingen som smitteverneverlege i Bergen.

«Vi bør og skal samarbeide med media, de er den beste kanalen for å nå ut til publikum»

– Jeg ble veldig glad for å bli spurt. Dessverre var det ingen opplæring, og jeg måtte selv finne ut hva jeg skulle gjøre. Den første tiden gikk jeg hjem etter endt arbeidsdag og spurte meg selv: «Har jeg gjort noe i dag?».

I slutten av 1990-årene var det rundt 300 hepatitt-A-smittede blant rusmisbrukerne i byen. Det medførte en lang periode med smitteoppsporing og etter hvert vaksineringsregisterede rusbrukere.

– Vi etablerte et tett samarbeid med Mattilsynet. Veterinærene der hadde mye kunnskap som vi kunne dra nytte av. Vi fikk også alltid gode råd hos Folkehelse i Oslo. Da epidemien var på sitt verste, så vi hvor viktig det var å ha en god smittevernplan. Bergen hadde ikke hatt det før smittevernloven kom i 1995.

Med en liten latter forteller han at også her ble arbeidet gjort uten opplæring.

– Jeg måtte sy sammen planen etter eget hode og kombinere det med det jeg leste meg til underveis.

Giardia lamblia

Det gode samarbeidet med Mattilsynet kom til sin rett da Bergen kommune høsten 2004 fikk et stort utbrudd av Giardia lamblia. Det var 1 400 registrerte smittede, men det reelle tallet på smittede var nok 5 000–6 000.

– Det tok ikke lang tid før laboratoriet på Haukeland ble sprengt. Vi måtte stille diagnosen på grunnlag av kliniske funn. 10 % responderte ikke på metronidazol (Flagyl), og 10 % av dem fikk kronisk utmattelsessyndrom, altså 50–70 mennesker. Langt flere fikk irritabel tarm-syndrom.

Det han i ettertid synes de mestret best, var kontakten med media.



– Mange kolleger skyr media, men jeg tenker annerledes. Vi bør og skal samarbeide med dem, de er den beste kanalen for å nå ut til publikum. Journalistene var moderate i begynnelsen, men så tok de av silkehanskene og satte oss til veggs for manglende framgang i oppsporing av smitekilden. Det var ubehagelig for oss som jobbet intenst for å finne smitekilden, uten hell, men såpass må man tåle – selv om vi blant annet hadde samlet inn 100 kg hundeskitt for å teste om smitten kom derfra.

Han fortsetter monologen:

– Det dumme du gjør, er å avvise pressen. Da graver de mer, uten at du aner hvor det ender. Jeg tok erfaringen fra denne hendelsen med inn i smittevernplanen, der jeg betonte viktigheten av å la all informasjon til media gå via en informasjonsleder. For å gi publikum et troverdig inntrykk er det uhyre viktig at alle medarbeiderne er samkjørte, solidariske og støtter oppunder det informasjonslederen fronter utad.

– Hva lærte dere av denne hendelsen?

– Vi lærte at lærebøkene ikke alltid stemmer med virkeligheten. Videre var samarbeidet med Haukeland ble avgjørende for håndteringen av epidemien. All ros til dem som bidro sterkt i diagnostikken. De jobbet nærmest døgnet rundt en periode for å ta unna tilsendte prøver. Vi lærte også hvor viktig det er å føre nøyaktig loggbok og epidemikurve for å klare å se når epidemien roer seg. I etterkant så vi at epidemien faktisk var over da den ble meldt.

Kjuagutten

Etter Giardia-utbruddet ble han tildelt Bergen presseforenings Kjuagutt-statuetten.

En kjuagutt er benevnelsen på en ber-

gensk unggutt eller gategutt. De har glimt i øyet, er freidige og kjappe i replikken. Dessuten har de hjertet på rett sted og sterk rettferdighetsans. Språkrådet sier at det korrekte er å skrive *tjuagutt*, for etymologisk har ordet med tjuv å gjøre. I Bergen blir denne ekspertuttalelsen fnysende avvist med krystallklar argumentasjon: «Vi lar ikke østlendinger avgjøre slikt!»

Øystein Søbstad hever seg over denne debatten og forteller:

– Jeg hadde aldri drømt om noe sånt. Jeg satte stor pris det.

Det gylne håndtak

Giardia-utbruddets smitekilde ble sporet til den kunstige innsjøen Svartediket. Innsjøen var i 1855 kilden til Norges første moderne vannverk, hvor vannet ble ledet i uthulte tømmerstokker og trykket var så høyt at vannspruten sto 40 meter til værs på torget på innvielsesfesten.

Historisk sett har Svartediket litt dårlig rykte i byen. Under krigen hadde tyskerne kaserner i Isdalen, der vannet ligger, og de lot kloakken renne rett ut i Svartediket.

«Musikken er min form for meditasjon, særlig den jeg improviserer»

– Det er forståelig at byens innbyggere var enda mer skeptisk til tysk enn egenprodusert kloakk, kommenterer Øystein tørt.

Giardia-utbruddet har mange likheter med koleraepidemien i London i 1854, der legen John Snow på mesterlig vis påviste at smitekilden var drikkevannet fra en brønn.

ØYSTEIN SØBSTAD

Født 12.10.1945

Cand.med. 1981

Spesialist i allmenntilleggsmedisin 1989

Allmennlege på Askøy 1983–94

Helsesjef i Løvstakken bydel i Bergen
1994–98Smittevernoverlege i Bergen kommune
1998–2015Har hatt mange spilleoppdrag i Bergen
fra 15-årsalderen

Frilansmusiker i flere land 1966–72



– Det er jo en fantastisk historie. Tenk hvilken skandale det var når Snow fjernet håndtaket til denne vannpumpen!

Øystein forteller at han er medlem i Det gygne håndtak, en internasjonal forening der de som er epidemiologiinteresserte og har en faglig kuriositet i bagasjen, kan bli tatt opp.

Duenes verste fiende?

Som andre større byer huser Bergen et betydelig antall tamme duer, lokalt kalt taksjamber – til stor glede for både turister og byens egne innbyggere. Øystein ler hjertelig når jeg spør om hans forhold til duer.

– Jeg kom nok litt feil ut i den saken. Vi må tilbake til 2005, da det var utbrudd av fugleinfluenza. En ivrig journalist mer eller mindre la ordene i munnen min om den potensielle smittefaren duene kunne representere. Jeg foreslo å redusere bestanden, og reaksjonen uteble ikke! Jeg fikk så hatten passet. Det gikk så langt at jeg fikk draps-trusler. Til og med et medlem av Norsk huskattforening ringte meg og sa at jeg ikke fortjente lønn for arbeidet mitt og burde avskjediges. Jeg har for øvrig aldri skjönt hva dette hadde med huskattene å gjøre.

– Jeg mener fortsatt at man må ha en viss kontroll over bestanden, også ut fra et dyreetisk synspunkt. Det kan ikke være så mange duer at de ikke får nok mat. Fugeinfluenza er jo også en tankevekker når vi vet at småbarn løper rundt i fugleskitten, ramler over ende og tar seg for. Men nå skal det innrømmes at det aldri er påvist fugleinfluenzavirus blant duer, selv om vi var redd for det. Nei, det håndterte jeg ikke særlig godt, sier han med latter i stemmen.

– Duer har en spesiell plass i folks hjerter. Det er ikke tilfeldig at vi har begrepet fredsdue, det lærte jeg grundig av denne historien.

Pensjonistlivet

Vi legger faget til side. Som pensjonist fyller Øystein Søbstad tiden med musikk.

– Medisinen var et mellomspill. Jeg tar spillejobber der jeg kommer til og har det faktisk travelt, men jeg liker å jobbe. Det går i jazz og klassisk musikk, det er det som treffer meg i hjertet. Saksofonen snakker til meg. Musikken er min form for meditasjon, særlig den jeg improviserer. Det har hjulpet meg mye.

«Jeg er stort sett fornøyd med livet slik det ble. Det var smart å bli lege»

Pensjonisttiden tilbringes ellers stadig mer i Hardanger.

– Kona mi er et levende menneske. Som nypensjonert lærer tok hun gartnerutdanning etter at vi hadde kjøpt et veiløst småbruk i Hardanger der vi dyrker grønnsaker. Her har det bodd folk i alle år, og på eienkomsten ligger det en grav fra bronsealderen. Planen er å lage et kulturlandskap tilrettelagt for seilbrett, fisketurer og ikke minst epledyrking. Vi tenker også at vi kan ha musikkurs her.

Han blir myk i blikket: – Hardangerfjorden er vill og vakker, et rikt landskap. Det er så vakkert å sitte her med et glass hvitvin og se havørnen som har hentet seg en fisk, mens nisene kanskje dukker opp ute på fjorden.

Her er det mink, mår og røyskatt. Vi ser ikke bort fra at vi flytter inn hit, det er jo i tiden å finne tilbake til gamle levemåter.

– Vi gjør det som er enkelt, sier han, for i neste øyeblikk å fortelle at de planlegger å plante 150 epletrær som kan gi råvarer til et eget sideri.

Tilbakeblikk

– Når du ser tilbake på yrkeslivet, hva er du mest fornøyd med?

– Jeg er stort sett fornøyd med livet slik det ble. Det var smart å bli lege. Med den utdanningen følger det så mye som gir god allmenndannelse. Nå kan jeg ta småjobber som det passer meg, og siden vi nå er blitt småbrukere, er kunnskapen om mikroflora kjekt å ha med seg fra medisinen. Når jeg ser hvor hardt livet har blitt for mange musikere, angret jeg ikke på at jeg forlot musikkkarrieren. Jeg er en god improvisator, noe jeg nyter godt av både i musikken og medisinen. Med improvisasjon følger fleksibilitet. Forutsetningen er å ha lært formspråket grundig. Jeg har alltid tenkt: Du skal ikke bare gjøre ditt, du skal gjøre det med stil, sier han og avslutter samtalen:

– Det er en fordel å være gammel, i den forstand at jeg ikke lenger lar meg sjokkere så lett som da jeg var ung. Ikke blir jeg så lett irritert heller. Før var jeg mer firkantet, nå er jeg mer åpen for ting slik de er. Som gammel er det også lettere å ha autoritet og evnen til å skjære igjennom i tide.

Til informasjon er intervjuet med Øystein Søbstad gjennomført og skrevet før koronapandemien brøt ut i Norge.

JANNIKE REYMERT

jannike.reymert@gmail.com

Lungekreft on demand

Legeliv kan være lange vakter og høy arbeidsbelastning, men det kan også være avslapping foran tv-en etter endt jobbdag. Hva med å invitere «the Marlboro Man» – den ikoniske, vandrende sigarettreklamen – opp i sofaen med familien hver kveld?

La «the Marlboro Man» sitte der og kjederøyke og snakke om hvor kult røyking er foran ungene dine. Ikke? Jeg vil påstå at han allerede har sneket seg inn i stuen våre, men det er på tide å bortvise ham for godt.

Idet du trodde du ikke lenger behøvde å bekymre deg for at pasientene og barna dine skal begynne å røyke, bombarderes vi av tobakksreklame daglig – kanskje uten at vi tenker på det. «Men reklame for tobakk er da ulovlig,» tenker du kanskje?

Det stemmer, men tobakksbransjen synes å ha funnet et attraktivt smutthull å snike sigarettstumpene sine inn gjennom: nemlig Netflix – eller «Smokeflix», som jeg har begynt å kalle det. Seriene som produseres av Netflix formelig oser av røykende rollefigurer, den ene mer urealistisk enn den andre.

«Tobakksbransjen synes å ha funnet et attraktivt smutthull å snike sigarettstumpene sine inn gjennom: nemlig Netflix – eller ‘Smokeflix’, som jeg har begynt å kalle det»

Karakterene i Netflix-produksjoner som *House of Cards* og *Bloodline* damper som skorsteiner. Også seriene *Stranger Things* og *The Walking Dead* blir utpekt som verstinger og er funnet å ha mye høyere frekvens av røyking enn serier som ikke er produsert av Netflix. Fremstillingen av røyking er påfallende: Den virker påtatt og lite realistisk med tanke på karakterenes sosioøkonomiske status. Sigaretter selges typisk inn som en lindring i vanskelige situasjoner, og folk begynner gjerne å røyke (igjen) når livet går dem imot.

All tobakksreklame er ulovlig i Norge, med unntak av «indirekte reklame av uvesentlig omfang i utenlandske programmer sendt over norsk fjernsyn og norske kabelnett, samt i utenlandsk produsert film.» Kan røykingen i slike serier sies å være uvesentlig? Den føles mye mer påtrengende enn en annonse i et magasin, og mens sistnevnte er ulovlig, kan man servere en helaftens snikreklame for tobakk via norske tv-tilbydere uten at noen mukker.

Det er jo lett å tenke at det ikke er så farlig – at røyking ikke er noen trussel, siden det uansett ikke ansees som «kult» blant unge

lenger. Men danske og norske helsemyndigheter meldte i 2019 om at antallet røykere i Norge og Danmark økte for første gang siden slutten av 1980-årene (1, 2). Tallene har siden blitt redusert i Norge, men røyking øker i mange andre land, både i Europa og i verden for øvrig. Og når tobakksbransjen årlig bruker svimlende 9 milliarder kroner på markedsføring i USA alene, er det fordi de vet at det fungerer. Bransjen har dessuten i det siste fått en ny generasjon heftet på kultfenomenet «Juul» – en e-sigarett forkledd som en minnepinne. Og blir man først avhengig av nikotinprodukter, øker sannsynligheten for at man også begynner å røyke sigaretter (3).

«Foreldre bør bevisstgjøres, og som forbrukere kan vi engasjere oss ved å klage til serieprodusentene»

Kall meg gjerne prippen – serier flommer jo over av vold og rusmisbruk uten at det gjør oss til narkomane voldsutøvere. Men når amerikanske folkehelsemyndigheter beregner at aldersgrenser på filmer med røyking kan redde 1 million barn og unge i USA fra å dø av røykerelatert sykdom, er det umulig å ikke bry seg. Én ny røyker er én for mye. Vi som har sett en livredd kolspasient kjempe for hvert åndedrag glemmer det aldri. Det er som å se på at noen drukner – hele dagen, hver dag.

Røyking tar fremdeles enormt mange liv, og kanskje sås frøet til en ny røyker i din egen stue, uten at du legger merke til det? Har et helsevesen som skal møte eldrebølgen, råd til flere røykere? Må foreldre begynne å bekymre seg for ungdomsrøyking igjen? Er det ok at tobakksbransjen – som egentlig er pålagt strenge restriksjoner hva reklame angår – sniker seg inn i stua vår forkledd som underholdning?

Kan vi som leger – med et ansvar for bedre folkehelse – bare se den andre veien (på tv-en) og stilltiende akseptere forholdene? Foreldre bør bevisstgjøres, og som forbrukere kan vi engasjere oss ved å klage til serieprodusentene. Jeg håper norske helsemyndigheter er seg sitt ansvar bevisst og jobber målrettet for et totalforbud på tobakksreklame, slik de har forpliktet seg til ved å ratifisere WHO's tobakkskonvensjon. Vi kan alle gjøre vårt for et tobakksfritt samfunn!

Selv har jeg sagt opp Netflix-abonnementet mitt, jeg fikk trange bronkier bare av å se på. Jeg får stadig meldinger fra Netflix av typen «Kom tilbake!». Det står til og med «Netflix er alltid reklamefri!» Mon det. Jeg kommer kanskje tilbake – men ikke før dampen har lagt seg.



INGRID HOKSTAD

ihokstad@gmail.com

er lege i spesialisering i medisinsk biokjemi ved Sykehuset Innlandet.

LITTERATUR

- 1 Helsedirektoratet. Fortsatt viktig å forebygge røyking. Lest 17.6.2020.
- 2 Sundhedsstyrelsen. Flere danskere ryger. Lest 17.6.2020.

- 3 Berry KM, Fetterman JL, Benjamin EJ et al. Association of electronic cigarette use with subsequent initiation of tobacco cigarettes in US youths. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e187794.

Hva er likhet?

Covid-19 har på nytt aktualisert spørsmålet om hva likebehandling i helsetjenesten egentlig betyr.

Likebehandling er en sentral målsetning for helsetjenesten, men samtidig er den kronisk underpresisert. Hva innebærer likebehandling i praksis? Lik tilgang, lik medisinsk behandling, like muligheter for helseforbedring eller helbredelse, like mange leveår, eller like mange kvalitativt gode leveår?

Spørsmålet om likebehandling av covid-19-pasienter med behov for intensiv pleie har vært aktuelt i vår. Italienske retningslinjer ble verdenskjente fordi høy alder var et selvstendig nedprioriteringskriterium. De britiske retningslinjene fra National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sier at respiratorer skal fordeles likt mellom alle pasienter, etter at det er gjort en vurdering av pasientens skrøpeligheit (1), samtidig som det eksplisitt sies at alder alene ikke er et kriterium. Det foreligger ikke norske retningslinjer for fordeling av respiratorer, men Helsedirektoratet og spesialistforeningene i Legeforeningen har gitt generelle retningslinjer for prioriteringer under pandemien. Norsk geriatrisk forening foreslår noe av det samme som NICE, med særlig henvisning til at svært syke gamle har liten nytte av intensivbehandling, men desto større nytte av god palliasjon (2).

«Det er ikke åpenbart at dette er brudd på likhetsprinsippet, det kommer an på hvilken likhetsdefinisjon man legger til grunn»

Julian Savulescu og kolleger har sett på NICE sine retningslinjer og kritiserer dem for å være «et ustabil kompromiss mellom egalitarisme og utilitarisme» (3). Egalitarismen uttrykkes ved at alle skal ha like stor sjanse for å få respiratorbehandling. Samtidig skal sannsynligheten for effekt av behandlingen tillegges vekt – som er et utilitaristisk prinsipp, fordi det tar hensyn til helsegevinsten som kan realiseres. Likebehandlingsprinsippet støter altså mot kravet om at respiratorene skal fordeles slik at effekten blir størst mulig.

Savulescu og kolleger har ingenting imot dette. Tvert imot hevder de at sannsynligheten for effekt ikke er tilstrekkelig, man må også ta hensyn til hvor mange friske leveår som kan forventes av behandlingen. Effekt må med rimelighet defineres som en kombinasjon av den umiddelbare helseforbedringen og varigheten av den. NICE-



Illustrasjon: Sloop communications / iStock

retningslinjene sier at effekt skal vektlegges, men ikke pasientens alder, hvilket innebærer at varigheten av effekten ikke skal telle.

Savulescu definerer egalitarisme som at alle skal ha like muligheter til respiratorbehandling, uavhengig av andre faktorer, mens utilitarisme er å maksimere antall forventete (gode) leveår i befolkningen. En utilitarist vil dermed prioritere unge foran eldre, dersom den unge med sannsynlighet kan forventes å oppnå flere leveår med behandlingen.

Det er ikke åpenbart at dette er brudd på likhetsprinsippet, det kommer an på hvilken likhetsdefinisjon man legger til grunn. Dersom målet er mest mulig likhet i antall leveår over et livsløp, vil likebehandling innebære å prioritere i henhold til antall leveår den enkelte kan få som resultat av behandlingen. Generelt vil det bety at unge prioriteres foran eldre, fordi potensialet for fremtidige leveår øker med minkende alder.

I bioetikken mener mange at det er en nødvendig motsetning mellom prinsippet om likebehandling på den ene siden og mest mulig helseforbedring på den andre. Motsetningen gjelder imidlertid bare for bestemte definisjoner av likhet (4). Diskusjonen om prioritering mellom covid-19-pasienter har tydeliggjort behovet for mer presise definisjoner av målsetningene og økt bevissthet om hvilke målsetninger som kan komme i konflikt med hverandre.

BERIT BRINGEDAL

berit.bringedal@legeforeningen.no
LEFO – Legeforskningsinstituttet

LITTERATUR

- 1 COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. NICE guideline [NG159]. Lest 10.7.2020.
- 2 Råd og prioriteringer fra Norsk forening for geriatri. Lest 10.7.2020.

- 3 Savulescu J, Cameron J, Wilkinson D. Equality or utility? Ethics and law of rationing ventilators. *Br J Anaesth* 2020; 125:10–5.
- 4 Sen A. *Inequality reexamined*. Cambridge: Harvard Uni Press, 1992.

Anfallsforebyggende legemidler, ikke antiepileptika

Termene antiepileptika, antikonvulsiva og refraktær epilepsi er upresise og bør erstattes av moderne betegnelser.

Medisinsk fagterminologi endres i takt med økt viten (1). *Månesyke* som betegnelse på epilepsi er for lengst forlatt. Pasientene er ikke spesielt anfallsutsatte ved fullmåne. Betegnelsen *fallesyke* er også forlatt. Vi vet nå at under halvparten av epileptiske anfall er forbundet med fall (2).

Internasjonal utvikling

Fagtermene vi bruker, bør være mest mulig presise og speile dagens kunnskap. Legemidler brukt mot epilepsi har lenge vært kalt *antiepileptika*. Denne betegnelsen gir inntrykk av at legemidlene motvirker epileps utvikling, *epileptogenesen*, men det gjør de ikke. De gir kun en symptomatisk, anfallsdempende effekt uten å påvirke selve epilepsien og epilepsiprognozen. De påvirker kun anfallsutviklingen, *iktogenesen*, i en allerede etablert epileptogen lesjon ved å svekke, forkorte eller i beste fall forhindre epileptiske anfall.

Internasjonalt har ledende epileptologer lenge ivret for å skifte ut termen *antiepileptic drug* (AED) med den mer korrekte *antiseizure medicine* (ASM) (3). At *antiepileptic drug*, og det norske *antiepileptika*, er godt innarbeidet, anses ikke som tilstrekkelig argument for å fortsette bruken.

På norsk

Hva skal vi kalle legemiddelgruppen *antiseizure medicines* på norsk? *Antianfallsmedisiner* virker litt oppstyltet. Etter en uformell spørreundersøkelse blant legene ved Spesialsykehuset for epilepsi var det bred enighet om å bruke *anfallsforebyggende legemidler* (tabell 1). Denne betegnelsen gjør det lettere å formidle til pasientene at medikamentene bare demper anfallstendensen uten å kurere sykdommen.

I engelskordboka er den medisinske betydningen av *seizure* forklart som 'anfall,

Tabell 1 Engelske termer med forslag til norske oversettelser.

Engelsk	Norsk	Synonym
<i>Antiseizure medicines</i>	<i>Anfallsforebyggende legemidler</i>	<i>Anfallsdempende legemidler</i>
<i>Drug resistant epilepsy</i>	<i>Legemiddelresistent epilepsi</i>	<i>Farmakoresistent epilepsi</i>
<i>Refractory epilepsy</i>	<i>Vanskelig kontrollerbar epilepsi</i>	<i>Alvorlig epilepsi</i>

slag(tilfelle), attack'. Sånn sett er både *seizure* på engelsk og *anfall* på norsk uspesifikke termer ettersom *antiseizure* og *anfallsforebyggende* ikke sier noe om hvilken type anfall det er snakk om. Selv om vi på norsk kan snakke om migreaneanfall og raserianfall, vil likevel leseren neppe være i tvil om at *anfall* brukt i en artikkel om epilepsi dreier seg om epileptiske anfall.

I fagmiljøet er det viktig å skille mellom anfallsdempende legemidler og det man for tiden jakter intenst på, nemlig medikamenter som griper inn i epileptogenesen, såkalte *antiepileptogene* eller *sykdomsmodifiserende legemidler*.

Flere forslag

Epileptiske anfall er en samlebetegnelse på anfall som enten er ledd i en epilepsi, som er det hyppigste, eller om anfall som ikke er ledd i epilepsi, som for eksempel feberkramper eller abstinensanfall. I tråd med det engelske *epileptic seizures* bør vi på norsk bruke betegnelsen *epileptiske anfall*, ikke *epilepsianfall*. Dersom man skulle ha brukt termen *epilepsianfall*, burde den ha vært forbeholdt de tilfellene der anfallene er ledd i en sikker epilepsi.

Legemidler brukt mot epilepsi blir av og til kalt *antikonvulsiva*. Etter vårt skjønn bør vi slutte også med denne termen, fordi disse legemidlene reduserer tendensen til mange typer epileptiske anfall, ikke bare krampeanfall. Dessuten virker noen av dem, som etosuksimid, ikke mot krampeanfall i det hele tatt (4).

Rundt en tredel av pasientene med epilepsi oppnår ikke anfallskontroll med de legemidlene vi har nå (5). Om disse pasientene epilepsi har det vært brukt flere termer,

som *refraktær*, *intraktabel* eller *terapiresistent*. Vi mener disse er uheldige ettersom de gir inntrykk av at epilepsien er upåvirkelig av enhver form for behandling. Det er feil. Noen av pasientene kan hjelpes med for eksempel kirurgisk behandling, vagusnerve-stimulering eller ketogen diett. Vårt forslag er at vi i stedet bruker betegnelsen *legemiddelresistent epilepsi* eller *farmakoresistent epilepsi*.

Dersom flere behandlingsmodaliteter i tillegg til legemidler ikke har hjulpet, foreslår vi å bruke *vanskelig kontrollerbar epilepsi* eller *alvorlig epilepsi*. Det innebærer at det er vanskelig, men ikke umulig å kontrollere sykdommen. Vi bør ikke ordlegge oss slik at vi fratar pasientene ethvert håp om bedring.

KARL O. NAKKEN

karln@ous-hf.no
er pensjonert nevrolog.

ERIK SÆTRE

er spesialist i nevrologi og overlege ved Spesialsykehuset for epilepsi.

LITTERATUR

- Nylenna M. Ord og uttrykk som forsvinner. *Tidsskr Nor Legeforen* 2019; 139. doi:10.4045/tidsskr.19.0007.
- Tuft M, Nakken KO. Epilepsi som stigma – ond, hellig eller gal? *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 2328–31.
- French JA, Perucca E. Time to start calling things by their own names? The case for antiseizure medicines. *Epilepsy Curr* 2020; 20: 69–72.
- Gören MZ, Onat F. Ethosuximide: from bench to bedside. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 224–39.
- Brodie MJ. Pharmacological treatment of drug-resistant epilepsy in adults: a practical guide. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16: 82.

Kvantitativt måtehold

«Alle» er interessert i ernæring hos barn, men interessen for hva de eldste blant oss burde spise har vært liten, ifølge en artikkel i Tidsskriftet nr. 4/1917. Under følger en rekke forslag om hva de burde spise – og en advarsel om at gamle matvaner er vonde å vende (Tidsskr Nor Lægeforen 1917; 15: 131–2).

JULIE DIDRIKSEN
Tidsskriftet

Strauss: Om ernæring i oldingalderen.

I motsætning til ernæringen i barnealderen, som opviser en hel litteratur, har interessen for ernæring i involutionsperioden vært meget liten. Der er imidlertid mange eiddommelige tilstande, som særtegnen oldingalderen, og som er værd at ta hensyn til. Bortset fra de slet ikke likegyldige defekter i tandgaren er det især følgende tilstande, som fortjener vor oppmerksomhet: Stasekatarrar, svind av mavevæggens tykkelse og formindskelse av dens kjertelorganer – særlig pepsinkjærtlerne; og disse mangler gjør, at man maa undgaa tungt fordøielige spiser. Nedsættelse av mavesaftsekretionen, svind av fett i bukshulen og enteroptosen er andre viktige senile faktorer. – Derimot holder mavesækkens motilitet sig godt helt til den høie alderdom.

«Gamle folk opgir nødvendig sine vaner, selv om de er til skade»

Tarmen er hos oldingen ikke istand til at kompensere manglerne ved fødens bearbeidelse i munden og mavesækken, veggene blir tynde, slimhinden og muskularis atrofisk. Den væsentlige årsak til træg mave hos oldinger er leieforandringer og muskelsvækkelse i tyktarmen. Nedsættelse av sensibiliteten i rektum kan ogsaa være årsak til koprostasen.

Endelig vil ogsaa svækkelse av bukpressen og hæmorrider vanskeliggjøre defækastionen. Forstyrrelser av hjertets funktion bevirker ofte en særlig ømfindtlighet for enhver sterkere oppfyldning av maven, idet diafragma derved drives op og bevirker en leieforandring av hjertet med indskrænkning av dets bevegelsesfrihet.

Det vilde imidlertid ikke være riktig at oppstille noget bestemt skema for ernæring av oldinger paa grundlag av de nævnte senile forandringer. Gamle folk opgir nødvendig sine vaner, selv om de er til skade. Man maa



Illustrasjonsfoto: Christian Grundseth / Anno Domkirkeodden

derfor ikke tvinge sine fordringer igjennem, naar forandringer i diæten ikke er absolut nødvendig. Man fremkalder bare ulyst paa mat og gjør ingen nytte. Altsaa ingen smaa-lige diætforskrifter, men bare almene mere eller mindre strengt forordnende, alt eftersom tilfældet fordrer det.

For det første: Maten maa ikke kræve en altfor intensiv tygning, men skal ha en mere flytende eller grøtagtig konsistens. Mængden bør bare utgjøre omtrent $\frac{3}{4}$ av, hvad et i arbeidsperioden værende menneske behøver. Næringen bør ikke indeholde meget av de stoffer, som kan danne rikelig gas, fordi oppdrivning av tarmene let forårsaker oppressionstilstande. Grundsætningen maa være: «Faa og hyppigere maaltider.» En olding maa alltid faa sin anden frokost og «eftasværd». Heldigst vil det være, om melk og melkemat dannet hovednærings midlet – dertil hvetebrød og kjeks, kavringer osv. Men en olding maa ogsaa ha et visst kvantum av kjøt, helst hvitt (høns, kalv osv.).

Raa frugt bør forbydes, men eple- og aprikoskompot er gunstig; likeledes godt kokte plommer. Spørsmålet om nydelsesmidler blir besvart noget forskjellig av forskjellige

læger. Naar en gammel mand hele sit liv har drukket $\frac{1}{2}$ fl. vin pr. dag, skal man ikke forbyde ham den appetit- og humørforbedrer. Et glas vin eller en liten snaps er et fortræffelig «mavemiddel» for mange gamle folk. – Derimot maa en rikelig nydelse av alkohol forbydes, særlig koncentrerte alkoholsorter (het vin, kognak o. s. v.).

Det samme gjelder for bruken av tobak. Lette cigarer vil neppe skade en, som er vant til at røke tobak, mere end det tvungne avhold fra et tilvant nydelsesmiddel. Personer, som maa ligge til sengs, maa faa en anden ernæring og i andre mængder end den, som endnu kan ta tilstrækkelig motion.

«Men en olding maa ogsaa ha et visst kvantum av kjøt, helst hvitt»

Angaaende grundsætningen for diæten i oldingalderen gjelder et ord av Naunyn: «Kvantitativt maatehold er i almindelighet hovedsaken.» Diæten skal ikke reguleres efter et givet skema, men efter bestemte grundsætninger.

Enhver medisinstudents mareritt?

Kan du basal førstehjelp? Det kunne ikke undertegnede tidlig i studiet. Vi hadde ett førstehjelpskurs det første semesteret, for så å studere i flere år uten repetisjon. Situasjonsbeskrivelsen fra 1995 lyder derfor ubehagelig velkjent, og det var ikke sjelden at tanken på livløse barn og besteforeldre i stans fikk meg til å skjelve i buksene (Æsculap 1995; 75(3): 9).

SYNNE LOFSTAD

synne.lofstad@hotmail.com
Redaksjonssjef i Æsculap

STANS på bane 4!

Tirsdag ettermiddag. Bane 4 ruller inn på Majorstua stasjon. Plutselig faller en eldre mann i golvet. Folk skriker opp, stimler sammen rundt den livløse kropp. Er han død?

Er det noen lege her? ropes det. Tankene spinner omkring. Lege, nei, snarere halvstuderet legestudent, husker ikke når vi hadde kurs i førstehjelp. Jeg venter et kvart sekund og håper at en eller annen skal melde seg. En eller annen, en eller annen!!

«Er det noen lege her? ropes det»

Jeg er sykepleier, sier ei dame. Har noen et speil? Gudskjelov, tenker jeg, et menneske som kan noe. Men hvorfor står det så mange rundt og glaner? Selvsagt! Det er sosialpornografi in practicum. Det er disse menneskene som leser Se og Hør hos tannlegen.

Neste tanke: Hvorfor i svarte er det så



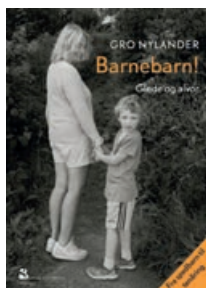
Illustrasjonsfoto: P. A. Risnes jr. / Arbeiderbevegelsens arkiv og bibliotek

lenge siden vi har hatt førstehjelpskurs på studiet? For å kjenne seg rimelig trygg på prosedyren bør førstehjelp drilles en gang i året. Mikroskopisk utseende av piece meal-nekrose er viktig, bevares, men dette er viktigere. Livsviktig, faktisk. Plutselig

kjenner jeg sinne sige innover meg: Jeg føler meg så sikker på at fakultetet ikke vil gjøre noe med det.

Erlend Hem

Kjærlighetserklæring fra en bestemor



BARNEBARN!

Gro Nylander
Glede og alvor. 263 s., ill.
Oslo: Solum bokvennen,
2019. Pris NOK 399
ISBN 978-82-7488-915-6

Målgruppen er alle besteforeldre uansett bakgrunn, men boka kan med fordel leses både av leger og foreldre flest. Her deles mange gode råd og eksempler, ikke minst om hvordan man kan snu negative utsagn om til noe positivt. Det er alt fra råd om

barnevogner og viktigheten av ansikt til ansikt-kontakt til begrensning i bruk av mobiltelefoner og andre tidstyver. Rådene er i hovedsak kvalitetssikret med referanser til forskning og annen litteratur, ikke minst forfatterens egen.

Boka er kronologisk bygd opp fra nyheten om det kommende barnet til ungdomstiden. Korte kapitler og mange underavsnitt, alle med gode overskrifter, gjør boken lett å lese, manøvrere rundt i og slå opp i. Bildene er vakre og mange, og det er til og med fine tegninger laget av et barnebarn.

Dette er en raus bok hvor forfatteren byr på seg selv. Og hennes erfaring er omfattende. Som lege og gynekolog, Norges ammespesialist, forsker og formidler med interesse for blant annet psykologi og miljøsak, er hun ingen gjennomsnittsbestemor, men hun har den samme entusiasmen de aller fleste besteforeldre kan kjenne seg igjen i og føle slektskap til. Med sin solide bakgrunn og sitt mot kan hun utfordre politisk korrekthet om barnehagestart og

fordeling av foreldrekvoter, det siste godt forankret i et glødende arbeid for amming.

En viss konflikt er det allikevel i underkommuniseringen av viktigheten av også å hjelpe et barn inn i gode rutiner det første leveåret, noe som kan oppfattes som en motsetning til å få til amming. Ikke alle får til det, til tross for iherdig innsats – med og uten besteforeldre. Ingen burde føle at de kommer til kort av den grunn. Temaer om barnebarn som er funksjonshemmet eller dør, er også med i boka, men utgjør bare en liten del. Her kunne nok forfatteren ha gitt mer.

Gro Nylander legger lista høyt, men slik bør det også være. Barnebarn er fremtiden. Det brenner forfatteren for i en slik grad at det smitter. Miljøsaken kommer på kjøpet. Vi i besteforeldregenerasjonen blir heiet ut av godstolen – og godt er det.

EILI SPONHEIM

Pensjonert barne- og ungdomspsykiater

Enkelt og praktisk om allergi og eksem



SANNHETEN OM ALLERGI OG EKSEM

Bente Krane Kvenshagen
208 s. Oslo: J.M. Stenersens
Forlag, 2020. Pris NOK 379
ISBN 978-82-7201-695-0

Sannheten om allergi og eksem er skrevet av Bente Krane Kvenshagen, barnelege med kompetanse i allergologi. Boken synes mest aktuell for foreldre til barn med allergiske sykdommer og eksem, men også voksne allergikere og helsepersonell med ansvar for denne pasientgruppen kan ha nytte av å lese den.

Boken består av fire hoveddeler med flere underkapitler. I den første delen skriver forfatteren detaljert om IgE-mediert og

cellemediert allergi, men omtaler også tilstander som ikke oppfattes som allergi. Del to omhandler astma med differensialdiagnoser, og del tre symptomer og behandling av atopisk eksem. I del fire beskriver forfatteren hvordan unngå eller bremse utvikling av allergiske sykdommer og oppsummerer med ti hovedpunkter, hvorav daglig oljebad ved tørr hud virker til å være ett av de viktigste.

Forfatteren er engasjert, bruker et folkelig språk, og boken inneholder mange pasientkasuistikker fra egen praksis. Dette gjør boken lett å lese og forstå, også for lesere uten helsefaglig bakgrunn. Forfatterens egne erfaringer kommer til uttrykk gjennom hele boken, men hun er nokså nøye med å angi om innholdet er basert på forskning eller egen erfaring. Noen illustrasjoner kunne vært nyttig, spesielt i avsnittene som omtaler mekanismer og patofysiologi. Mekanismer og symptomer ved kryssallergi kunne også vært mer utførlig beskrevet.

Noen av avsnittene i boken blir litt overflødige. Dette gjelder spesielt avsnittene hvor forfatteren deler erfaringer fra egen familie, avsnittet om pencillinallergi og CRP sin diagnostiske verdi for å skille bakterielle og virale infeksjoner, og diskusjonen om oljebad ødelegger vaskemaskinen eller fører

til tette avløpsrør. Dette, sammen med forfatterens nokså bastante personlige påstander som at få vet hva irritabel tarm er, mens hun selv hevder å vite mye om det, kan svekke tilliten til boken. I tillegg vektlegges daglig oljebad som et viktig tiltak ved tørr hud eller eksem, på tross av at oljebad ikke ble funnet å ha forebyggende effekt ved eksem i en nylig norsk studie publisert i *Lancet* (1). Noen resultater fra *Lancet*-studien omtales, men publikasjonen kunne vært med i referanselisten.

Dette er likevel en bok som pasienter og foreldre kan ha stor nytte av å lese, men leserne bør være bevisste på at boken også inneholder ikke-dokumenterte synspunkter. På tross av begrensningene nevnt over kan også boken være nyttig for helsepersonell.

INGVILD BRUUN MIKALSEN

Barnelege med kompetanseområdet i allergologi
Overlege, Barne- og ungdomsklinikken
Stavanger universitetssjukehus

LITTERATUR

- 1 Skjerven HO, Rehbinder EM, Vettukattil R et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet* 2020; 395: 951–61.

LISBETH HANSEN



Vår kjære allmennpraktiserende kollega og venninne Lisbeth Hansen døde av kreftsykdom 17. juni 2020, bare 48 år gammel. Kollegaer, familie og venner står igjen med et dypt savn.

Lisbeth vokste opp i Vestby i Akershus med en storesøster og foreldre.

Etter gymnasen fulgte hun i sin fars fotspor og begynte på sivilingeniørstudiet i kjemi ved NTNU i Trondheim. Halvveis i studiet erkjente hun at det var en annen vei hun ville gå og begynte på medisinstudiet ved Universitetet i Oslo i 1995.

Lisbeth var en person med enorm kapasitet. Ved siden av studiene var hun engasjert i studentforeningen MSO (Medisinerne seksualopplysning). Hun fikk jobberfaring mens hun studerte. På Gaustad psykiatriske sykehus var hun til glede for pasienter og kollegaer i flere år. Seinere jobbet hun ved ambulansetjenesten i Oslo. Også her gjorde hun inntrykk på sine kollegaer som en entusiastisk medarbeider.

Turnustjenesten gjennomførte hun ved sykehuset i Bærum, med distriktstjeneste i Nittedal. Akuttmedisin lå hennes hjerte nær. Etter turnus begynte hun å jobbe ved anesthesiavdelingen på sykehuset i Gjøvik, deretter i Drammen. Det ble krevende å kombinere denne vaktbelastende spesialiteten med familieliv. I alle fall for Lisbeth, som aldri gjorde noe halvveis. Hun bosatte seg på Nesodden og praktiserte som fastlege, i tillegg til å være kommunelege i noen år. Som fastlege var hun grundig, tydelig og omsorgsfull. Strukturerte arbeidsdager gav rom for å følge opp barna på skolen og på fotballbanen, med ulike verv. Hun var enormt stolt av guttene sine.

Det var lett å bli fascinert av Lisbeth. Hun

hadde et ærlig og tilstedeværende vesen. Var du like ærlig og lojal tilbake, fikk du en venn for livet. Hun var uredd for det meste. Det var aldri stille rundt henne. Som oftest ledet hun samtalen, men var likevel en som kunne lytte.

Vi delte viktige studieår og har alle våre personlige minner og historier om Lisbeth som vi bærer videre. Opp igjennom årene har vi holdt kontakt, fulgt med på hverandres utvikling både faglig og sosialt. Vi lot oss virkelig imponere av Lisbeths løping de seinere årene, med åtemilsløp på meritlisten.

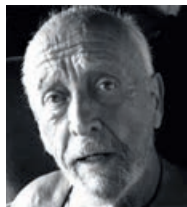
Vi er mange som vil savne Lisbeth. Våre tanker går til Jan Tore, Sondre og Storm Gustav, som har mistet sin store kjærlighet og sin mor.

Vi takker for alle gode minner og minnes henne med kjærlighet.

På vegne av studievenner fra PK-95

KATHRINE AGLÉN SEEBERG,
INGER MARIE VEIBY, INGVLID HALLBERG

BJARNE RANHEIM



Tidligere avdelingsoverlege Bjarne Ranheim døde 8. juli 2020, 97 år gammel.

Ranheim var trønder, og som meget ung mann kom han under krigen i illegalt arbeid i sitt nærområde. Han ble til slutt arrestert og satt i konsentrasjonsleir til krigens slutt. Hans krigsinnsats førte til at han ble tilbudt studieplass i Danmark, hvor

han gjennomførte medisinstudier og spesialisering i nevrologi. I Danmark traff han også sin Elisabeth.

I 1964 ble han tilsatt som eneste nevrolog ved sykehuset i Lillehammer. Da egen nevrologisk sengeavdeling ble opprettet i 1975, ble han avdelingsoverlege. Den stillingen hadde han til sin avgang i 1990. Han var en meget anerkjent fagmann og var også sykehusets sjefslege i årene 1976–81.

Ranheim gjorde en betydelig innsats i krigs- og konfliktområder for FN, Røde Kors, Norsk Folkehjelp og Rotary International. Det er knapt noe land i Afrika eller Asia han ikke besøkte i slik tjeneste. Han ble tildelt Røde Kors' høyeste utmerkelse for sitt arbeid.

Bjarne Ranheim var en kulturpersonlighet. Særlig musikk, men også litteratur, var ham kjær. Han var spesielt interessert i skjæringspunktet mellom nevrologi og

kunst og var et tidlig medlem av Den norske nevrologiske klubbe. Han arrangerte klubbens sommermøte på Lillehammer i 2001 og skrev bidrag til alle klubbens fire bøker.

Ranheim gjorde en betydelig organisatorisk innsats for Norsk nevrologisk forening. Han var hovedmannen bak gjennomføringen av foreningens store arrangement «Hjerneåret 1995». Det var helt naturlig at han ble valgt til æresmedlem av samme forening i 1996.

Med Bjarne Ranheims død har norsk nevrologi mistet en fremragende fagmann og en strålende ambassadør for faget.

Han la aldri skjul på hvor meget familien betydde for ham, og vi sender vår medfølelse til Elisabeth og deres barn og barnebarn.

RAGNAR STIEN, ANNE HEGE AAMODT,
ARE BREAN

En å snakke med.

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

Legejobber



Foto: Thinkstock

15

stillingsannonser i denne utgaven

Informasjon om priser og formater finner du på [legejobber.no](https://www.legejobber.no)

Legejobber.no er Tidsskriftets stillingsportal for leger.

Som **JOBBSØKER** kan du på [Legejobber.no](https://www.legejobber.no) enkelt søke etter ledige jobber etter spesialitet, geografisk område eller i fritekst.

Ønsker du å motta varsel om ledige stillinger innefor et bestemt område? På [Legejobber.no](https://www.legejobber.no) kan du abonnere på ledige stillinger.

Som **ANNONSØR** kan du nå bestille annonsen døgnet rundt via [legejobber.no](https://www.legejobber.no). Du registrerer nettannonsen og papirannonsen samtidig.

ALLMENNEMEDISIN

**Aarborten tjele**
Hattfjelldal kommune**Fastlege/LIS 3 i allmenmedisin**

Hattfjelldal kommune har ledig en 100% stilling som fastlege for snarlig tiltredelse.

For fullstendig utlysningstekst se vår nettside eller Legejobber.no.

Søknadsfrist: 26.09.2020

BERGEN
KOMMUNE**Ledig fastlegehjemmel ved Sletten
Allmenpraksis - Årstad bydel**

For fullstendig utlysning se www.legejobber.no eller www.bergen.kommune.no/jobb

Søknadsfrist: 27.09.2020

Legejobber.no

BERGEN
KOMMUNE**Nyopprettet fastlegehjemmel (null-liste) ved
Oasen legesenter - Fyllingsdalen bydel**

For fullstendig utlysning se www.legejobber.no eller www.bergen.kommune.no/jobb

Søknadsfrist: 20.09.2020

Legejobber.no

BERGEN
KOMMUNE**Ledig fastlegehjemmel ved Cort Piil Helsecenter
- Bergenhuss bydel**

For fullstendig utlysning se www.legejobber.no eller www.bergen.kommune.no/jobb

Søknadsfrist: 27.09.2020

Legejobber.no

BERGEN
KOMMUNE**Ledig fastlegehjemmel ved Olsvik legesenter
- Laksevåg bydel**

For fullstendig utlysning se www.legejobber.no eller www.bergen.kommune.no/jobb

Søknadsfrist: 20.09.2020

Legejobber.no

BERGEN
KOMMUNE**Ledig fastlegehjemmel ved Biskopshavn
Legesenter - Bergenhuss bydel**

For fullstendig utlysning se www.legejobber.no eller www.bergen.kommune.no/jobb

Søknadsfrist: 27.09.2020

Legejobber.no

BERGEN
KOMMUNE**Ledig fastlegehjemmel/deleliste ved Flaktveit
legesenter - Åsane bydel**

For fullstendig utlysning se www.legejobber.no eller www.bergen.kommune.no/jobb

Søknadsfrist: 27.09.2020

Legejobber.no

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

MEDISINSK MIKROBIOLOGI




UNILABS LABORATORIEMEDISIN SØKER

Spesialist i medisinsk mikrobiologi

LES MER PÅ
<https://unilabs.no/jobb-og-karriere>

Region Örebro län
Överläkare/specialistläkare inom klinisk mikrobiologi till Laboratoriemedicinska kliniken

För mer information kontakta Martin Sundqvist, medicinskt ledningsansvarig, telefon +46196023586

Ansökan senast 20 september 2020
www.regionorebrolan.se/ledigajobb



Region Örebro län
Universitetssjukhuset Örebro

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

PSYKIATRI

Helse Midt-Norge RHF er ett av fire regionale helseforetak i Norge. Disse eies av staten ved Helse- og omsorgsdepartementet og skal sørge for at befolkningen får tilgang på spesialiserte helsetjenester med god kvalitet. Helse Midt-Norge RHF har overordnet ansvar for spesialisthelsetjenesten i Trøndelag og Møre og Romsdal. Virksomheten er organisert gjennom 4 helseforetak som eies av Helse Midt-Norge RHF. I tillegg er Helse Midt-Norge IT (HEMIT), Driftsenteret for logistikk og økonomi og Helseplattformen en del av Helse Midt-Norge RHF. Den samlede virksomheten omfatter ca 22 000 medarbeidere og et årlig budsjett på vel 21,8 milliarder kroner.

Klinikk Kognito i Trondheim

100 % avtalehjemmel i psykiatri

Det er innenfor fagområdet psykiatri ledig 100 % hjemmel. Hjemmelen er lokalisert i gruppepraksis ved Klinikk Kognito i Trondheim. Avtalespesialisten må være særskilt oppmerksom på utviklingen av IKT og integrasjon mot felles journalsystem. Helse Midt-Norge ønsker på sikt at alle avtalespesialister skal være tilknyttet et felles regional journalsystem (Helseplattformen).

Kontaktpersoner: Rådgiver Karin Bostad, tlf. 412 14 382 / e-post Karin.Bostad@helse-midt.no, rådgiver Arnt Egil Hasfjord, tlf. 413 22 145 / e-post Arnt.Egil.Hasfjord@helse-midt.no eller avtalespesialist i psykiatri Tone D. Sletten, tlf. 909 26 181 / e-post tone.dorthe.sletten@gmail.com

Søknadsfrist: 6. oktober 2020

Søknad blir sendt elektronisk via www.helse-midt.no - der du øg finner fullstendig utlysningstekst.

HELSE ●●● MIDT-NORGE

frantz.no

Helse Sør-Øst RHF søker:

- **Ledig 40 % avtalehjemmel / seniorpolitikk i psykiatri - lokalisert til Oslo**
- **Ledig 100 % avtalehjemmel i psykiatri - lokalisert til Nesodden**
- **Ledig to 100 % avtalehjemler i psykiatri - lokalisert til Oslo Øst**

For fullstendig utlysningstekst og elektronisk søknadsskjema, se helse-sorost.no/ledigstilling

Søknadsfrist: 29. september 2020

HELSE ●●● SØR-ØST

RADIOLOGI*Patienten først – tillsammans skapar vi den bästa vården***TRE SPECIALISTLÄKAR-TJÄNSTER till Thoraxradiologin i Solna**

Vi utlyser nu tre tjänster inom thoraxradiologi, med möjlighet till vidare subspecialisering inom thoraxradiologi, till exempel onkologisk-, hjärta-, intervensjon-, interstitiella lungsjukdomar och/eller strålterapi. Vår enhet är forskningsinriktad med utmärkta möjligheter till utveckling för en högspecialiserad radiolog inom thoraxradiologi

Information om tjänsten lämnas av:
Subhash Srivastava, Sektionchef Thorax.
Tel: 0724-69 87 87

Välkommen med din ansökan senast 2020-09-18
Ref-nr: 171478



Läs mer och ansök på www.karolinska.se/jobb

**FORSKJELLIGE STILLINGER****Lege – arbeidsretta rehabilitering 100 % fast stilling**

Det er ulike spesialiteter som kan vera aktuelle for AiR, til dømes fysikalsk medisin og rehabilitering, arbeidsmedisin, allmennmedisin, eller andre. Teneste ved AiR – Klinikken er også godkjent som institusjonsteneste for legar i spesialisering som allmennlegar.

Vår profesjon:

AiR-klinikk skal med tverrfagleg kompetanse medverka til at pasientar med samansette plager og nedsett arbeidsevne får auka livskvalitet og arbeidsdeltaking gjennom individuell rettleiing og gruppeundervisning. Ofte er det snakk om fysiske eller psykiske utfordringar, som regel i ein kombinasjon.

- AiR-klinikk har fire team som består av psykolog/samtaleterapeut, lege, fysioterapeut, arbeidskonsulent og idrettspedagog.
- Klinikken har i tillegg eit kartlegging- og vurderingsteam bestående av lege, arbeidskonsulent, samtaleterapeut og fysioterapeut.

Som lege bidreg du med din spisskompetanse gjennom klinisk praksis, og i tverrfaglege vurderingar saman med dei andre profesjonane. Du vil også delta i systematisk fagleg utvikling saman med medarbeidarane dine, noko som har stor prioritet i klinikken.

Arbeid- og ansvarsområde:

Medverke til å styrke ressursar og moglegeheiter for personar med samansette plager og nedsett arbeidsevne gjennom:

- Individuelle konsultasjonar og rettleiing
- Medisinske vurderingar
- Søknadsvurdering
- Fortløpande journal- og epikrisearbeid
- Undervisning
- Tverrfagleg sparring og samarbeid

Faglege kvalifikasjonar:

- God kommunikasjons- og samarbeidsevne
- Blikk for tverrfaglege funksjonsvurderingar
- Interesse for undervisning og gruppeprosessar
- Teamspelar som kan gjera andre gode gjennom konstruktiv fagleg dialog
- God skriftleg framstillingsevne
- Erfaring med fagområdet er ei føremon, men ikkje eit krav
- Personlege eigenskapar vert lagt vekt på.

Me tilbyr:

- Høve til fagleg utvikling internt i organisasjonen og gjennom kurs o.l.
- Høve til å bidra til eit utviklande fagmiljø innan fagfeltet arbeidsretta rehabilitering
- Arbeidstid: Kvardagar kl. 08.00-15.30
- Konkurransedyktige løns- og pensjonsvilkår
- Hjelp til å skaffe møblert bustad

Søknadsfrist snarast, men seinast 22. september – me tek søkarar inn til intervju fortløpande og avsluttar prosessen når me har funne den rette.

For meir informasjon, kontakt: Fungerande klinikkleiar, Siri Mørch på tlf. +47 474 63 408, e-post siri.morch@air.no eller nestleiar klinikk, Jon Hovsa tlf. 35 06 28 00.

Søk på nettsida vår: <https://rehabilitering.no/ledigestillinger/>

ØYESYKDOMMER

Helse Midt-Norge RHF er ett av fire regionale helseforetak i Norge. Disse eies av staten ved Helse- og omsorgsdepartementet og skal sørge for at befolkningen får tilgang på spesialiserte helsetjenester med god kvalitet. Helse Midt-Norge RHF har overordnet ansvar for spesialisthelsetjenesten i Trøndelag og Møre og Romsdal. Virksomheten er organisert gjennom 4 helseforetak som eies av Helse Midt-Norge RHF. I tillegg er Helse Midt-Norge IT (HEMIT), Driftsenteret for logistikk og økonomi og Helseplattformen en del av Helse Midt-Norge RHF. Den samlede virksomheten omfatter ca 22 000 medarbeidere og et årlig budsjett på vel 21,8 milliarder kroner.

Trondheim

100 % avtalehjemmel innen øyesykdommer

Da en av våre avtalespesialister skal slutte blir det innenfor fagområdet øyesykdommer ledig 100 % avtalehjemmel lokalisert i Trondheim. Helse Midt-Norge RHF ønsker en praksis med generell oftalmologi uten cataractkirurgi. Avtalespesialisten må være særskilt oppmerksom på utviklingen av IKT og integrasjon mot felles journalsystem.

Kontaktpersoner: Rådgiver Karin Bostad, tlf. 412 14 382 / e-post Karin.Bostad@helse-midt.no eller rådgiver Arnt Egil Hasfjord, tlf. 413 22 145 / e-post Arnt.Egil.Hasfjord@helse-midt.no.

Søknadsfrist: 7. oktober 2020

Søknad blir sendt elektronisk via www.helse-midt.no - der du øg finner fullstendig utlysningstekst.



franiz.no



Diakonstiftelsen Røysum etablerer i samarbeid med ME-foreningen et nytt omsorgstilbud for alvorlig syke ME-pasienter, og søker:

TILSYNSLEGE, ME-PASIENTER

STILLINGEN KREVER

- erfaring med ME-pasienter
 - spesialisering i allmennmedisin eller annen relevant bakgrunn
 - interesse for forskning
- Det legges vekt på personlige egenskaper

- 20 % stilling
 - Oppstart ca. 1. mars 2021
- For fullstendig utlysningstekst, se Legejobber.no eller Finn.no (FINN-kode: 188392197)

Lønn etter avtale

Søknadsfrist: **14.09.2020**

Røysumtunet er en moderne helseinstitusjon med ulike tilbud innen epilepsi, psykisk helse, utviklingshemming, slag, demens og sammensatte behov. 230 faste ansatte. Avtale med 7 legespesialister. Utvider fra 84 til 96 plasser.

Kontaktperson: Erik Nordengen, 924 06 676 /6 13 33 500.

Søknad med CV og relevante attester sendes:
Røysumtunet, Røysumlinna 41, 2770 Jaren eller en@roysumtunet.no
www.roysumtunet.no



Olav Raagholt og Gerd Meidel
Raagholt's stiftelse

- Fagutvikling og forskning innen
hjerte-, blinde- og kreftsaken

FORSKNINGSSTIPEND

Raagholtstiftelsen vil i år foreta utdeling av stipendier til stiftelsens formål. I år prioriteres fagutvikling og forskning innen blinde- og kreftsaken.

Alle søknader skal sendes elektronisk med vedlegg i Word-format til Advokat Finn Kohmann, post@finn-senioradvokat.no – innen 01.10.2020.

Se www.raagholtstiftelsen.no for nærmere opplysninger om formål, krav til søknad, dokumentasjon av forskningsprosjekt etc.

LEDIGE STIPENDIER – LEGATER – FOND



DEN NORSKE
LEGEFORENING

Legeforeningens legat for leger og deres etterlatte som har kommet i uforskyldt nød

Fra legatets avkastning kan det årlig deles ut midler for å avhjelpe uforskyldt nød blant leger og deres etterlatte. Søknader skal vurderes med tanke på behovet for støtte til leger og deres etterlatte som uforskyldt har havnet i økonomisk nød. Det skal spesielt vektlegges situasjoner der utilstrekkeligheter i samfunnets støtteordninger har gitt et urimelig resultat for søkeren.

I første omgang er det tilstrekkelig å vedlegge kopi av ligningsattest ved søknad om midler. Det kan evt. være behov for å be om ytterligere dokumentasjon ved vurdering av søknaden.

Søknad kan sendes innen 20. oktober 2020 til Legeforeningen ved Tone Houge Holter, Postboks 1152 Sentrum, 0107 Oslo, evt epost: tone.houge.holter@legeforeningen.no.

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

Norges mest komplette
oversikt over ledige
legejobber



LYTT TIL TIDSSKRIFTETS NYE PODKAST

Hver 14. dag snakker vi med norske leger om aktuelle problemstillinger og ny forskning.

Stetoskopet finner du der du laster ned podkast.

INSTITUTT FOR PSYKOTERAPI

For psykologar og legar blir det våren 2021 sett i gang:

2-årig INNFØRINGSSEMINAR i:

OSLO – seminarleiar Rune Johansen
BERGEN – seminarleiar Carl Fredrik Gamst
STAVANGER - seminarleiar Tormod Knutsen

2-årig VIDAREGÅANDE SEMINAR i:

OSLO –seminarleiar Kjartan Thu
STAVANGER – seminarleiar ikkje avklart

Innføringsseminaret gjev ei generell innføring i psykoanalytisk og psykodynamisk teori, intervjueteknikk, evaluering og terapi. Som ledd i utdanninga blir det kravd at kandidatane i heile seminarperioden arbeider med psykoterapi med enkeltpasientar (vaksne) under kvalifisert vegleiing (definert og godkjent av IFP). Det er ønskeleg med minimum to års klinisk praksis frå psykisk helsevern før opptak.

- Innføringsseminaret omfattar 196 undervisningstimar over 4 semester, organisert som dagseminar med 8 undervisningstimar kvar gong og to spesialseminar / fordjuping seminar kvar på 10 undervisningstimar. Desse blir arrangert fredag kveld og laurdag føremiddag.
- Dagseminar føregår på faste vekedagar, 11 pr. år, og spesialseminar blir arrangert 2 gonger i løpet av seminartida.

Vidaregåande seminar bygge på innføringsseminaret og gjev ei teoretisk fordjuping med større vekt på det kliniske arbeidet. Ved sidan av dei ovanfor nemnde rammene for innføringsseminar skal kandidaten gå i ikkje-trygdefinansiert lærebehandling godkjent av instituttet. Det er ønskeleg at lærebehandlinga er starta før igangsetting av vidaregåande seminar. For opptak på vidaregåande seminar er det nødvendig med anbefaling i vegleiingsattest frå innføringsseminaret.

- Vidaregåande seminar omfattar 196 undervisningstimar over 4 semester, organisert som dagseminar med 8 undervisningstimar kvar gong og to spesialseminar / fordjuping seminar kvar på 10 undervisningstimar som blir arrangert fredag kveld og laurdag føremiddag.
- Dagseminar føregår vanlegvis på faste vekedagar, 11 pr. år, og spesialseminar blir arrangert 2 gonger i løpet av seminartida.

Det blir kravd gode kunnskapar i norsk munnleg og skriftleg. Faglitteraturen er i hovudsak på engelsk. Vi oppfordrar søkarar til å sette seg godt inn i utdanninga sine rammer. Fullstendig informasjon om utdanninga sitt innhald finns på Instituttet si heimeside www.instpsyk.no. Der finn ein også søknadsskjema.

Ny undervisningsplan. For seminar med oppstart frå og med 2017 gjeld ny undervisningsplan.

Les planen her: www.instpsyk.no/utdanning/undervisningsplan-for-kandidatutdanningen-gjeldende-fom-seminarer-som-starter-i-2017/

Seminaravgift er kr 12 000,- pr. semester for begge seminar. Søknadsfrist: 15. oktober 2020. Søknad skal sendast via heimesida www.instpsyk.no/utdanning/nye-seminarer/soknad-til-seminar

For nærmare informasjon: telefon 22 58 17 70 eller e-post sekr@instpsyk.no eller und-leder@instpsyk.no



**DEN NORSKE
LEGEFORENING**

Gruppeveilederutdanning

Fire dagers kurs i januar 2021

Har du lyst til å bli gruppeveileder for unge kolleger i allmennmedisin?

Legeforeningen starter opp utdanning av et nytt kull gruppeveiledere til spesialistutdanningen i allmennmedisin. Første kurs finner sted 25-28.01 2021 på Ilsetra nord for Lillehammer.

Vi har spesielt behov for nye veiledere i Oslo og omegn, Stavanger, Trondheim, Tromsø og Innlandet.

Veilederutdanningen består av tre firedagers kurs i løpet av to år. På kursene er det mye egenaktivitet. Deltakerne blir godt kjent med hverandre, og lærer veiledningspedagogikk og metoder for gruppeledelse. Etter første kurs starter deltakerne egne veiledningsgrupper. Erfaringene brukes i utdanningen.

Vi trenger spesialister med engasjement for faget og glede av å veilede unge kolleger. Hvis du er interessert, send en søknad med en kort CV og begrunnelse for at du mener at du er egnet. Ta gjerne med navn på en kollega du kan ha som referanse.

Søknad sendes til:

Konsulent Ruth Skolseg, Medisinsk fagavdeling, Legeforeningen

Tlf 41701124

E-post: veiledningsgrupper@legeforeningen.no

For mer opplysninger, ta gjerne kontakt med veilederkoordinator i ditt område.

www.legeforeningen.no/fag/spesialiteter/Allmennmedisin/Veiledningsgrupper/veilederkoordinator/

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/hjerterytmeregistrering mm. Generell indremedisin.
Timebestilling/Kort ventetid/Tlf. 63 81 21 74/e-mail: post@barmed.nhn.no
Tilknytning NHN. Driftsavtale.

PSYKIATRI

Senter for Psykofarmakologi
www.psykofarmakologi.no

- PSYKOFARMAKOLOGISK POLIKLINIKK
- LEGEMIDDELANALYSER OG RUSMIDDELANALYSER
- FARMAKOGENETISKE ANALYSER

Postboks 23 Vinderen, 0319 Oslo • Telefon: 22 02 99 40
Ansvarlig spesialist: Dag Kristen Solberg
e-post: psykofarmakologi@diakonsyk.no




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.



AKTUELT I FORENINGEN

FRA PRESIDENTEN

På tide med en ny æra for kommuneoverlegen



MARIT HERMANSEN
PRESIDENT

Hvem skulle trodd at kommuneoverlegen ble kjendis? Vel, de av oss som har hatt jobben, vet at ansvarsområdet inneholder krutt nok. Mange kommuneoverleger har gjennom årene stått i stormen i nabofeider, meningittepidermier, katastrofehandtering eller boligutbygging. Men for Ola Nordmann har kommuneoverlegen vært ganske ukjent. Slik er det ikke lenger.

Jeg er imponert over hvordan den ene kommuneoverlegen etter den andre står fram på riksdekkende medier og forteller om krevende smittesporing, nødvendige tiltak for å holde smittetrykket nede og gode råd til innbyggerne. Arbeidet gjøres på tross av svake beredskapsplaner og små stillingsstørrelser. Mange av våre kolleger i samfunnsmedisinen har jobbet dag og natt, gjennom alle røde dager og ferie siden før påske.

Vi har lenge - før korona - påpekt at kommuneoverlegene har for små stillinger til å løse sine arbeidsoppgaver. Mange har ikke avtaler om stedfortreder ved fravær, men en klar forventning om at de skal være tilgjengelige hele tiden.

Norge har 356 kommuner, som alle har sin særegenhet. Det er både noe vakkert og noe krevende med det kommunale selvstyret; det gir fleksibilitet og mulighet for å ivareta lokale behov, men det gir også rom for uønsket variasjon i organisering, manglende system, oversikt og rolle- og ansvarsavklaring.

Det er nesten like mange måter å organisere smittevern og kommuneoverlegens rolle på, som det er kommuner. Noen kommuner har kommuneoverleger i hele stillinger med beredskapsavtale og faglig samar-

beid. Noen steder deler flere kombileger på ansvaret, mens andre steder er kommuneoverlegen bare en 20 prosent stilling alene. Den siste varianten blir mer som en kommuneoverlege på papiret. Legeforeningen har gjennom flere år utfordret kommunene, gjennom KS, til å bruke tariffavtalen til avklaring av roller, ansvar og rettigheter for kommuneoverlegene. Dette kunne bøte på de negative utslagene av den kommunale friheten og føre til større forutsigbarhet, bedre beredskap og bedre rekruttering. Dessverre har KS så langt avvist å ta dette ansvaret på vegne av landets kommuner.

Covid-19 har satt dette fraværet av system og ansvarsavklaringer på prøve. Kommuneoverlegen har bestått, men ikke organiseringen. Legeforeningen har lenge etterlyst ledelse av de medisinske tjenestene i kommunen. Innenfor de fleste kommunale sektorene er det ansatt toppledere med relevant utdanning og erfaring, som sivilingeniører, lektorer, økonomer og sykepleiere. Det medisinske tilbudet i kommunene skiller seg markant ut, med et fåtall ledere med medisinsk kompetanse. Denne pandemien har vist at det er behov for et bredere perspektiv på ledelse av kommunens medisinske tilbud, og at medisinsk kompetanse må inn i hele lederlinjen. Kommuneoverlegen bør sitte ved rådmannens bord.

Vi må inn i en ny æra for kommuneoverlegen. Den medisinske ledelsen må styrkes, stillingsstørrelsene økes og beredskapsordninger avtalefestes. Covid-19 har vist oss at beredskap koster, men dårlig beredskap koster mer.

I kjølvannet av koronavirus-utbruddet bestemte Norsk barnelegeforening seg for å lage nettbaserte faglige veiledere. Nå har nettsidene passert 32 000 unike sidevisninger.

Barnelegene setter dagsorden med faglige veiledere

Hensikten med anbefalingene, som er produsert av medlemmene i Norsk barnelegeforening og delvis i samarbeid med Folkehelseinstituttet (FHI), er å bidra til å gi befolkningen ensartete råd og lik praksis i hele landet. Særlig i forbindelse med gjenåpning av barnehager og skoler har det vært viktig at foreldrene til barn med ulike kroniske sykdommer får like anbefalinger, uansett geografisk plassering.

Veilederne, som man finner på barnelegeforenings nettsider, favner over et bredt spekter av aktuelle problemstillinger knyttet til håndtering av barn med kroniske og alvorlige sykdommer under koronavirusutbruddet. Dette kan være barn med kreft, barn med hjerte- og lungesykdom, barn som får immundempende behandling på grunn av reumatisk sykdom, inflammatorisk tarmsykdom eller lignende, barn med diabetes, fødende og nyfødte med covid-19, eller behandling av barn med covid-19 i sykehus.

Egen ressursperson

Margrethe Greve-Isdahl er spesialist i barnesykdommer og styremedlem i barnelegeforeningen. Hun har sitt daglige virke som overlege ved avdeling for smittevern og

vaksine ved Folkehelseinstituttet og har jobbet med koronautbruddet siden januar.

– Jeg har blitt kontaktet av ulike kolleger og har vært involvert i flere av veilederne. Da vi startet arbeidet, ba barnelegeforeningen om å få kjennskap til hvem som hadde utarbeidet råd, ettersom noen allerede hadde laget råd på eget sykehus sine nettsider. Gjennom mitt arbeid ved Folkehelseinstituttet vet jeg verdien av å få samlet all informasjon på et sted, slik at alle barneleger, fastleger, pasienter og andre interesserte kan finne frem. Det har vært vellykket, forteller hun.

Stort informasjonsbehov

Nettstatistikk viser at veilederne er lette å navigere i og at publikum finner informasjonen de er på jakt etter. I forbindelse med gjenåpningen av barnehager og skoler, publiserte Norsk barnelegeforening sammen med Folkehelseinstituttet en vurdering av hvorvidt barn med mulig risiko også trygt kunne møte på skole og i barnehager. Etter dette avtok antall henvendelser til barneleger og FHI.

– Det tyder på at vi har nådd ut med informasjonen. Informasjonsbehovet under dette koronavirus-utbruddet er stort, og det har

vært mange engstelige foreldre til barn med kroniske og alvorlige sykdommer. Ensartet informasjon og praksis i hele landet har nok gjort foreldre tryggere. Vi har også fått tilbakemeldinger på at arbeidet vårt har bidratt til å gjøre dialogen mellom fastlege og foreldre og barnelege og foreldre enklere, fordi de kan henvise til at det er bred faglig enighet bak rådene, forklarer Greve-Isdahl.

Begrenset forhåndskunnskap

Veilederne bygger på tilgjengelig, oppdatert kunnskap og er helst basert på innspill fra spesialister ved flere sykehus. Et godt nettverk av kolleger i Norsk barnelegeforening har vært avgjørende for at informasjonen kom raskt på plass, i tillegg til miljøet ved FHI.

– Utfordringen med koronavirusutbruddet er at det er et stort behov for faglige veiledere, uten at det foreligger mye kunnskap. Derfor må vi også legge stor vekt på faglig skjønn og ekspertise innen de ulike fagfeltene, sier barnelege Greve-Isdahl.

Norge fikk sitt første covid-19-tilfelle i slutten av februar. Norsk barnelegeforening begynte på sin første veileder for håndtering av nyfødte av covid-19-positive mødre i begynnelsen av mars.



GODT BESØKT PÅ NETT: Margrethe Greve-Isdahl og Norsk barnelegeforening har nådd ut til mange med sine råd under koronapandemien. Foto: Heiko Junge/NTB Scanpix.

Initiativrikt fagmiljø

Barnelegene i Norge har kontaktnett gjennom sin egen forening og interessegrupper innenfor ulike fagfelt. Det er også etablerte tradisjoner for å samarbeide om faglige veiledere som ligger på helsebiblioteket.no.

– Nettverkene har vært svært viktige, effektive og nyttige i dette arbeidet. Siden vi kjenner hverandre fra før, har arbeidet foregått på e-post og det har ikke vært behov for møter, opplyser Greve-Isdahl.

Etter at koronaen kom, erkjente interessegruppene i de ulike fagfeltene behovet for informasjon til sine pasientgrupper. Utkast ble påbegynt og sendt rundt og det var flere parallelle initiativ. Målet var å nå ut med veiledning og prosedyrer som sikret at barn fikk samme råd og behandling, uansett hvor i landet de bor.

– Enkelte initiativ kom fra fagmiljøene selv, mens andre ble etterlyst etter hvert som både Folkehelseinstituttet og de ulike spesialitetene fikk spørsmål, både fra fastleger, pasienter og pasientorganisasjoner. De

forsto at det var viktig å få ut informasjon, sier Greve-Isdahl før hun utdyper:

– Dette ble særlig tydelig da de første tilfellene ble oppdaget i Norge før skoler og barnehager stengte. Da tok mange kontakt og lurte på om deres syke barn hadde risiko for alvorlig forløp av covid-19. Da barnehagene og skolene senere skulle gjenåpne, ble det nødvendig å lage en oversiktlig og lett tilgjengelig liste over tilstander som ble ansett å ikke medføre risiko for alvorlig forløp av covid-19. Dette var essensielt for at disse barna kunne delta i barnehage og gå på skole som normalt.

Planlegging av tema

Barnelegene har tatt utgangspunkt i aktuelle problemstillinger når de har lagd veilederne: Gravid mor med covid-19 – kan det nyfødte barnet være sammen med mor, og kan mor amme? Kan morsmelk doneres til nyfødte-avdelinger under koronavirusutbruddet? Barn med diabetes – har de høyere risiko for alvorlig forløp av covid-19 slik det er sett hos

voksne/eldre diabetikere? Hva med barn med lungesykdommer, kreft og immunosupprimerende behandling?

– Interessegrupper og fagmiljøer som ikke hadde publisert råd til sine pasientgrupper, fikk anbefalinger om å utarbeide dette, slik at det var på plass da barnehager og skoler gjenåpnet. Jeg tror de fleste interessegruppene har innsett verdien av å kunne spre informasjonen, også for å redusere antall henvendelser og unngå ulik praksis. Mange har også dratt nytte av egne internasjonale nettverk for å høste erfaringer fra land som var foran oss i utbruddet, uten at det enda var publisert case-serier eller artikler, avslutter Greve-Isdahl.

STIG KRINGEN

stig.kringen@legeforening.no
Samfunnspolitisk avdeling

Stopptober 2020: Slik tar du opp røykeslutt med dine pasienter

Vi nærmer oss årets Stopptober, kampanjen hvor Helsedirektoratet i oktober hvert år oppfordrer alle som røyker til å gjøre et sluttforsøk. Som lege kan du bidra til at pasientene dine får en positiv opplevelse med sluttforsøket.

Legeforeningen oppfordrer alle leger til å benytte kampanjen til å ta opp røykeslutt med sine pasienter. I samarbeid med Helsedirektoratet gir vi deg forslag til hvordan du kan ta praten på en god måte.

Very brief advice

Det finnes flere ulike metoder å bruke for å skape en god samtale om røykeslutt med dine pasienter. En av metodene Helsedirektoratet anbefaler er very brief advice, eller kort rådgivning på norsk. Med denne metoden kan du på kort tid møte pasienten på en god måte og bidra til første steg på veien mot å gjøre et sluttforsøk.

Helsedirektoratet har laget en kort film-snutt til helsepersonell som viser hvordan metoden very brief advice kan brukes. Filmen finner du på Helsedirektoratets nettside innen utgangen av september og på Helsedirektoratets YouTube-kanal.

Very Brief Advice

Samtalen kan eksempelvis se slik ut:

1. Spør om pasienten røyker:

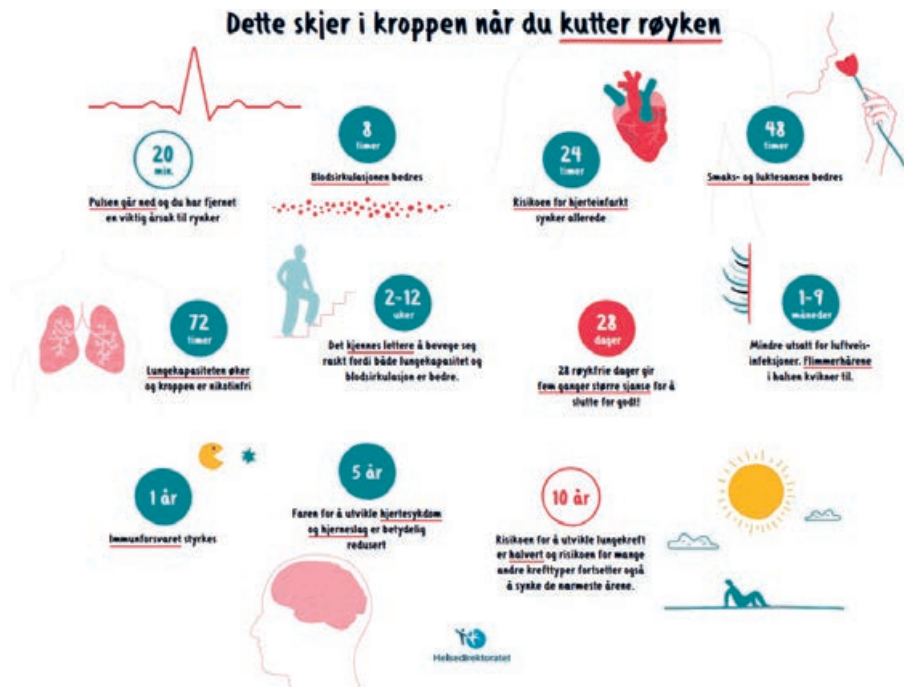
– Røyker du? (pasienten sier ja).

2. Gi råd om anbefalt metode for å slutte:

– Visste du at den mest effektive metoden for å slutte er å få profesjonell veiledning og samtidig bruke legemidler for røykeslutt? (pasienten svarer).

3. Henvis til røykeslutttilbud:

– På frisklivssentralen i kommunen kan du bli fulgt opp med samtaler eller kurs. Skal jeg sende en henvisning slik at de kontakter deg? Du kan også selv ta kontakt. Jeg anbefaler også at du tar en titt på Helsedirektoratets hjelpetilbud på slutta.no og vurderer å bli med på å gjøre et røykesluttforsøk i oktober.



KAMPANJEMATERIELL: Helsedirektoratet har utformet flere type kampanjemateriell som kan lastes ned fra deres nettsider. Bildet viser en side i røykesluttkalenderen. Foto: Helsedirektoratet

Motiverende intervju

En annen anerkjent metode innen adferdsendring er motiverende intervju. Motiverende intervju er samtalemetodikk for å støtte pasienten i å skape indre motivasjon til å gjøre endring. Refleksiv lytting, åpne spørsmål, bekreftelser og oppsummering er teknikker som ligger til grunn for hjelpe-rens rolle.

Helsedirektoratet har laget et podcast-kurs over fire episoder om motiverende intervju, der røykeslutt er ett av temaene. Kurset er tilgjengelig i de fleste podcast-apper og på Helsedirektoratets nettsider, og er et fint virkemiddel for å øke egen kompetanse på feltet. Metoden består av fire etterfølgende prosesser, med mål om å skape god kommunikasjon.

Motiverende intervju

1. Skape relasjon og engasjere til samarbeid.
2. Avklare tema – målet for endringen.
3. Få frem endringsargumentene.
4. Planlegge gjennomføring.

Bestill røykesluttmateriell

På Helsedirektoratets nettside for Stopptober får du mer informasjon om kampanjen og de ulike plattformene Helsedirektoratet vil være til stede på. Der ligger også røykesluttmateriell for nedlastning, samt en bestillingsside med mulighet for å bestille fysisk materiell til ditt legekantor. Legeforeningen oppfordrer alle leger til å forberede pasientene på å gjøre et sluttforsøk 1. oktober. Ditt bidrag kan øke pasientens sjans til å klare å slutte for godt.

INGVILD BJØRGO BERG

ingvild.bjorgo.berg@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Stopptober

Kampanje der alle som røyker eller snuser kan bruke oktober til å gjøre et sluttforsøk sammen.

Klarer man 28 dager uten røyk, er sjansen fem ganger så stor for at man lykkes med sluttforsøket.

Helsepersonell, kommuner og frisklivssentraler oppfordres til å bruke anledningen til å ta opp røykeslutt.

Har du spørsmål om Stopptober, kontakt slutta@helsedir.no.

Lanserte medbestemmelsesbarometeret 2020

Høy grad av medvirkning gir tillit mellom ledere og ansatte. Likevel svarer hele 64 prosent av de ansatte i helse- og omsorgssektoren at de opplever kontroll gjennom digitale løsninger.

Medbestemmelsesbarometeret ble lansert første gang i 2016, og har blitt kjørt årlig siden den gang. Barometeret er en representativ spørreundersøkelse om partssamarbeid, medbestemmelse, medvirkning og bedriftsdemokrati i norsk arbeidsliv. Medbestemmelsesbarometeret 2020 ble lansert 12. august på OsloMet.

– Vi ser at en høy grad av medvirkning og medbestemmelse gir høy grad av opplevd produktivitet. Motsatt gir en høy grad av lydighet og kontroll lavere produktivitet, sa Ida Drange, forsker ved arbeidsforskningsinstituttet ved OsloMet da rapporten ble lagt frem.

I medbestemmelsesbarometeret kommer det også frem at høy grad av medvirkning og medbestemmelse gir bedre tillit mellom ledere og ansatte.

Digital overvåkning

I årets barometer ble respondentene også spurt om deres arbeidsoppgaver ble kontrollert gjennom digitale løsninger. Hele 64 prosent av de ansatte i helse- og omsorgssektoren svarte ja på dette spørsmålet.

– Vi gjorde intervjuer på sykehusene. Flere pekte på at en bakside ved dette er at man kan hente ut informasjon om den enkelte lege i systemene. Eksempelvis kan man se hvor lenge en kirurg er på operasjonsstua, såkalt knivtid. Hvis tiden er fire timer og legen hadde en åtte timers vakt, kunne vedkommende få spørsmål om hvorfor hun bare hadde vært aktiv i fire timer. Dette er eksempel på overvåkning som kan være nyttig for én del av organisasjonen, men oppleves som negativt for en annen del, fortalte Drange.

Interessant for sykehusleger

I etterkant av rapport-fremleggelsen var det paneldebatt, der blant annet leder i Yngre legers forening, Kristin Utne, deltok. I panelet satt også Sigve Bolstad i Politiets fellesforbund, Audun Ingvarstsen i Lederne, Kjersti Barsok i Norsk tjenestemannslag og Kristin Dæhli i Forskerforbundet.



KOMMENTERTE BAROMETERET: Kristin Utne fra Yngre legers forening (nr. to fra venstre), sammen med Kristin Dæhli fra Forskerforbundet, Audun Ingvarstsen fra Lederne, Kjersti Barsok fra Norsk Tjenestemannslag og Sigve Bolstad fra Politiets fellesforbund. Foto: OsloMet

– Leger er en gruppe som tradisjonelt har hatt stor grad av autonomi i jobben. Men hvis man er lege i et akuttmottak for eksempel, så jobber man under et ganske hierarkisk system og er avhengig av drillede rutiner. Så vår medlemsmasse sprer seg ganske mye utover denne skalaen, sa Utne.

Hun syns funnene er interessante å se i sammenheng med legenes arbeidshverdag i sykehus.

«Vi skal selvfølgelig dokumentere arbeidet vårt på sykehus, men dokumenterer vi på en hensiktsmessig måte?»

**KRISTIN UTNE,
LEDER I YNGRE LEGERES FORENING**

– De siste årene har vi sett at produktiviteten går nedover. Vi har mindre pasientbehandling per lege enn vi har hatt tidligere. Mye av det handler om det som beskrives som standardisering og kontroll, fordi i sykehus er det rapportering hele veien. For å bytte en hofte, må du fylle ut 12 skjema. Da kan du måle knivtid så mye du vil, men det du ikke måler er hvor mange skjema som må fylles ut i forkant og etterkant og hva det gjør med fagligheten vår, sa Utne og stilte spørsmålet:

– Vi skal selvfølgelig dokumentere arbeidet vårt, men dokumenterer vi på en hensiktsmessig måte?

Viktig med stedlig ledelse

Utne pekte også på at legene opplever at beslutningstakere ønsker å fusjonere enheter og bygge større sykehus, fordi det er et ønske om faglige robuste enheter. Men mange som jobber i tjenesten opplever at de behandler mer effektivt på mellomstore sykehus.

– Det er utrolig mye kommunikasjon på et sykehus, og du kan ofte få løsninger til å fungere fordi du kjenner og har tillit til kollegene dine ved andre avdelinger. Vi ser at ved store fusjoner så faller den tilliten. Det blir mer usikkerhet og kanskje har du en leder som er leder for flere avdelinger og dermed ikke en stedlig leder. Det påvirker produktiviteten og påvirker evnen vår til å gi god pasientbehandling.

Utne pekte også på at sykehusene har stor grad av medbestemmelsesarenaer, men at de ikke alltid fungerer optimalt.

– Det mange av oss opplever er nok at de arenaene, for eksempel et AMU-møte, har endt opp med å bli en slags sjekkliste, uten at det får noen videre konsekvenser. Det kan eksempelvis dreie seg om et havarert IT-prosjekt eller at et sykehus har blitt bygget for lite. Da har de ansatte sagt fra i alle arenaer, men likevel ikke opplevd at de har blitt lyttet til, avsluttet Utne.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Høringsmøte med Koronakommisjonen

President Marit Hermansen og vise-president Anne-Karin Rime deltok på høringsmøtet med Koronakommisjonen torsdag 25. juni. På vegne av Legeforeningen formidlet de flere forhold som kommisjonen bør undersøke nærmere.

– Det er avgjørende for kommisjonens legitimitet at den lytter til de som har stått i sentrum for begivenhetene. Kommisjonen må gjøre undersøkelser blant dem som har møtt pandemien, i helsetjenesten og som har opplevd hvordan systemene, informasjonslinjene og kriseberedskapen fungerte. Dette omfatter både helsepersonell og pasienter, sier president Marit Hermansen.

Koronakommisjonen skal evaluere myndighetenes håndtering av koronapandemien og ble oppnevnt av regjeringen 24. april 2020. Kommisjonen ledes av Stener Kvinnsland.

Burde forstått alvoret tidligere

Legeforeningen mener formålet med kommisjonen må være å lære av det som ikke har fungert.

– Vi mener myndighetene burde ha forstått alvoret i situasjonen tidligere. Legeforeningen ga allerede i februar uttrykk for bekymring for covid-19 og om man var beredt på den situasjonen som kunne oppstå i Norge. Vi ble da møtt med at myndighetene og helsetjenesten hadde kontroll. Vårt inntrykk var da at de signalene vi fikk fra myndighetene ikke stemte overens med de erfaringene våre medlemmer og tillitsvalgte hadde ute i tjenesten, sier Hermansen.

– Det har også vært et stort behov for informasjon fra myndighetene til helsetje-



TYDELIGE: President Marit Hermansen og vise-president Anne-Karin Rime mener at det er et behov for å forbedre systemer og tjenester mens pandemien pågår ettersom ingen vet hvor lenge den vil vare. Foto: Thomas Barstad Eckhoff/Legeforeningen

nesten. Det burde vært bedre kanaler for tydelig og ensartet informasjon om for eksempel testkriterier, karantenebestemmelser og ny kunnskap om viruset, sier hun videre.

Sykehusene i liten grad rustet

Vise-president Anne-Karin Rime trakk frem at Koronakommisjonen bør se nærmere på hvilken oversikt man hadde over kapasiteten i helsetjenesten og hvilke beredskapsplaner som forelå.

– Med kapasitet så tenker vi på antall intensivplasser, smittevernstyr, kompetanse hos personell og ansvarsfordeling. I tillegg bør det undersøkes hvilke beredskapsplaner som forelå, fra nasjonalt nivå til det enkelte helseforetak og kommune, og i hvilken grad disse var anvendelige og ble fulgt. Legeforeningen har et klart inntrykk av at det var manglende planer for denne typen beredskap på alle nivåer av helsetjenesten, sier Rime.

Legeforeningen mener at sykehusene i liten grad var rustet for covid-19.

– Arealene har vist seg smittevernmessig lite egnet, det har vært for lite personell, for få intensivplasser og det har vært en tydelig mangel på viktig utstyr. Disse forholdene har etter vår oppfatning medført at man har måttet kutte ned på planlagt aktivitet i langt større omfang enn smitten alene skulle tilsi. Dette vil få langvarige konsekvenser, mener hun.

Hermansen og Rime avsluttet med å understreke at det er et behov for å forbedre systemer og tjenester mens pandemien pågår ettersom ingen vet hvor lenge den vil vare. De oppfordret derfor Koronakommisjonen til å publisere evalueringer og vurderinger underveis i arbeidet, slik at helsetjenesten på den måte straks kan dra nytte av den kunnskapen kommisjonen får.

TOR MARTIN NILSEN

tor.martin.nilsen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Erfaringskonferanse om covid-19

16. oktober arrangerer Legeforeningen en heldagskonferanse om covid-19.

Hensikten er å få direkte erfaringer fra våre medlemmer og tillitsvalgte ute i tjenesten, men også å få synspunkter fra andre som står tjenesten nær.

Erfaringene fra konferansen vil bli samlet og brukt i Legeforeningens videre arbeid

mot myndigheter, politikere, helseforvaltning, kommuner og koronakommisjonen.

Aktuelle tema som vil bli diskutert er læring fra tidligere epidemier, organisering og kapasitet av intensivberedskap, bølger i pandemien og ledelse i pandemisituasjon. I tillegg vil organisering av smittepoliklinikker, legevakt og legekontor, kommunal beredskap og karantene/smittevern for helsepersonell bli tatt opp.

Nærmere program og påmelding finner

du på legeforeningen.no. Det vil bli en kombinasjon av fysisk tilstedeværelse og webinar der det gis mulighet til å komme med innspill og spørsmål.

Arrangementet er internt for Legeforeningens foreningsledd.

SAMFUNNSPOLITISK AVDELING

info@legeforeningen.no

Velkommen til Legenes hus!

– Det siste året har huset gjennomgått en totalrenovering for å bli et Legenes hus for fremtiden, forteller generalsekretær Geir Riise.

I oktober flytter Legeforeningen tilbake til et nyoppusset Legenes hus, etter å ha holdt til i midlertidige lokaler siden juli 2019.

– Huset er åpent for våre medlemmer og tillitsvalgte. Er du i Oslo, så kom gjerne innom en tur. Her har du mulighet for å sitte og jobbe litt, kjøpe deg en god lunsj eller ta en kaffe i den nye kaffebaren som vender ut mot Christiania Torg, forteller generalsekretær Riise.

Legenes hus er sentralt plassert i Oslo, i gangavstand til sentralbanestasjonen, trikk, buss og T-bane, på Christiania Torv 5.

Moderne møte- og selskapslokaler

– Vi åpner samtidig vårt topp moderne og teknisk avanserte kurs- og konferansesenter, sier Riise.

Alle organisasjonsledd kan leie møterom på kurs- og konferansesenteret til rabatterte, konkurransedyktige priser. Her legges det til rette for kombinasjon av fysiske og digitale møter.

Til sammen 10 møterom står til disposisjon, fra små møterom for 6 personer til møtesaler som tar henholdsvis 55 personer og 65 personer i klasseromsoppsett. De to største møtesalene kan slås sammen til ett stort møterom.

– Dersom gjeldende regler for smittevern opprettholdes, vil det bli en redusert kapasitet på møterommene. I disse dager tar vi selvfølgelig også ansvar og sikrer god tilrettelegging for smittevern, understreker Riise.

Senteret kan også brukes til sosiale arrangementer, og medlemmer er invitert til å bruke det til å holde disputasmiddager, feiring av runde år eller andre hyggelige begivenheter. Selv om hovedmålgruppen for Legenes hus er egne medlemmer, organisasjoner og ansatte, kan også andre private og bedrifter leie seg inn.



PUSSER OPP: Legenes hus vil være klart for bruk i oktober. Illustrasjonsfoto: Legeforeningen

God mat av høy kvalitet

Som en del av det nye konseptet, har Legeforeningen også inngått et samarbeid med en ny leverandør av matserveringen og kaffebaren på huset. Etter en grundig prosess falt valget på Toma.

– Toma er en god partner for å utvikle Legenes hus slik vi ønsker det skal bli. De kan vise til gode leveranser på mat, og vi gleder oss til de skal servere oss både varm og kald mat i nye flotte omgivelser, sier Riise og avslutter:

– Så da gjenstår det bare å ønske velkommen, vi gleder oss til å ta imot alle som kommer på besøk!

Du kan følge Legenes hus på Facebook og LinkedIn. Ønsker du å vite mer om mulighetene i Legenes hus, kan du besøke www.legeneshus.no.

STEIN RUNAR ØSTIGAARD

stein.runar.ostigaard@legeforeningen.no
Seksjon for netjtjenester og dokumentasjon



**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

Kirkegata 25, Oslo
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.	Fønnebø, Magne Vinjar	Johansen, Truls E. Bjerklund	Risnes, Kari Ravndal
Aurlien, Dag	Førde, Reidun	Juel, Niels Gunnar	Risøe, Cecilie
Austad, Joar	Gilbert, Mads	Jørgensen, Anders Palmstrøm	Rogne, Tormod
Bachmann, Ingeborg Margrethe	Gilhus, Nils Erik	Kerty, Emilia	Rosvold, Elin Olaus
Backe, Bjørn	Gisvold, Sven Erik	Kirkengen, Anna Luise	Ræder, Johan C.
Bakken, Inger Johanne	Gradmann, Christoph	Kiserud, Torvid Waldemar	Rørtveit, Guri
Bartnes, Kristian	Grimsrud, Tom Kristian	Kran, Anne-Marte Bakken	Salvesen, Kjell Åsmund
Berentsen, Sigbjørn A.	Grydeland, Thomas B.	Kristiansen, Ivar Sønbo	Salvesen, Rolf
Berg, Tore Julsrud	Gulbrandsen, Pål	Krohg-Sørensen, Kirsten	Samersaw-Lund, Miriam May Brit
Bergan, Stein	Gulseth, Hanne Løvdal	Krohn, Jørgen Gitlesen	Sandberg, Mårten
Berild, Dag	Hagve, Tor-Arne	Kurz, Kathinka Dæhli	Schiøtz, Aina
Berntsen, Erik Magnus	Hannestad, Yngvild Skåtun	Kvestad, Ellen	Simonsen, Gunnar Skov
Berntsen, Gro Karine Rosvold	Hanoa, Rolf	Kørner, Hartwig	Skjeldestad, Finn E.
Birkeland, Kåre Inge	Hansen, John-Bjarne	Lang, Astri M.	Slørdal, Lars Johan
Bjørner, Trine	Hartmann, Anders	Larsen, Alf Inge	Solberg, Steinar K.
Bramness, Jørgen Gustav	Hasle, Gunnar	Larsen, Øivind	Sorteberg, Angelica
Brantsæter, Arne Broch	Haug, Jon Birger	Lassen, Kristoffer	Spigset, Olav
Bratlid, Dag	Haugen, Trine B.	Lie, Anne Kveim	Staff, Annetine
Brattebø, Guttorm	Haugaa, Kristina H.	Lillebø, Kristine	Steinsvåg, Sverre K.
Braut, Geir Sverre	Helland, Åslaug	Lærum, Ole Didrik	Stray-Pedersen, Asbjørg
Bretthauer, Michael	Hilt, Bjørn	Løberg, Magnus	Sundsford, Arnfinn S.
Brodal, Per Alf	Hjartåker, Anette	Madsen, Steinar	Søreide, Kjetil
Brustugun, Odd Terje	Hjelmesæth, Jøran Sture	Mahesparan, Rupavathana	Tanbo, Tom G.
Braarud, Anne-Cathrine	Hofmann, Bjørn	Manner, Ingjerd W.	Thommessen, Bente
Bøhmer, Ellen	Hokland, Bjørn M.	Meisingset, Tore Wergeland	Tjønnefjord, Geir E.
Chaudhry, Farrukh Abbas	Holme, Øyvind	Meland, Eivind	Tysnes, Ole-Bjørn
Christiansen, Rolf Espen Falk	Holmøy, Trygve	Midelfart, Anna	Uhlig, Tillmann Albrecht
Claudi, Tor	Houge, Gunnar	Mørch, Kristine	Ulvestad, Elling
Dale, Ola	Hunskår, Steinar	Nakken, Karl Otto	Valeur, Jørgen
Dietrichs, Espen	Husebekk, Anne	Nakstad, Per Hjalmar	Viste, Kristin
Døllner, Henrik	Høye, Anne	Nessa, John N.	Vetruhus, Morten
Ebbing, Cathrine	Høye, Sigurd	Nestaas, Eirik	Wallenius, Marianne
Ellingsen, Christian Lycke	Høyemork, Siv Cathrine	Nielsen, Rune	Wergeland, Ebba
Engelsen, Bernt	Haarr, Dagfinn	Nilsen, Kristian Bernhard	Westin, Andreas Austgulen
Eri, Lars-Magne	Haave, Per	Nissen-Meyer, Lise Sofie H.	Wiseth, Rune
Eskild, Anne	Haaverstad, Rune	Nordbø, Svein Arne	Wold, Cecilie Bendiksen
Faiz, Kashif	Ihle-Hansen, Hege	Nordrehaug, Jan Erik	Wyller, Torgeir Bruun
Flottorp, Signe Agnes	Iversen, Ole-Erik	Nylenna, Magne	Zahl, Per-Henrik
Flægstad, Trond	Jacobsen, Geir Wenberg	Olsen, Anne Olaus	Zeiner, Pål
Fredheim, Olav Magnus	Jakobsen, Jarl Åsbjørn	Paulsen, Eyvind J.	Øiesvold, Terje
Fretheim, Atle	Jenum, Anne Karen	Paus, Benedicte	Øksengård, Anne Rita
Frich, Jan	Johansen, Rune	Pihlstrøm, Lasse	Ørstavik, Kristin
		Prescott, Trine	Øymar, Knut
		Pukstad, Brita Solveig	Aasen, Tor
		Raknes, Guttorm	Aasland, Olaf
		Randsborg, Per-Henrik	Aasly, Jan
		Ranhoff, Anette Hylén	Aavitsland, Preben
		Reed, Wenche	
		Reiso, Harald	
		Retterstøl, Kjetil	



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
Digitalisjef Einar Ryvarden
Markedssjef Ellen Bye Knutsen
Vitenskapelig redaktør Siri Lunde Strømme
Publiseringsredaktør Martine Rostadmo
Medisinske redaktører
Lars Frich, Petter Gjersvik, Inge Rasmus Groote, Erlend Hem, Mette Kalager, Marton König, Lise Skogstad Loftsgaard, Sofie Paus, Tor Rosness, Øyvind Stople Sivertsen, Kari Tveito, Liv-Ellen Vangsnæs
Produksjonssjef Berit Seljebotn
Visuelt ansvarlig Lotte Grønneberg
Grafisk designer Hilde Lorentzen
Journalister Lisa Dahlbak Jacobsen, Irene Thoresen Rønold
Manusredaktører
Marit Fjellhaug Been, Stig Rognes
Tekniske redaktører Julie Didriksen, Gunn Marit Seberg, Paulina Ślusarczyk
Redaksjonskonsulent
Jorunn B. Kvarme
Markedskoordinatorer
Njål H. Anderssen, Tina Bjørnstad
Faste medarbeidere
Haakon B. Benestad, Kristoffer Brodwall, Kathrine Frey Frøslie, Ruth Halsne, Martin Hotvedt, Rita Gamlem Kristiansen, Charlotte Lunde, Stian Lydersen, Kåre Moen, Petter Morten Pettersen, Are Hugo Pripp, Jannike Reymert, Jo Røislien, Rune Skogheim, Eva Skovlund, Ketil Slagstad, Marianne Riksheim Stavseth, Mats Julius Stensrud, Christina Svanstrøm, Elisabeth Swensen, Magne Thoresen, Kari Toverud, Marit Tveito, Odd Aalen
Redaksjonskomité
Jeanette Solheimslied Bjørke-Bertheussen, Mette Brekke (leder), Cathrine Ebbing, Ane Brandtzæg Næss, Stian Wendelborg, Torben Wisborg

KONTAKT

Besøksadresse
Kirkegata 25, Oslo

Postadresse
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

Sentralbord: 23 10 90 00
www.tidsskriftet.no

redaksjonen@tidsskriftet.no
annonser@tidsskriftet.no
oversettelse@tidsskriftet.no

Utgiver
Den norske legeforening
Generalsekretær Geir Riise

Opplag 33 250
Antall utgivelser 18 numre per år
ISSN 0029-2001

Grafisk produksjon 07 Media

I NESTE NUMMER

Implantasjon av hjertestarter

Epiglotitt

Dosering av antibiotika

Reseptlegemidler som ikke hentes

Legers behandling av egen familie



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).





Vi har ledig kapasitet!

Henvis pasienten din til en av våre avdelinger!

Offentlige avtaler*

- Kardiologi
- Karkirurgi
- Gastrokirurgi
- Gastrolab
- Urologi
- Øre-nese-hals
- Plastikkirurgi
- Ortopedi
- Bildediagnostikk (MR, CT, røntgen og ultralyd)

Flere detaljer på aleris.no/offentlige-avtaler

Ingen ventetid for
pasienten

Korte svartider til deg
som henviser

* Pasienter betaler kun egenandel ved offentlig avtale.
Henvisninger kan sendes elektronisk via Norsk Helsenett.
www.aleris.no

Medisinsk ansvarlig: Naeem Zahid



Aleris