



# Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING



## Nalokson gjennom nesen

Naloksonnesespray kan  
redde liv ved opioidoverdose

Smertebehandling  
ved kronisk kreftsykdom

Svak evidens for  
cannabinoider

# Katastrofevinteren?



ARE BREAN  
SJEFREDAKTØR

Det britiske Brexit-kaoset vil ingen ende ta. Konsekvensene av en eventuell «hard Brexit» – at England forlater EU uten en avtale 31. oktober – er fortsatt i stor grad ukjente. Etter massivt press har regjeringen nå gått med på å offentliggjøre en del av sin beredskapsplan for situasjonen. De knappe seks sidene er ikke lystig lesning: Det forventes forsinkelser på opptil tre måneder for å krysse Den engelske kanal, betydelig økning i strømpriser, sannsynlig knapphet på mat og mulig redusert tilgang på rent drikkevann. Tilgangen på medikamenter er beskrevet som «særlig sårbar» ved hard Brexit. Helsekonsekvensene vil kunne bli store. Årstiden er også uheldig: Høststormer og snarlig influensaseson vil kunne forverre effekten på folkehelsen.

Den britiske legeforeningen har gått uvanlig hardt ut mot regjeringens manglende åpenhet og mangel på beredskapsplaner for tilgangen til helsetjenester. I et notat beskrives de mulige konsekvensene som «katastrofale». Det britiske helsevesenet er allerede svært hardt presset, og frykten for et totalt sammenbrudd i evnen til å levere helsetjenester til befolkningen er betydelig. Nå forlanger legeforeningen svar fra regjeringen på over 40 spørsmål, knyttet til alt fra tilgangen på livsviktige radioisotoper for kreftbehandling til det mulige tapet av tusenvis av utenlandske legespesialister. Det kan gå mot en tøff vinter for britiske pasienter – og for våre britiske legekolleger.

## LES I DETTE NUMMERET

### Naloksonespray kan redde liv

Dødsfall som følge av opioidoverdose kan forebygges ved rask tilførsel av motgiften nalokson, som vanligvis gis intramuskulært eller intravenøst av helsepersonell. Med en naloksonespray kan kamerater som er vitne til en opioidoverdose, gi rask og livreddende naloksonbehandling. I en studie om biotilgjengelighet og opptaksmønster ga en slik spray et raskt systemisk opptak med høyere serumkonsentrasjoner 10–240 minutter etter inntak enn intravenøs nalokson. Funnene tyder på at naloksonespray kan gi en tilstrekkelig høy dose nalokson med kun én enkelt dosj. Studien banet vei for en kommersiell videreutvikling av preparatet.

SIDE 1260

### Smertebehandling ved kronisk kreftsykdom

Stadig flere pasienter lever med stabil kreftsykdom i mange år, og mange av dem vil være plaget med moderate eller sterke smerter. Oppmerksomheten bør være rettet på aktivitet og mestring og ikke på legemidler og smerteintensitet. Forskrivningen av opioider bør i prinsippet være like restriktiv som for andre pasienter med langvarig smerte. Ikke-opioider, bl.a. gabapentiner og trisykliske antidepressiver, bør utnyttes. Likevel kan terskelen være forholdsvis lav hva gjelder moderate doser opioider i depotformulering. Benzodiazepiner og liknende legemidler skal ikke gis samtidig med opioider.

SIDE 1249

### Cannabinoider som medisin?

Et lite, men økende antall norske pasienter får forskrevet cannabinoider til medisinsk bruk, bl.a. ved kreftsykdom, søvnforstyrrelser og epilepsi. Det vitenskapelige kunnskapsgrunnlaget om slike stoffers positive effekter, bivirkninger og interaksjoner er imidlertid svært begrenset. Publiserte studier har mange svakheter, er gjort på få pasienter og har lav generaliserbarhet. Leger må være bevisst disse begrensningene og gi aktuelle pasienter realistiske forventninger.

SIDE 1252

FORSIDE



Illustrasjon © Cathrine Dahl og Ørjan Aas

Nalokson er livreddende motgift mot opioidoverdose. Den gis tradisjonelt av helsepersonell som intramuskulær eller intravenøs injeksjon, men nå har en norsk-utviklet neseppray med nalokson fått markedsføringstillatelse i tolv europeiske land. Dermed kan nalokson også være kameratredning. Nesepsprayen deles nå ut til alle som kan komme til å bevitne en overdose. I dette nummeret av Tidsskriftet publiserer vi pilotstudien av nesepsprayen.

Studien er viktig av flere grunner: Narkomane er en marginalisert gruppe som ofte overses. I denne studien er de imidlertid en ressurs; det er de som er tettest på overdosen når den skjer. Dermed er det de som har størst sjanse til å redde liv. Studien er også et eksempel på at det kan bli gode artikler av studentoppgaver, og at legemiddelutvikling er mulig også i små forskergrupper.

Forsideillustrasjonen til dette nummeret er det Cathrine Dahl og Ørjan Aas som står bak. Mer av deres arbeid finner du her: [www.dahlaas.com](http://www.dahlaas.com)

Fra redaktøren

- 1221 Fordi det er flaut?  
*Ragnhild Ørstavik*

Leder

- 1222 Ebola i konfliktsonen  
*Monica Thallinger*
- 1223 Likeverdig behandling av psykisk sykdom  
*Ted Reichborn-Kjennerud, Kjetil Telle*
- 1224 Bare fyll  
*Odd Martin Vallersnes*

DEBATT

Kommentarer

- 1225 Intet nytt om hjemmefødsler  
*Ellen Blix*  
Tilsvaret: *Trond Nordseth*
- 1226 Viktige aspekter i behandlingen for ALS-pasienter  
*Nils Magerøy*  
«Signifikant» bør skrotes  
*Arne Høiseth*

Debatt

- 1230 Nye anbefalinger ved serumkonsentrasjonsmålinger av sentralstimulerende legemidler  
*Joachim Frost, Jean-Paul Bernard, Erik Sveberg Dietrichs, Kari Kjeldstadli, Bettina Riedel, Ragnhild Bergene Skråstad, Merete Vevelstad, Arne Helland*
- 1234 Organdonasjon for migranter og etniske minoriteter  
*Anand Bhopal, Cecilie Wium, Anna Varberg Reisæter, Neeraj Bhala, Bernadette Kumar*
- 1236 Nasjonalt ryggmargsskaderregister som kvalitetsverktøy  
*Ann Louise Pettersen, Annette Halvorsen, Siv Anita Horn, Tiina Rekand*
- 1238 Karriereveiledning kan forhindre og redusere sykefravær  
*Henning Strandvik*
- 1240 Formalin til besvær  
*Linda Hatleskog*
- 1242 Leger og sosiale medier  
*Svein Aarseth*

## Kronikk

- 1246 Kvetiapin er ikke en sovemedisin  
*Karen Astrid Boldingh Debernard, Joachim Frost, Pål-Didrik Hoff Roland*
- 1249 Smertebehandling ved kronisk kreftsykdom  
*Olav Magnus S. Fredheim, Stein Kaasa, Petter C. Borchgrevink*
- 1252 Bør flere tilbys behandling med cannabinoider?  
*Ingrid Anna Teigen, Trond Trætteberg Serkland, Thomas Pahr, Jon Andsnæs Berg*

## VITENSKAP

### Fra andre tidsskrifter

- 1256 Nye legemidler er ofte ikke bedre
- 1257 Liten effekt av universell testing og behandling for hiv i Afrika
- 1258 Økende alkoholforbruk globalt  
Genetisk kreftscreening kan slå uheldig ut

### Doktoravhandlinger

- 1259 Når er det verst å miste livet?  
*Øyvind Stople Sivertsen*

### Originalartikler

- 1260 Naloksonnesespray – biotilgjengelighet og opptaksmønster i en fase 1-studie  
*Ida Tylleskar, Arne Kristian Skulberg, Turid Nilsen, Sissel Skarra, Ola Dale*
- 1265 Fylkesvise forskjeller i forskrivning av klozapin  
*Morten Brix Schou, Ole Kristian Drange, Sverre Georg Sæther*
- 1271 Akutt forgiftning blant barn og ungdom i Agder  
*Elisabeth Tallaksen Ulseth, Anne Freuchen, Unni Mette Stamnes Köpp*
- 1275 Tverrfaglig behandlingstilbud til pasienter med ryggsmærter ved et lokalsykehus  
*Nicolay Blix Werner, Kjersti Myhre, Erik L. Werner*

### Kort rapport

- 1279 Blandingsmisbruk – forekomst og registrering  
*Espen Walderhaug, Karl Johan Seim-Wikse, Asle Enger, Oleg Milin*

## Klinisk oversikt

- 1282 Atypisk optikusnevritt  
*Solveig E.J. Dalbro, Emilia Kerty*

### Noe å lære av

- 1286 En mann i 80-årene med leddgikt og vedvarende feber  
*Bjørn Blomberg, Karl Erik Müller, Lars Helgeland, Cathrine Fladeby, Kristine Mørch*

### Medisinen i bilder

- 1291 Sjenerende øyebevegelser  
*Mari Oppebøen, Emilia Kerty*

### Medisin og tall

- 1292 Fishers eksakte test – hvordan smaker teen?  
*Stian Lydersen, Morten Wang Fagerland, Petter Laake*

### Fra laboratoriet

- 1293 Jernmangel og hemoglobin i retikulocytter  
*Anne-Lise Bjørke Monsen, Paul Kjetel Soldal Lillemoen*

## MAGASIN

### Intervju

- 1294 Lagspilleren  
*Jannike Reymert*

### Essay

- 1298 Norgesmester i hjemmedialyse  
*Kristian Heldal, Mette Ellingsen, Lars Ulrik Broch, Julie Sundseth, Hardi Tofiq Hama Hussein, Per Tore Lyngdal, Leiv Rafdal*

### Legelivet

- 1302 Kunstig intelligens krever sunn fornuft  
*Ingrid Hokstad*
- 1304 Leger, klimaendringer og de som kommer etter oss  
*Gro Nylander*

### Språkspalten

- 1305 Biologiske legemidler  
*Petter Gjersvik, Michael Bretthauer*

**Tidligere i Tidsskriftet**

1306 En oppskrift på kefir fra 1887

**Anmeldelser**

1307 Bøker

**Ph.d.-disputaser**

1308 Avlagte doktoravhandlinger

**Minneord**

1310 Minneord

**ANNONSER**

1311 Legejobber

1316 Kurs og møter

1317 Spesialister

**AKTUELT I FORENINGEN**

**Fra presidenten**

1321 Fastlegeordningen på drypp - nå haster det med tiltak  
*Marit Hermansen*

**Aktuelt**

1322 Arrangerte den andre ALIS-konferansen

1324 Sosiale ulikheter i helse: Norge dårligst i Norden

1325 Trakk frem allmennlegenes betydning for helseberedskapen i kommunene

1326 Plastikkirurgiens allsidighet

1327 Velkommen til faglandsråd

**Norges mest komplette stillingsportal for leger**

**UTVALGTE STILLINGER**

**DRAMMEN KOMMUNE**

Ledig deleliste

Frist 4. okt.

**GLOPPEN KOMMUNE**

Fastlegeheimel

Frist 1. okt.

**SYKEHUSET INNLANDET HF**

Lege i spesialisering,  
psykiatri

Frist 1. okt.

**NORDLANDSSYKEHUSET HF**

Lege i spesialisering,  
radiologi

Frist 1. okt.

**FLEKKEFJORD KOMMUNE**

Fastlege

Frist 30. sep.

**BJUGN KOMMUNE**

Fastlegehjemmel

Frist 29. sep.

**Legejobber**

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

# Fordi det er flaut?

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

## Over nyttår skal menn slippe å snakke om potensproblemer med fastlegen. Er det en god idé?

Fra 2020 vil menn over 18 år kunne kjøpe sildenafil, markedsført som Viagra Reseptfri, på apotek (1). Medikamentet blir det første som selges under ordningen «reseptfri medisin med veiledning» (2). Farmasøyten bruker en sjekkliste og skal be kunder som svarer bekreftende på noen av spørsmålene, om å kontakte lege for nærmere vurdering (3). Formålet ved tiltaket er, ifølge Legemiddelverket, å redusere ulovlig kjøp på nett (1).

I 2018 ble det solgt mer enn 6 millioner doser i kategorien potensmidler i Norge, til litt over 107 000 brukere og for til sammen i overkant av 180 millioner kroner (4). Men Reseptregisterets statistikk gir begrenset informasjon om den faktiske bruken av slike medikamenter. I stedet for å oppsøke lege, velger nemlig mange å kjøpe potenspiller på det illegale markedet. Under en internasjonal aksjon i fjor var 37 % av de beslaglagte legemidlene i Norge solgt som medikamenter mot erektil dysfunksjon (5). Bruken er vanskelig å kartlegge, men i Nederland har man gjort et forsøk: Analyser av kloakken viste at mengden avfallsstoffer fra potensmidler var mer enn dobbelt så stor som forventet ut ifra det som var forskrevet (6).

Potenspiller er en gavepakke til produsenter av falske medikamenter: De lave produksjonskostnadene gir profittmarginer som er 2 000 ganger høyere enn for kokain, samtidig som straffeknivået er lavt (7). Men risikoen for brukerne er betydelig: En studie, riktignok utført av legemiddelfirmaet som produserer Viagra, viste at kun 18 % av internettsidene som hevdet å selge sildenafil, leverte ekte vare (8). I stedet for sildenafil risikerer kjøperne å sitte igjen med medikamenter som inneholder talkum, amfetamin, paracetamol eller metronidazol – og kanskje en god dose bakterier (7, 8).

Hvorfor velger menn å gjøre noe ulovlig for å skaffe seg en vare som ikke inneholder det de vil ha? Resultatene fra en europeisk spørreundersøkelse tyder på at de sterkeste grunnene er at mennene kvier seg for å snakke med en lege, og at de ønsker å kjøpe billig (9). Men vil reseptfrihet med veiledning føles enklere? Det forutsetter at de som ikke vil snakke med fastlegen, synes det er greit med en farmasøyt. Og mennene må være villige til å betale

mer, ikke mindre. Reseptfrihet gir nemlig prisfrihet, og alt tyder på at Viagra Reseptfri vil bli dyrere enn sildenafil på resept (1).

Det er mange gode grunner til at menn bør snakke med fastlegen om potensproblemer. Erekttil dysfunksjon har en sammensatt etiologi med både somatiske og psykologiske komponenter, og selv om medikamentell behandling er førstevalg, kan også samtalerapi eller livsstilsendringer ha god effekt (10). Erekttil dysfunksjon er dessuten en uavhengig risikofaktor for hjertesykdom, spesielt hos menn under 60 år (10). Menn med erektil dysfunksjon av ukjent årsak skal utredes for hjerte- og karsykdom (10). En fortrolig samtale under fire øyne kan kanskje også være bra – apotekets sjekkliste inneholder nemlig ingen spørsmål knyttet til om pasienten har erektil dysfunksjon, eller om den unge mannen som ønsker en potenspille, egentlig «bare» er nysgjerrig eller har prestasjonsangst.

## «Kvinner vennes fra tidlig alder til å brette ut – i overført og direkte betydning – underlivet for helsepersonell. For menn er det kanskje annerledes»

I 2018 var det 214 245 konsultasjoner hos fastleger i Norge med diagnosen «underlivsplager hos kvinner» (svangerskap, fødsler og prevensjon unntatt) (11). Ingen av de 20 hovedkategoriene i Statistisk sentralbyrås statistikk omfatter mannens kjønnsorganer. Kvinner vennes fra tidlig alder til å brette ut – i overført og direkte betydning – underlivet for helsepersonell. For menn er det kanskje annerledes. Men det hadde vært nyttig å vite mer om hva som skal til for å bryte tabuet rundt en tilstand som rammer 20–40 % av middelaldrende menn, og som ofte lar seg behandle, men som også kan være en markør for annen sykdom (10). Å flytte samtalen fra legekantoret til apoteket fremstår ikke som et skritt i riktig retning.



**RAGNHILD ØRSTAVIK**

*ragnhild.orstavik@tidsskriftet.no*

er assisterende sjefredaktør i Tidsskriftet. Hun er dr.med. og har en bistilling som seniorforsker ved Folkehelseinstituttet.

Foto: Einar Nilsen

## LITTERATUR

- 1 Statens legemiddelverk. Viagra Reseptfri (sildenafil) som første reseptfri medisin med veiledning. Lest 1.9.2019.
- 2 Statens legemiddelverk. Reseptfrie legemidler med krav om veiledning. Lest 4.9.2019.
- 3 Sildenafil sjekkliste. Lest 1.9.2019.
- 4 Reseptregisteret. [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no) Lest 4.9.2019.
- 5 Statens legemiddelverk. Falske og ulovlige legemidler og ulovlig medisinsk utstyr stoppet. Lest 4.9.2019.
- 6 Venhuis BJ, de Voogt P, Emke E et al. Success of rogue online pharmacies: sewage study of sildenafil in the Netherlands. *BMJ* 2014; 349: g4317.
- 7 Chiang J, Yafi FA, Dorsey PJ Jr et al. The dangers of sexual enhancement supplements and counterfeit drugs to «treat» erectile dysfunction. *Transl Androl Urol* 2017; 6: 12–9.
- 8 Campbell N, Clark JP, Stecher VJ et al. Internet-ordered viagra (sildenafil citrate) is rarely genuine. *J Sex Med* 2012; 9: 2943–51.
- 9 Schnetzler G, Banks I, Kirby M et al. Characteristics, behaviors, and attitudes of men bypassing the healthcare system when obtaining phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Sex Med* 2010; 7: 1237–46.
- 10 Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* 2013; 381: 153–65.
- 11 Statistisk sentralbyrå. Antall konsultasjoner hos fastlege fordelt etter diagnosegrupper, absolutte tall og prosent. Lest 7.9.2019.

# Ebola i konfliktsonen

## Konflikten i Kongo gjør ebolaepidemien i landet vanskelig å håndtere.

«Fri meg fra smertene, dr. Monica.» En ingeniørstudent i 20-årene vrir seg i smerte. Hun blør fra alle kroppsåpninger og er i ferd med å dø. Studenten ble en av de 11 000 som mistet livet i epidemien i Vest-Afrika i 2014–16.

Nå herjer den dødelige sykdommen igjen. Denne gang i Kongo, landet der viruset i 1976 ble oppdaget for første gang. Det har pågått et ebolautbrudd i den krigsrammede provinsen Nord-Kivu i over et år (1), og Verdens helseorganisasjon (WHO) har erklært utbruddet en global folkehelsekrise. Dette er Kongos tiende ebolaepidemi og verdens nest største utbrudd etter Vest-Afrika i 2014–16.

## «Verdens helseorganisasjon har erklært utbruddet en global folkehelsekrise»

Ebola smitter gjennom direkte kontakt med kroppsvæsker, og symptomene er sår hals, hodepine, feber, oppkast, diaré, leddsmerter og indre og ytre blødninger. Inkubasjonstiden er 2–21 dager. Dødeligheten er mellom 40 og 90 % (2). Behandling er symptomatisk. En vaksine utviklet under det store utbruddet i Vest-Afrika har vist seg være effektiv i 93 % av tilfellene (3).

Status i Kongo per 24. august 2019 er at 2 877 pasienter er registrert smittet og 1 934 døde (1, 4). Litt over halvparten er kvinner, og nesten en tredjedel er barn (5). Sykdommen har nådd millionbyen Goma med flere bekreftede tilfeller. Nesten 200 000 mennesker er vaksinert, men dette utgjør bare 10 % av alle kontakter til smittede, og mangel på vaksiner er et problem. Et økende antall helsearbeidere er smittet (4, 5).

Tidligere utbrudd har gitt oss kunnskap om hvordan vi stanser ebola. Det er essensielt å diagnostisere, behandle symptomer og isolere pasienter, spore smitten, følge opp kontakter, spre informasjon og drive helseopplysning, støtte primærhelsetjenesten og sørge for sikre begravelser (2). Mange nye ebolasmittede dør hjemme, og jo lenger en ebolapasient forblir i hjemmet og ikke isoleres, desto større risiko er det for å smitte andre (2, 4). Den uoversiktlige epidemiologiske situasjonen er bekymringsfull, og identifisering og smitteoppsporing er vanskelig, blant annet fordi Nord-Kivu er et av verdens mest krigsherjede områder. I over 25 år har over 100 forskjellige militære grupper og myndigheter kjempet om makten. Vold og konflikt har tvunget befolkningen til å flytte på seg og har gjort store områder utilgjengelige med minimalt av infrastruktur og tilgang på helsehjelp (4–6).

Krigføring mellom forskjellige grupper i området gjør sikkerhets-situasjonen svært problematisk (4–6). Bevæpnede menn har angrepet behandlingssentre og vaksinasjonsteam, og de har drept helsearbeidere. To av Leger Uten Grenser behandlingssentre ble angrepet og ødelagt i februar, og vi måtte derfor innstille aktiviteten (4). På de to sentrene pågikk det studier av eksperimentell behandling av ebola – studier som ville gitt oss verdifull informasjon og behandling som kunne reddet liv (4). Den alvorlige sikkerhetssituasjonen hemmer responsen og gjør det ekstremt vanskelig å nå ut til pasientene (4, 6).

Befolkningen i det epidemiutsatte området er ikke kjent med ebola fra før. Det er stor mistro til myndighetene etter mange år med blodig konflikt (1, 5). Mange er skeptiske til informasjonen som gis og innsatsen som gjøres. Ebola er brukt av politiske aktører, noe som har nørt opp under rykter og spredning av falsk informasjon (1, 5). Mange tror at ebola ikke eksisterer, eller at sykdommen er plantet. Konspirasjonsteorier florerer.

De kongolesiske helsemyndighetene leder epidemiresponsen sammen med WHO (1, 3). Leger Uten Grenser har jobbet i området siden 2006 (4), og vi fortsetter å drive informasjonsarbeid, infeksjonskontroll og helsefremmende arbeid. Vi bygger og støtter nye behandlingssentre, og vi driver overvåking, kartlegging og beredskap i millionbyen Goma (4). I tillegg behandler vi ikke-ebolasyke ved diverse helsesentre, klinikker og sykehus. Et ødelagt helsevesen må bygges opp igjen slik at den fattige befolkningen kan få behandling for meslinger, malaria, pneumoni, diaré og andre sykdommer de er plaget med. De lokalt ansatte er hjørnesteinene og helt essensielle i aktivitetene, og vi driver mye opplæring og lokal mobilisering.

## «Mange tror at ebola ikke eksisterer»

Et lyspunkt er at eksperimentell behandling med antistoffer har vist lovende resultater. En pågående studie tyder på at behandlingen øker overlevelsen til 66–71 % hvis den gis tidlig i forløpet (7). Selv om dette er gode nyheter, er sykehusbehandling bare en liten del av epidemihåndteringen. Situasjonen er ikke under kontroll. For å få kontroll på utbruddet må man få tilgang på pasienter i de utsatte områdene og isolere, behandle og spore smitte. Vi må informere og imøtegå rykter og desinformasjon. Men viktigst av alt er at man må bygge tillit hos befolkningen (1, 2, 5, 6). Dette er en enorm utfordring i Kongo, men bare slik kan vi forhindre at flere blir ofre for ebolaen.

### MONICA THALLINGER

monica.thallinger@vestreviken.no

er ph.d., spesialist i barnesykdommer og lege i spesialisering ved Avdeling for anestesi, intensiv, operasjon og akuttmedisin i Vestre Viken, Bærum sykehus. Hun er feltarbeider for Leger Uten Grenser.

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

### LITTERATUR

- World Health Organization. Ebola in the Democratic Republic of the Congo. Outbreak news. Lest 20.8.2019.
- Malvy D, McElroy AK, de Clerck H et al. Ebola virus disease. *Lancet* 2019; 393: 936–48.
- World Health Organization. Ebola virus disease, frequently asked questions. Lest 22.8.2019.
- Médecins Sans Frontières. Crisis update – August 2019. Lest 21.8.2019.
- Ebola virus disease. Democratic Republic of the Congo. External situation report 48. Geneva: World Health Organization, 2019. Lest 21.8.2019.
- Parker B. Aid community raises highest alert on Ebola. *The New Humanitarian* 30.5.2019. Lest 21.8.2019.
- Branswell H. For the first time clinical trial results show Ebola drugs improve survival rates. *Statnews* 12.8.2019. Lest 20.8.2019.

# Likeverdlig behandling av psykisk sykdom

Se også originalartikkel side 1265  
Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

*Gode registerdata er nødvendig for å sikre at behandlingen du får, ikke er avhengig av hvor du bor.*

Moderne psykiatri skal være basert på solid vitenskapelig evidens og nedfelt i nasjonale og internasjonale retningslinjer for behandling (1). Et likeverdlig tilbud er ikke forenlig med at behandlingen varierer mye med hvor i landet pasienten bor. Mens det finnes en god del dokumentasjon på stor variasjon i behandlingspraksis innen somatikken (2-4), vet vi mindre om psykisk helsevern (5, 6). Det er derfor prisverdig at Schou og medarbeidere nå presenterer en studie av regionale forskjeller i forskrivning av det antipsykotiske medikamentet klozapin (7).

Klozapin anbefales til pasienter med behandlingsresistent schizofreni, definert som manglende respons etter forsøk med minimum to andre antipsykotiske legemidler (8). Det er internasjonal enighet om retningslinjene, og kunnskapsgrunnlaget for bruk av klozapin er vurdert som svært godt. Schou og medarbeidere finner imidlertid store geografiske forskjeller i bruken. Forskrivningen per 100 000 innbyggere var dobbelt så høy for pasienter bosatt i Troms som i Akershus, og variasjonen korrelerte ikke med andelen av befolkningen i fylkene som var under behandling for schizofreni (7). Det er vanskelig å vite akkurat hvor forskrivningsnivået bør ligge, men graden av variasjon tyder på at pasienter med alvorlig sykdom ikke får optimal behandling.

Helse Nord og Helse Vest fikk i 2015 i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å utvikle et nasjonalt helseatlas i samarbeid med Helsedirektoratet. Helseatlas er et verktøy for å sikre at befolkningen tilbys forsvarlig helsetjeneste. Helseforetakenes sørgeforansvar ligger til grunn for helseatlasenes analyser, og uberettiget variasjon i behandlingspraksis kan bety at dette ansvaret ikke er tilstrekkelig ivarettatt (4).

Gjennom helseatlasene er det påvist betydelige geografiske forskjeller som verken kan forklares med variasjon i sykdommers alvorlighetsgrad eller pasientpreferanser, men gjerne forklares med lokale forskjeller i klinisk praksis (9). Fenomenet omtales som uberettiget variasjon og har vært kjent i mange år, både internasjonalt og i Norge (2, 3). Likefullt har det vist seg vanskelig å forstå eller forklare de underliggende årsakene til at praksisen varierer så mye. Dermed er det også vanskelig å iverksette effektive tiltak for å redusere uønsket variasjon (3).

Gode registerdata i Norge gjør det mulig å følge pasienter over tid og mellom behandlingsinstitusjoner. Ved å analysere slike individ-

data kan vi bedre forstå og forklare hvordan praksis varierer rundt om i landet samt belyse eventuelle sammenhenger mellom klinisk praksis og pasientenes helse. Vi kan også koble til data utenfor helsesektoren, for å se hvordan pasientkarakteristika påvirker behandlingen. Slik kunnskap er nødvendig for å utforme tiltak for et mer likeverdlig tilbud.

Personvern hensyn er ikke hovedårsaken til at slike analyser med individdata sjelden utføres i Norge. Årsaken er snarere av praktisk art. Saksbehandlingstiden er lang, og alle de små forskjellene i regelverket mellom registrene er krevende å navigere i. Heldigvis er det satt i gang prosesser for å bedre situasjonen. En ny helseregisterlov med mange gode endringsforslag er ute til høring, og det er store forventninger knyttet til helseanalyseplattformen, når den kommer på plass.

**«I påvente av mer effektiv tilgang til data er det helt nødvendig med en snarlig etablering av et register for psykiatri og rus»**

I påvente av mer effektiv tilgang til data er det helt nødvendig med en snarlig etablering av et register for psykiatri og rus, slik det ble foreslått av regjeringen i 2016 (10). Det vil inneholde informasjon fra primær- og spesialisthelsetjenesten, Reseptregisteret, Dødsårsaksregisteret og Folkeregisteret og vil kunne gi tilstrekkelige data for fremstilling av statistikk og helseanalyser og til forskning med henblikk på kvalitetsforbedring av helsetjenestene og beredskap. Registeret vil også være viktig for å stimulere det faglige ordskiftet i norsk psykiatri og gi det et mer empirisk fundament. I så måte er artikkelen til Schou og medarbeidere et viktig bidrag til debatten om hvordan vi sikrer et likeverdlig tilbud til pasienter uavhengig av hvor i landet de bor.

Mottatt 27.8.2019, godkjent 2.9.2019.

**TED REICHBORN-KJENNERUD**

*ted.reichborn-kjennerud@fhi.no*

er direktør for Avdeling for psykiske lidelser ved Folkehelseinstituttet og professor i psykiatrisk epidemiologi ved Universitetet i Oslo.

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

**KJETIL TELLE**

er fagdirektør for helsetjenesteforskning ved Folkehelseinstituttet.

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

## LITTERATUR

- Reichborn-Kjennerud T, Falkum E. Grunnlaget for psykiatrisk behandling – fra tro til vitenskap. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1148–52.
- Wennberg JE. Unwarranted variations in healthcare delivery: implications for academic medical centres. BMJ 2002; 325: 961–4.
- OECD. Geographic variations in health care: What do we know and what can be done to improve health system performance? Lest 2.9.2019.
- SKDE. Likeverdige helsetjenester uansett – hvor du bor? Lest 20.8.19.
- Folkehelseinstituttet. Psykisk helse i Norge. Rapport, 2018. Lest 2.9.2019.
- Folkehelseinstituttet. ADHD i Norge. En statusrapport. 2016. Lest 2.9.2019.
- Schou MB, Drange OK, Sæther GS. Fylkesvise forskjeller i forskrivning av klozapin. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0151.
- Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av pasienter med psykoselidelser. 2013. Lest 2.9.2019.
- Finkelstein A, Gentzkow M, Williams H. Sources of geographic variation in health care: evidence from patient migration. Q J Econ 2016; 131: 1681–726.
- Meld. St. 19 (2014–2015) Folkehelsemeldingen – Mestring og muligheter. Lest 2.9.2019.



# Bare fyll

Se også originalartikkel side 1271  
Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

## Å våkne opp på legevakten kan være en vekker.

Det er bare fyll. Slik har vi ofte tenkt når ungdom og unge voksne blir brakt overstadig beruset til legevakt eller akuttmottak, ute av stand til å stå på beina og ute av stand til å gjøre rede for seg. Vi har tatt oss av dem til de har kommet seg igjen, og så har vi sendt dem hjem.

Ulseth og medarbeidere har gjort en studie av ungdom innlagt med akutt forgiftning ved Sørlandet sykehus, som nå publiseres i Tidsskriftet (1). Halvparten av forgiftningene var rusrelaterte, og de fleste skyldtes alkohol. Til forskjell fra pasientene som oppga selvskadning som hensikt, ble få henvist til videre oppfølging etter rusrelaterte forgiftninger. Slik var det også i Oslo før (2).

## «Vi bruker motiverende intervju og gjør en kartlegging for å finne de unge som er i særskilt risiko for å få problemer»

Ved Legevakten i Oslo deler vi Ulseth og medarbeideres bekymring over at rusrelatert forgiftning hos ungdom ikke erkjennes som risikoatferd. Alkoholforgiftning er sjelden akutt dødelig, men de unge som bringes til legevakt og akuttmottak har vært i en svært sårbar situasjon. De bringes ofte inn fra byrommet, der de har vært ute av stand til å ta vare på seg selv, men ble funnet av noen som gjorde den gode gjerningen det er å sørge for at de fikk hjelp. Det er ikke gitt at man blir funnet av noen med gode hensikter.

Pasienter behandlet for rusrelatert forgiftning har økt risiko for gjentatte forgiftninger, sykdom, fattigdom og tidlig død (3–5). Selv om hendelige uhell uten tvil forekommer, er de unge som ender opp til observasjon ved legevakten, neppe et tilfeldig utvalg av de som er ute og drikker.

Da vi for om lag ti år siden fikk øynene opp for misforholdet mellom økt risiko og manglende oppfølging, måtte vi gjøre noe. Vi bestemte oss for å begynne med de unge og etablerte et oppfølgingstiltak rettet mot pasienter under 23 år med rusrelaterte problemer (6). Det store flertallet av disse blir brakt inn med akutt alkoholforgiftning. Når forgiftningen er ferdig behandlet og pasienten har våknet til, byr vi på samtale med en sosionom eller sykepleier. Vi ser på dette som et egnet øyeblikk for intervensjon. Ingen planlegger å våkne opp på legevakten når de tar kveldens første glass, og for mange kan en slik hendelse være en vekker (7). Pasienten blir også ringt opp for en ny samtale i løpet av et par uker. Er pasienten under 18 år, blir foreldre/foresatte varslet og tatt inn i deler av samtalen. Vi bruker motiverende intervju og gjør en kartlegging for å finne de unge som er i særskilt risiko for å få problemer, slik at egnede oppfølgingstiltak kan iverksettes.

Virker dette? Tanken er at disse samtalen i seg selv bidrar til å redusere risikabel rusatferd, noe forskning på tidlig intervensjon (brief interventions) tyder på (8). Da vi forsøkte å svare på dette spørsmålet ved Legevakten i Oslo, fant vi at vi henviste flere til oppfølging enn før, men vi fant ingen nedgang i hvor mange som kom tilbake med ny forgiftning (6). Imidlertid var det en del metodiske svakheter ved vår studie. Like fullt, basert på forskningen som foreligger (8) og egne erfaringer, mener vi at oppfølgingsprosjektet har noe for seg. Det er nå integrert i driften ved Legevakten i Oslo, og i 2018 ble det gjennomført 790 akutt samtaler (9). Oppfølgingen avdekker ofte større problemer enn bare fyll, noe som taler for at denne type intervensjon bør være en del av akuttbehandlingen av rusrelaterte forgiftninger ved legevakter og akuttmottak. I planleggingen av lignende tiltak håper vi også noen vil gripe anledningen til å gjøre en randomisert kontrollert studie for å kunne svare bedre enn oss på spørsmålet om det virker.

### ODD MARTIN VALLERSNES

*o.m.vallersnes@medisin.uio.no*

er spesialist i allmennmedisin, førsteamanuensis ved Avdeling for allmennmedisin ved Universitetet i Oslo og legeskiftleder ved Legevakten i Oslo.

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

### LITTERATUR

- Ulseth ET, Freuchen A, Köpp UMS. Akutt forgiftning blant barn og ungdom i Agder. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.17.1116.
- Lund C, Vallersnes OM, Jacobsen D et al. Outpatient treatment of acute poisonings in Oslo: poisoning pattern, factors associated with hospitalization, and mortality. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2012; 20: 1.
- Heyerdahl F, Bjornaas MA, Dahl R et al. Repetition of acute poisoning in Oslo: 1-year prospective study. Br J Psychiatry 2009; 194: 73–9.
- Hodgins S, Larm P, Molero-Samuleson Y et al. Multiple adverse outcomes over 30 years following adolescent substance misuse treatment. Acta Psychiatr Scand 2009; 119: 484–93.
- Bjornaas MA, Jacobsen D, Haldorsen T et al. Mortality and causes of death after hospital-treated self-poisoning in Oslo: a 20-year follow-up. Clin Toxicol (Phila) 2009; 47: 116–23.
- Vallersnes OM, Bjornaas MA, Lund C et al. Follow-up of young patients after acute poisoning by substances of abuse: a comparative cohort study at an emergency outpatient clinic. BMC Res Notes 2016; 9: 398.
- Patton R, Crawford M, Touquet R. Hazardous drinkers in the accident and emergency department—who attends an appointment with the alcohol health worker? Emerg Med J 2005; 22: 722–3.
- Beyer FR, Campbell F, Bertholet N et al. The Cochrane 2018 review on brief interventions in primary care for hazardous and harmful alcohol consumption: a distillation for clinicians and policy makers. Alcohol Alcohol 2019; 54: 417–27.
- Færevaaug FB. Ungdom og rus på Legevakten i Oslo: årsrapport 2018. Oslo: Helsestaten, Oslo kommune, 2019. Lest 19.8.2019.

## Intet nytt om hjemmefødsler

Nordseth startet en debatt om risiko ved hjemmefødsler i Adresseavisen i fjor, og fortsetter denne i legetidsskriftet (1). Han bringer ikke noe nytt til debatten, og har fremdeles ikke satt seg ordentlig inn i fagfeltet. Han skriver om hva som kan skje, og forholder seg ikke til forskningsresultater om det som faktisk skjer. Han viser til at den amerikanske gynekologforeningen ikke anbefaler hjemmefødsler, men ikke at den britiske gynekologforeningen gjør det, basert på grundig gjennomgang av forskningsresultater (2). Han refererer til enkeltstudier, men ikke til oppsummert forskning av god kvalitet (3). Han påstår at i en nordisk

### «Nordseths påstander bygger på antakelser om risiko som ikke har rot i virkeligheten»

studie som inkluderte 3 068 planlagte hjemmefødsler var en tredel av alle overflyttinger til sykehus hasteoverflyttinger på grunn av dårlig fosterlyd, alvorlig blødning eller kritisk syk nyfødt (4). Hadde Nordseth lest studien ordentlig, hadde han sett at de 116 overflyttingene han viser til, var klassifisert som «potentially urgent», og hos 72 % var det ikke komplikasjoner til stede (4).

Nordseth viser til en nederlandsk studie (5) og skriver at av 466 112 planlagte hjemmefødsler var det 361 dødsfall. Studien inkluderte også 276 958 lavrisikofødsende som planla sykehusfødsel, og analysene viste

ingen forskjeller mellom gruppene i risiko for dødsfall hos barnet (5). At Nordseth ikke nevner dette, er i beste fall slurv.

For to år siden påsto lederen av den danske gynekologforeningen i en debatt at risiko for hjerneskode og dødsfall hos barnet var høyere ved hjemmefødsler enn ved sykehusfødsler. Journalistene gjorde en grundig faktasjekk, og fant at det ikke var grunnlag for påstanden (6)

Nordseths påstander bygger på antakelser om risiko som ikke har rot i virkeligheten. Hjemmefødsler foregår i et system hvor det er seleksjonskriterier, retningslinjer og faglige krav – som i resten av helsevesenet.

Oppsummert forskning viser at hjemmefødsler der kvinnen er selektert, ikke innebærer større risiko for perinatal eller neonatal død enn ved sykehusfødsler (3). Som fagpersoner og forskere må vi forholde oss balansert til forskningsresultater – ikke bare plukke ut de vi liker, slik Nordseth gjør.

#### ELLEN BLIX

*ellblix@oslomet.no*

er professor og jordmor ved Fakultet for helsevitenskap, Oslo Met.

Forfatteren oppgir ingen interessekonflikter.

#### LITTERATUR

- 1 Nordseth T. Hjemmefødsler innebærer unødvendig risiko. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0084.
- 2 National Institute of Health and Care Excellence. Intrapartum care. Care of healthy women and their babies during childbirth. London: NICE, 2014.
- 3 Hutton E, Reitsma A, Simioni J et al. Perinatal or neonatal mortality among women who intend at the onset of labour to give birth at home compared to women of low obstetric risk who intend to give birth in hospital: A systematic review and meta-analysis. Lest 30.8.2019.
- 4 Blix E, Kumle MH, Ingversen K et al. Transfers to hospital in planned home birth in four Nordic countries - a prospective cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand 2016; 95: 420–8.
- 5 de Jonge A, Geerts CC, van der Goes BY et al. Perinatal mortality and morbidity up to 28 days after

birth among 743 070 low-risk planned home and hospital births: a cohort study based on three merged national perinatal databases. BJOG 2015; 122: 720–8.

- 6 Schultz J, Glerup M. Faktatjek: Er hjemmefødsler farligere end hospitalfødsler? DR. Lest 30.8.2019.

#### T. NORDSETH SVARER

Jordmor Ellen Blix adresserer heller ikke denne gangen de viktige kliniske problemstillingene rundt hjemmefødsler som jeg tar opp. Et primært ankepunkt fra Blix er at det i studier ikke vises forskjell i komplikasjoner mellom hjemmefødsler og sammenliknbare sykehusfødsler. Dette avsporer debatten da

### «At noen velger å sette seg i en risikosituasjon som fødsel hjemme hos seg selv er vanskelig å forstå for oss som har sett alvorlige fødselskomplikasjoner»

de alvorlige komplikasjonene som det faktisk rapporteres om i hjemmefødsel-studier er svært uheldige utenfor sykehus. For eksempel Apgar-score < 7 hos den nyfødte etter fødsel. Syntes Blix det er forsvarlig at en jordmor håndterer en dårlig nyfødt alene langt fra sykehus, samtidig som hun må håndtere en mor som nettopp har født? La oss ikke glemme at < 7 i registreringen betyr alle verdier under 7, altså Apgar 0, 1, 2, 3, 4, 5 og 6.

At Blix bagatelliserer komplikasjonene hun har observert i egne studier er problematisk, herunder 33 tilfeller av «fetal distress», 23 nyfødte med pustevansker, en bevisstløs mor under pågående fødsel, ett ikke-erkjent seteleie og et barn med aspirasjon av meconium til lungene for å nevne noe (1). Å klassifisere dette som «potentially urgent» utenfor sykehus er en underdri-

velse. «Catastrophic» er nok mer betegnende om du spør oss som jobber i luftambulansetjenesten.

Det refererte systematiske reviewet og metaanalysen fra juli i år inkluderte 23 studier hvorav de aller fleste var retrospektive (2). Retrospektive studier er sårbare for underrapportering av komplikasjoner og derfor i liten grad egnet til å anslå komplikasjonsfrekvens og -alvorlighet. Den nederlandske studien jeg refererte var imidlertid prospektiv og omfattet de fleste av pasientene inkludert i metaanalysen. Ingen av de 14 inkluderte studiene metaanalysen følger opp barna forbi nyfødtperioden. I hvilken grad barn kan ha fått asfyktisk hjerneskade under hjemmefødsel er derfor ikke besvart. Heller ikke om evt. hjerneskade kunne vært unngått eller redusert om fødselen hadde foregått under andre omstendigheter.

I arbeidsgruppen for Helsedirektoratets retningslinje for hjemmefødsler har flertallet av medlemmene publisert forskningsartikler sammen enten før eller etter arbeidet. Da slike retningslinjer vil være preget av arbeidsgruppens sammensetting, er det fare for at viktige motforestillinger ikke ble tilstrekkelig ivaretatt.

At noen velger å sette seg i en risikosituasjon som fødsel hjemme hos seg selv er vanskelig å forstå for oss som har sett alvorlige fødselskomplikasjoner. Det er derfor ingen ulempe for norske kvinner at andre enn Blix forsøker nyansere risikobildet. De alvorlige farene ved forsinket operative forløsning, forsinket behandling av alvorlig blødning og en kritisk syk nyfødt langt fra sykehus bør alle som vurderer å føde hjemme ha tenkt nøye igjennom.

#### TROND NORDSETH

trond.nordseth@stolav.no  
er overlege.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren er styreleder i Norsk Resuscitasjonsråd og er ansvarlig for implementering av et nasjonalt kurs i gjenoppliving av nyfødte. Det er ingen personlige økonomiske interesser i dette.

#### LITTERATUR

- 1 Blix E, Kumle MH, Ingversen K et al. Transfers to hospital in planned home birth in four Nordic countries - a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 420–8.
- 2 Hutton EK, Reitsma A, Simioni J et al. Perinatal or neonatal mortality among women who intend at the onset of labour to give birth at home compared to women of low obstetrical risk who intend to give birth in hospital: A systematic review and meta-analysis. Lest 30.8.2019.

## Viktige aspekter i behandlingen for ALS-pasienter

Morten Andreas Horn trekker prisverdig fram at vi som leger har en viktig jobb å gjøre for pasienter med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) (1). Han viser til at mange media-oppslag er knyttet til det negative rundt sykdommen herunder ønsker om dødshjelp. Videre viser han til de mange gode innsatser som kan gjøres for disse

### «Det er viktig å være klar over at det finnes sentere med betydelig kompetanse som kan komme ALS-pasienter til nytte»

pasientene for at de skal få hjelp til å gjenomgå dødelig sykdom med livskvaliteten og verdigheten i behold. Basert på erfaring fra arbeid med ALS pasienter er det likevel to behandlingsaspekter som jeg synes det er grunn til å framheve og et tredje moment som det i den offentlige debatten er viktig å være klar over (2).

1. Pasienten bør sette agenda for hva de trenger og ønsker hjelp til. Dermed vil de i større grad oppleve de å ha kontroll i situasjonen.

2. Hjelpemidlene må komme før funksjonsfallet. Det vil si at krykker, rullestol, heve- senkeseng, forflytningshjelpemidler, øyepoketavle, pustemaskin og så videre må være på plass den dagen pasienten trenger disse og andre hjelpemidler.

3. Det er pasienten som har råderetten over når en eventuell pustemaskin skal slås av eller ikke settes i gang (3). I en slik situasjon plikter vi som leger å gi lindrende behandling som gjør at pasienten ikke skal slite med å oppleve åndenød i den siste fasen av livet. Det kan bety at livet blir noen timer kortere, men da er ikke hensikten å ta livet av pasienten, men

lindre slik at pasientens død blir fredeligst mulig.

Det er viktig å være klar over at det finnes sentere med betydelig kompetanse som kan komme ALS-pasienter til nytte. Sunniva senter ved Haraldsplass diakonale sykehus i Bergen har til enhver tid rundt 15 pasienter med ALS (opplyst av professor Rosland juni 2019). Det er i en tidlig fase av dette arbeidet undertegnede møtte mennesker med ALS. For de fleste av disse var livet svært meningsfullt også i tiden med sykdommen. Det hendte mer enn en gang at pasienter vi fulgte uttalte «jeg er frisk jeg» selv om han eller hun kom kjørende i rullestol.

#### NILS MAGERØY

nils.mageroy@helse-bergen.no

er phd., spesialist i allmenntilleggsmedisin og overlege ved Bjørgvin DPS, Haukeland universitetssykehus. Var overlege og leder for det som den gang het Sunniva Hospice, Haraldsplass sykehus, i perioden 1993–1999.

Forfatteren oppgir ingen interessekonflikter.

#### LITTERATUR

- 1 Horn MA. Kan vi være til nytte for ALS-pasientene? *Tidsskr Nor Legeforen* 2019; 139. doi:10.4045/tidsskr.19.0425.
- 2 Magerøy N. Åpent brev til Knut Bjarkeid. *Vårt Land* 16.6.2019. Lest 16.6.2019.
- 3 Husabø EJ. Rett til sjølvvalt livsavslutning? Oslo: Ad Notam Gyldendal, 1994.

*I nummer 11 skrev Mats Julius Stensrud og Odd O. Aalen om begrepet statistisk signifikans i spalten Medisin og tall.*

## «Signifikant» bør skrotes

Allerede i 1990 hadde Odd O. Aalen og jeg en disputt om dette i *Tidsskriftet*. (1, 2). Neste år kan vi feire 30-årsjubileum. For å gjenta:

Benevnelsen «statistisk signifikans» bør skrotes av den grunn at man benytter et ord med et allment meningsinnhold som en

gradering av beregnet sannsynlighet, et allment meningsinnhold som er forførende og ikke begrunnes av den statistiske analysen. I reklame ser vi den forførende effekten benyttet: Det påpekes at et vitamin har en signifikant effekt på beinohelse. Påstanden er korrekt hvis vi benytter ordet i sin statistiske betydning, men neppe hvis vi ønsker

### «Nok en gang: Det er (kun) størrelsen på effekten eller forskjellen som er av betydning, ikke en p-verdi eller et konfidensintervall»

å utrykke klinisk betydningsfullhet. Et annet eksempel er antiøstrogenmedikament som har en statistisk signifikant effekt på skjelettet, men så liten effekt at det neppe gir noen grunn til bekymring hos de som allerede har større bekymringer. Jeg er direkte forbaust over at statistikkmiljøet ikke ser dette problemet og i alle fall skifter ut ordet signifikant med et verdinøytralt ord.

Konfidensintervall og p-verdier er ikke forskjellige, de gir eksakt samme informasjon. Tross gjentatte forsøk fra min side har jeg ikke fått forklart hva forskjellen i informasjon er.

Både p-verdier og konfidensintervaller kan manipuleres, først og fremst med antall observasjoner. Salgssuksess når det gjelder et av de mest benyttede medikamenter for bruddforebyggende behandling ble reddet takket være en enkelt observasjon i riktig retning. Hadde en pasient falt i den andre gruppen hadde resultatet vært ikke-signifikant, og medikamentet skrotet? Det er underlig å se hvordan begrepet signifikant og p-verdier benyttes uten å korrigere for antall observasjoner eller for effektstørrelsen.

Nok en gang: Det er (kun) størrelsen på effekten eller forskjellen som er av betydning, ikke en p-verdi eller et konfidensintervall. Har man tilstrekkelig antall tilfeldig valgte observasjoner (ca. 20) er effektestimater rimelig pålitelig og kan vurderes i en praktisk sammenheng.

**ARNE HØISETH**

*arnhois@online.no*  
er konsulent.

*Forfatteren oppgir ingen interessekonflikter*

#### LITTERATUR

- 1 Høiseith A. Er statistiske analyser egnet ved vurdering av målinger? Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 1968–71.
- 2 Aalen OO. Er statistiske analyser egnet ved vurdering av målinger? Manglende kunnskaper i statistikk? Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2394–5.



# SPIRARE

**Effektiv PC-basert  
diagnostikk  
for allmennlegen**

## SPIROMETRI

Vedlikeholdsfritt  
ultralydspirometer.

## EKG

Kan nå leveres med  
Glasgow Universitets  
anerkjente tolkingsmodul.

## 24-TIMERS BLODTRYKK

Spirare 24-timers blodtrykks-  
monitor har A/A vurdering på  
nøyaktighet fra EHS og BHS,  
og er i tillegg robust og  
behagelig for pasienten.

spirare@spirare.com  
Tlf. 2292 4000



**www.spirare.com**

## Utvagt sikkerhetsinformasjon<sup>4</sup>

- Til subkutan injeksjon 1 gang daglig, i lår, overarm eller abdominalvegg. Injeksjonsstedene skal varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. Steady-state oppnås etter dosering i 2–3 dager
- Samme injeksjonstidspunkt anbefales, når som helst på dagen. Fleksibilitet ved behov, men minst 8 timer mellom hver injeksjon. Glemt dose tas så snart det oppdages, og deretter vanlig doseregime
- Hypoglykemi er en svært vanlig ( $\geq 1/10$ ) bivirkning ved bruk av insulin, inkludert insulin degludec. Reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme, disse er vanligvis milde og forbigående, og forsvinner normalt ved fortsatt behandling
- Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng glukosekontroll i overgangsperioden og i de påfølgende ukene. Doser og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetisk behandling, må eventuelt justeres
- Det er ingen klinisk erfaring med bruk hos gravide eller under amming
- Tresiba i ferdigfylt penn finnes i to styrker (100 E/ml og 200 E/ml). Angi korrekt styrke på resepten. Tallet i doseringsvinduet angir antall enheter, ingen omregning nødvendig
- Kardiovaskulær sikkerhet bekreftet

	Kan benyttes uten dosejustering	Anbefales ikke
<b>Alder</b>	<b>Ungdom/barn fra 1 år</b> Eldre ( $\geq 65$ år) Måling av glukose må intensiveres hos eldre, og insulin dosen justeres individuelt	<b>Barn under 1 år</b> Ingen klinisk erfaring
<b>Nyre-funksjon</b>	<b>Kan brukes</b> Måling av glukose må intensiveres ved nedsatt nyrefunksjon, og insulin dosen justeres individuelt	
<b>Hjerte-svikt</b>	Det er rapportert tilfeller av hjertesvikt når pioglitazon ble brukt i kombinasjon med insulin, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Hvis kombinasjonen benyttes skal pasienter observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Behandling med pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer.	
<b>Lever-funksjon</b>	<b>Kan brukes</b> Måling av glukose må intensiveres ved nedsatt leverfunksjon, og insulin dosen justeres individuelt	

## Referanser:

1. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaaevr-register/a10ae06-1> (Lest 28.08.2019)
2. Tresiba® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 12.11.2018)
3. Tresiba® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 12.11.2018)
4. Tresiba® SPC, avsnitt 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 og 5.2 (sist oppdatert 12.11.2018)

## Tresiba «Novo Nordisk»

**C Insulinanalog, langtidsvirkende.** ATC-nr.: A10A E06  
**T INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i sylinderrampulle 100 enheter/ml: 1 ml inneholder:** Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**T INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn 100 enheter/ml og 200 enheter/ml: 1 ml inneholder:** Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E), resp. 200 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, resp. 7,32 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**Indikasjoner:** Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn fra 1 år.

**Dosering:** Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag. Fleksibilitet i valg av administreringstidspunkt tillates når det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag, men klinisk erfaring med dette mangler hos barn og ungdom. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Doser og overensstemmelse med pasientens individuelle behov. Optimalisering av glykemisk kontroll anbefales vha. dosejustering basert på fastende plasmaglukose. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold, eller annen samtidig sykdom. Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og de første påfølgende ukene. Dose og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetisk behandling, må ev. justeres. Insulin degludec 1 enhet (E) tilsv. humaninsulin 1 internasjonalt enhet (IE), insulin glargin (100 E/ml) 1 enhet (E) eller insulin detemir 1 enhet (E). **Diabetes mellitus type 1:** Skal kombineres med hurtigvirkende insulin for å dekke insulinbehovet ved måltider. Tas 1 gang daglig sammen med måltidsinsulin, etterfølgende individuelle dosejusteringer er påkrevd. Overgang fra andre insulinpreparater: En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalininsulin eller den tidligere basalkomponenten i et kontinuerlig s.c. insulininfusjonsregime bør vurderes, etterfulgt av individuell dosejustering basert på glykemisk respons. **Diabetes mellitus type 2:** Kan administreres alene eller i enhver kombinasjon med orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister og bolusinsulin. Anbefalt daglig startdose er 10 enheter, etterfulgt av individuell dosejustering. Ved tillegg av insulin degludec til GLP-1-reseptoragonister er anbefalt startdose 10 enheter daglig etterfulgt av individuelle dosejusteringer. Ved tillegg av GLP-1-reseptoragonister til insulin degludec anbefales det å redusere dosen av insulin degludec med 20%, for å minimere risikoen for hypoglykemi. Dosen justeres deretter individuelt. Overgang fra andre insulinpreparater: For pasienter som behandles med basalininsulin 1 gang daglig, basalbolusbehandling, eller behandling med blandinginsulin eller selvblandet insulin, kan overgangen fra basalininsulin til insulin degludec gjøres enhet for enhet basert på tidligere basalininsulindose, etterfulgt av individuelle dosejusteringer. En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalininsulin bør vurderes ved overgang fra basalininsulin 2 ganger daglig og ved overgang fra insulin glargin (300 E/ml), etterfulgt av individuell dosejustering. **Glemt dose:** Glemt dose anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseregime med 1 daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:** Måling av glukose må intensiveres, og insulin dosen justeres individuelt. **Barn og ungdom <18 år:** Ingen klinisk erfaring med bruk av dette legemidlet til barn <1 år. Kan brukes av ungdom og barn fra 1 år. Ved endring av basalininsulin til Tresiba er det nødvendig å overveie individuell dosereduksjon av basal- og bolusinsulin for å minimere risikoen for hypoglykemi. **Eldre >65 år:** Måling av glukose må intensiveres, og insulin dosen justeres individuelt. **Tilberedning/Håndtering:** Oppløsning som ikke fremstår som klar og fargeløs skal ikke brukes. Skal ikke etterfylles, deles med andre eller blandes med andre legemidler. Skal ikke tilsettes insulinvæsker. Det skal alltid settes på en ny nål før hver bruk. Nåler skal ikke brukes om igjen. Gjenbruk av nåler øker risikoen for tetts nåler, noe som kan føre til under- eller overdosering. Pasienten skal kaste nålen etter hver injeksjon. **FlexTouch ferdigfylt penn:** Med ferdigfylt penn 100 enheter/ml kan det administreres en dose fra 1–80 enheter pr. injeksjon, i trinn på 1 enhet. Med ferdigfylt penn 200 enheter/ml kan det administreres en dose fra 2–160 enheter pr. injeksjon, i trinn på 2 enheter. Dosestøtteren viser antall enheter uansett styrke, og det skal ikke foretas noen doseomregning ved overgang til ny styrke. For å unngå feildosering og potensiell overdosering skal det aldri brukes en sprøyte til å trekke legemidlet opp fra sylinderrampullen som er i den ferdigfylte pennen. FlexTouch brukes sammen med NovoFine nåler og insulininjeksjonssystemer fra Novo Nordisk. Se pakningsveiledning. **Administrering:** Kun til s.c. injeksjon i låret, overarmen eller abdominalvegg. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. Skal ikke administreres i.v., da dette kan gi alvorlig hypoglykemi. Skal ikke administreres i.m., da dette kan endre absorpsjonen. Skal ikke brukes i insulininfusjonspumper.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene.

**Forsiktighetsregler:** **Hypoglykemi:** Utelattelse av et måltid, ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, eller for høy insulin dose i forhold til insulinbehovet kan føre til hypoglykemi. Hos barn (spesielt ved basal-bolusregime) er det viktig å tilpasse insulin doser med matinntak og fysisk aktivitet for å minimere risikoen for hypoglykemi. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivt insulinbehandling), kan oppleve endring i vanlige varselssymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselssymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner og feber, øker vanligvis insulinbehovet. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller tyreoidkirtel, kan kreve doseendringer. Den forlengede effekten av insulin degludec kan forsinke restitusjon etter hypoglykemi. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og ved bilkjøring bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå dette. Det bør overveies om bilkjøring er tilrådelig for pasienter som har nedsatte eller manglende forvarslar på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. **Hyperglykemi:** Administrering av hurtigvirkende insulin anbefales ved alvorlig hyperglykemi. Utåstrekkelig dosering og/eller avbrytelse av behandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til diabetisk ketoacidose. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hyperglykemi og økt insulinbehov. Ved diabetes mellitus type 1 fører ubehandlet hyperglykemi etter hvert til diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. Skifte til insulin av annen type, annet merke eller fra annen tilvirker, må skje under medisinsk kontroll og kan kreve doseendring. **Kombinasjon med pioglitazon:** Tilfeller av hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes, og pasienten skal observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. **Hvordan unngå feilmiddsinering:** Insulinetiketten skal kontrolleres for hver injeksjon, for å unngå utilsiktet forveksling mellom de to styrkene av ferdigfylt penn, samt forveksling med andre insulinpreparater. Antall valgte enheter på pennens dosestøtler skal kontrolleres visuelt, og det kreves derfor at pasienter som skal injisere selv kan lese av dosestøtteren. Blinde/svaksynte skal alltid få hjelp/assistans fra annen person med god syn, og som har fått opplæring i bruk av pennen. **Glykemisk kontroll:** Intensivering av insulinbehandling med umiddelbar forbedret glykemisk kontroll kan være medført med forbigående forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati. **Insulinantistoffer:** Administrering av insulin kan føre til dannelse av insulinantistoffer. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike insulinantistoffer kreve justering av insulin dosen for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi.

**Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.

Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Oktretid/lanretid kan enten redusere eller øke insulinbehovet. Alkohol kan forsterke eller redusere insulinets hypoglykemiske effekt. Følgende kan redusere insulinbehovet: Orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister, MAO-hemmere, betablokkere, ACE-hemmere, salysylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende kan øke insulinbehovet: Orale antikonseptjonsmidler, tiazider, glukokortikoider, tyreoidhormoner, sympatomimetika, veksthormon og danazol.

**Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Ingen klinisk erfaring med bruk hos gravide. Dyrestudier har ikke vist forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet. Intensivert blodglukosekontroll og overvåkning anbefales generelt hos gravide med diabetes, og ved planlagt graviditet. Insulinbehovet minker vanligvis i 1. trimester og stiger deretter i 2. og 3. trimester. Etter fødselen går insulinbehovet vanligvis raskt tilbake til samme nivå som før graviditeten. **Amming:** Ingen klinisk erfaring. Hos rotter ble insulin degludec utskilt i melk; konsentrasjonen i melk var lavere enn i plasma. Ukjent om insulin degludec skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det forventes ingen metabolsk effekt på nyfødte/spedbarn som ammes. **Fertilitet:** Reproduksjonsstudier på dyr har ikke indikert negativ effekt på fertilitet.

**Bivirkninger:** **Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ):** Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi<sup>1</sup>. **Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ):** Øvrig: Reaksjoner på injeksjonsstedet<sup>2</sup>. **Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ):** Hud: Lipodystrofi<sup>3</sup>. Øvrige: Perifer ødem. **Sjeldne ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/10000$ ):** Immunsystemet: Overfølsomhet<sup>4</sup>, urticaria. **Spesielle pasientgrupper:** Ingen indikasjon på forskjeller mht. frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos eldre, barn og ungdom (>1 år til <18 år) og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon i forhold til den generelle populasjonen.

<sup>1</sup> Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfallet, og kan gi forbigående eller permanent hjerneiskade eller t.o.m. dødsfall.

<sup>2</sup> Inkludert hematom, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmerfølelse samt klump på injeksjonsstedet. Vanlige milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling.

<sup>3</sup> Inkludert lipohypertrofi, lipotrofi. Kontinuerlig variasjon av injeksjonsstedet innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen.

<sup>4</sup> Manifestert ved hevelse i tunge og lepper, diaré, kvalme, tretthet, kløe.

**Overdosering/Forgiftning:** Hypoglykemi kan utvikles i seksuelt aktive faser. **Symptomer:** Varierer fra matthet, sult, svette og kramper til bevisstløshet (insulinsjokk). **Behandling:** Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Det anbefales derfor at pasienten alltid har med seg glukoseholdige produkter. Ved alvorlig hypoglykemi, der pasienten er bevisstløs, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5–1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10–15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevissthet, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insulin og analoger A10A på [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

**Egenskaper:** **Klassifisering:** Langtidsvirkende insulinanalog, fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. **Virkningsmekanisme:** Binde spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin. Blodglukosenedsettende effekt skyldes at opptak av glukose lettes ved at insulinet binder til reseptorer i muskel- og fettceller, samtidig som utskillelse av glukose fra lever hemmes. **Absorpsjon:** Etter s.c. injeksjon dannes oppløselige og stabile multiheteromere som danner et insulindepot i det subkutane vevet. Insulin degludec monomere spaltes gradvis av fra multiheteromere og fører til en sakte og kontinuerlig tilførsel av insulin degludec inn i sirkulasjonen. I løpet av en 24-timers periode med behandling 1 gang daglig, er glukosenedsettende effekt jevnt fordelt gjennom første og andre 12-timers periode. Virkningstid er >42 timer innenfor terapeutisk doseområde. Steady state-konsentrasjon i serum nås etter 2–3 dager ved daglig administrering. Doseproporsjonalitet ved total eksponering er observert etter s.c. administrering innenfor terapeutisk doseområde. Kravene til bioekvivalens er oppfylt for styrkene 100 enheter/ml og 200 enheter/ml. Sammenligning med komparator (se SPC for mer informasjon): Ved diabetes mellitus type 1 er det ved steady state vist 4 x lavere dag til dag variasjon i glukosenedsettende effekt, og betydelig antall færre alvorlige hypoglykemiske episoder. Ved diabetes mellitus type 2 er det vist betydelig antall færre nattlige hypoglykemiske episoder. Reduksjon i hypoglykemi oppnås ved lavere gjennomsnittlig fastende plasmaglukosnivå og likt HbA1C-resultat. **Proteinbinding:** >99%. **Halveringstid:** Ca. 25 timer, uavhengig av dose. **Metabolisme:** Metaboliseres på lignende måte som humant insulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive.

**Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved 2–8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses. Beskyttes mot lys. Frosset insulin skal ikke brukes. **Etter bruk eller medbrakt som reserve:** FlexTouch (ferdigfylt penn): Oppbevares ved høyst 30°C eller ved 2–8°C (i kjøleskap) i maks. 8 uker. La pennene sitte på for å beskytte mot lys. Penfill (sylinderramp.): Legemidlet skal ikke oppbevares i kjøleskap. Oppbevares <30°C i maks. 8 uker beskyttet mot lys.

**Pakninger og priser:** **Injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle: 100 enheter/ml:** 5 x 3 ml<sup>1</sup> (Penfill sylinderramp.) kr 597,50. **Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn: 100 enheter/ml:** 5 x 3 ml<sup>1</sup> (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 681,10. **200 enheter/ml:** 3 x 3 ml<sup>1</sup> (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 709,70.

## Refusjon:

**'A10A E06\_1 Insulin degludec**

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 1 diabetes mellitus

Refusjonskode:

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
T89	Diabetes type 1	E10	Diabetes mellitus type 1
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

**Vilkår:**

(180) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige følger som skyldes insulinbruken - store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptable blodglukosekontroll

(181) Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdokter eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet

(244) Refusjon ytes kun til pasienter som til tross for optimal behandling med to daglige doser middels langtidsvirkende NPH-insulin har vedvarende utfordringer med hypoglykemi.

**Sist endret:** 28.01.2019

**Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 12.11.2018

**Pris per august 2019**

**Refusjon per 1. august 2019**



changing diabetes

Novo Nordisk Scandinavia AS  
Nydalsveien 28  
Postboks 4814 Nydalen  
0484 Oslo

Telefon: +47 22 18 50 51  
[www.novonordisk.no](http://www.novonordisk.no)  
E-post: [Kundeservice-norge@novonordisk.com](mailto:Kundeservice-norge@novonordisk.com)

**TRESIBA®**  
insulin degludec

# FORHÅNDSGODKJENT REFUSJON VED DIABETES TYPE 2<sup>1</sup>

Se refusjonsvilkår nedenfor

## 1 GANG DAGLIG FOR ALLE<sup>2</sup>



## Dosering inntil 160 enheter i hver injeksjon<sup>2</sup>

### Overgang fra Insulatard<sup>®2</sup>

Insulatard<sup>®</sup>  
og annet  
basalinsulin **2** ganger  
daglig



Bytt til Tresiba<sup>®</sup>  
Reduser total  
daglig dose med **20%**

#### Indikasjon:<sup>3</sup>

Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn fra 1 år.

#### Refusjonskode:<sup>1</sup>

ICPC		Vilkår nr
T89	Diabetes type 1	180, 181
T90	Diabetes type 2	244
ICD		Vilkår nr
E10	Diabetes mellitus type 1	180, 181
E11	Diabetes mellitus type 2	244

#### Vilkår:

- |     |  |
|-----|--|
| 180 | Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av:<br>- hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken<br>- store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll |
| 181 | Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet   |
| 244 | Refusjon ytes kun til pasienter som til tross for optimal behandling med to daglige doser middels langtidsvirkende NPH-insulin har vedvarende utfordringer med hypoglykemier   |

# Nye anbefalinger ved serumkonsentrasjonsmålinger av sentralstimulerende legemidler

*Sentralstimulerende legemidler brukes i økende grad innen behandling av ADHD/hyperkinetisk forstyrrelse i Norge. Måling av serumkonsentrasjonen kan være aktuelt for å evaluere terapieffekter, etterlevelse og eventuelt misbruk. Det er nå kommet nye nasjonale referanseområder for de hyppigst brukte ADHD-midlene.*

Terapeutisk legemiddelmonitorering benyttes som beslutningsstøtte for dosering av en rekke legemidler. Ulike analyselaboratorier i Norge opererer tidvis med forskjellige referanseområder for legemidlers konsentrasjonsnivå. Innen gruppene sentralstimulerende legemidler/ADHD-midler har det vært store forskjeller i og uklart grunnlag for referanseområdene.

Norsk forening for klinisk farmakologi lanserte i februar 2015 Farmakologiportalen som en felles nasjonal nettportal for farmakologiske og toksikologiske analyser (1). Laboratoriene som er representert i portalen, bør bruke de samme referanseområdene. En slik harmonisering sikrer en mer entydig og faglig kvalitetssikret tilbakemelding til rekvirentene, uavhengig av hvor analysen er utført. Felles nasjonale referanseområder er så langt blitt etablert for antiepileptika, antikoagulantia, benzodiazepiner, z-hypnotika og opioider (2-4).

I 2017 opprettet Norsk forening for klinisk farmakologi en arbeidsgruppe som skulle utarbeide forslag til felles referanseområder for de hyppigst brukte sentralstimulerende legemidlene ved behandling av ADHD, det vil si metylfenidat, amfetamin og atomoksetin. Arbeidsgruppen har nå ferdigstilt sin sluttrapport.(5).

## Oppdaterte, felles referanseområder

Rapporten baserer seg på en internasjonal konsensusartikkel om bruk av terapeutisk legemiddelmonitorering (6), farmakokinetiske data fra litteraturen og beregninger fra prøver til terapeutisk legemiddelmonitorering analysert ved de ulike analyselaboratoriene i Norge. Arbeidsgruppen har på denne bakgrunn foretatt en totalvurdering, hvor det er lagt mest vekt på data fra målinger i vår daglige rutine, både fordi dette best speiler den virkeligheten vi arbeider i (vår pasientpopulasjon, våre analysemetoder, våre behandlingstradisjoner), og fordi de andre datakildene ikke viser til noen sikker klinisk dokumentasjon for terapeutiske serumkonsentrasjoner av de aktuelle stoffene. En detaljert beskrivelse av arbeidsmetoden og resultatene finnes i sluttrapporten (5). Rapporten har vært på høring i det norske klinisk farmakologiske fagmiljøet og i de fagmedisinske foreningene for psykiatri, barne- og ungdomspsykiatri, barnesykdommer, nevrologi, rus- og avhengighetsmedisin og allmennmedisin, og er etter dette godkjent av styret i Norsk forening for klinisk farmakologi. De nye referanseområdene er dermed gjeldende, og oppføringene for de aktuelle substansene i Farmakologiportalen er oppdatert.

En oversikt over de nye referanseområdene er fremstilt i tabell 1.

Referanseområdene gjelder for blodprø-

ver tatt 4-8 timer etter siste perorale inntak, for alle midler og formuleringer. Tidligere var anbefalt tid for prøvetaking uklart og ulikt definert ved de forskjellige utførende analyselaboratoriene. Arbeidsgruppen har begrunnet denne nye anbefalingen dels med behovet for en harmonisert og enhetlig praksis i seg selv. Arbeidsgruppen antar også at det beste samsvaret mellom serumkonsentrasjon og ønsket effekt ved ADHD vil sammenfalle med tiden rundt konsentrasjonsmaksimum etter peroralt inntak og de første timene etter dette. Tidsperioden 4-8 timer etter inntak omfattes også av tidsrommet for ønsket terapieffekt. Det er ikke funnet grunnlag for å anbefale differensierte referanseområder for voksne og barn.

**«Vi håper at de nye nasjonalt harmoniserte referanseområdene vil gi et bedre støtteverktøy til medikamentell behandling og oppfølging av pasienter med ADHD»**

Referanseområdene er definert på farmakokinetisk grunnlag og angir forventet konsentrasjonsområde ved bruk av vanlige terapeutiske doser av de ulike midlene. Sammenhengen mellom serumkonsentrasjon og effekt for disse midlene er ikke entydig eller godt klinisk dokumentert, og optimal serumkonsentrasjon vil variere mellom enkeltpasienter. Særlig for ritalinsyre, som er en inaktiv metabolitt av metylfenidat, er sammenhengen mellom målt konsentrasjon og klinisk effekt usikker. Analyseresultatet bør hovedsakelig brukes til å kontrollere etterlevelse av behandling. For alle midlene gjelder at klinisk vurdering alltid bør være avgjørende i bedømmelsen av hva som er optimal dose for den enkelte pasient og hvorvidt det er behov for doseendring. Vi håper imidlertid at de nye nasjonalt harmoniserte referanseområdene vil gi et klarere og bedre støtteverktøy til medikamentell behandling og oppfølging av pasienter med ADHD enn tidligere.

Mottatt 30.5.2019, godkjent 21.8.2019.

**Tabell 1** Nye nasjonale referanseområder for serumkonsentrasjoner av de hyppigst brukte sentralstimulerende legemidlene ved ADHD (5).

Medikament	Nytt referanseområde (nanomol/l)	Anbefalt tid for blodprøvetaking
Metylfenidat	1 000–4 000 <sup>1</sup>	4–8 timer etter siste inntak
Amfetamin	100–800 <sup>2</sup>	4–8 timer etter siste inntak
Atomoksetin	300–4 000	4–8 timer etter siste inntak

<sup>1</sup> Gjelder metabolitten ritalinsyre

<sup>2</sup> Gjelder ved bruk av deksamfetamin/lisdeksamfetamin. Ikke definert for racemisk amfetamin

**JOACHIM FROST**

joachim.frost@stolav.no  
er overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**JEAN-PAUL BERNARD**

er overlege ved Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmet sykehus.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**ERIK SVEBERG DIETRICH**

er overlege ved Klinisk farmakologi, Laboratorie-medisin, Universitetssykehuset Nord-Norge.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**KARI KJELDSTADLI**

er overlege ved Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**BETTINA RIEDEL**

er avdelingsoverlege for klinisk farmakologi ved Laboratorieklinikken, Haukeland universitets-sykehus.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**RAGNHILD BERGENE SKRÅSTAD**

er lege i spesialisering ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**MERETE VEVELSTAD**

er overlege ved Avdeling for rettsmedisinske fag, Oslo universitetssykehus.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**ARNE HELLAND**

er seksjonsoverlege ved Avdeling for klinisk farma-kologi, St. Olavs hospital.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**LITTERATUR**

- 1 Farmakologiportalen. Norsk portal for legemid-del- og rusmiddelanalyser. Lest 12.4.2019.
- 2 Reimers A, Berg JA, Burns ML et al. Felles referanse-områder for antiepileptika. Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137: 864–5.
- 3 Lundgaard H, Dyrkorn R, Stokes CL et al. Tryggere behandling med serumkonsentrasjonsmåling av de nye antikoagulasjonsmidlene? Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136: 1556–60.
- 4 Helland A, Berg JA, Gustavsen I et al. Serumkonsen-trasjonsmålinger av vanedannende legemidler. Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136: 400–2.
- 5 Farmakologiportalen. Nasjonale referanseområ-der – prosjektrapporter: Lest 12.8.2019.
- 6 Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2017. Phar-macopsychiatry 2018; 51: 9–62.

## ANNONSER



**FACEBOOK.COM/  
TIDSSKRIFTET**

Vi publiserer daglige oppdateringer med nye artikler.

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



**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

**SYK – SKADET – UFOR**

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@aaajuss.no  
Webadresse: www.aaajuss.no



**C** **Eliquis «Bristol-Myers Squibb, Pfizer»:**

**T** **TABLETTER**, filmdrasjerte 2,5 mg og 5 mg: Hver tablett inneh.: Apiksaban 2,5 mg, resp. 5 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: 2,5 mg: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 5 mg: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). Indikasjoner:

**Tabletter 2,5 mg og 5 mg:** Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse ≥II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av residiverende DVT og LE (VTE) hos voksne (se forsiktighetsregler for hemodynamisk ustabile LE-pasienter). Tabletter 2,5 mg: Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hoft- eller kneprotesekirurgi. **Dosering:** Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF): Normaldosering: 5 mg 2 ganger daglig. Behandlingen bør fortsettes over en lang periode. Behandling av DVT og LE: Normaldosering: 10 mg tatt oralt 2 ganger daglig i de første 7 dagene, etterfulgt av 5 mg tatt oralt 2 ganger daglig. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør være basert på forbigående risikofaktorer (feks. nylig gjennomgått kirurgi, traumer, immobilisering). Forebygging av residiverende DVT og LE (VTE): Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. Når forebygging av residiverende DVT og LE er indisert, bør dosen på 2,5 mg 2 ganger daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med apiksaban 5 mg 2 ganger daglig eller med en annen antikoagulant (se SPC for mer informasjon). Samlet behandlingsvarighet bør tilpasses den enkelte etter nøye vurder-ing av fordel med behandling mot risiko for blødning. Forebygging av VTE hos voksne ved elektiv hoft- eller kneprotesekirurgi: Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. 1. dose 12-24 timer etter kirurgisk inngrep. Tidspunkt må bestemmes ut fra vurdering av potensiell fordel av tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse og risiko for post-kirurgisk blødning. Etter elektiv hofteprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 32-38 dager. Etter kneprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 10-14 dager. **Overgang fra/til andre preparater:** Endring fra parenterale antikoagulantia til Eliquis (ogs omvendt) kan gjøres ved neste planlagte dose; disse legemidlene bør ikke administreres samtidig. Ved endring av behandling fra vitamin K-antagonist (VKA) til Eliquis bør warfarin eller annen VKA-behandling seponeres og Eliquis igangsettes når internasjonalt normalisert ratio (INR) er <2. Ved endring fra Eliquis til VKA-behandling bør administrering av Eliquis fortsettes i minst 2 dager etter start av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering bør en INR-prøve tas før neste planlagte dose av Eliquis. Samtidig administrering bør fortsettes inntil INR er ≥2. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt leverfunksjon: Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt lever-funksjon (Child Pugh A eller B). Ingen dosejustering nødvendig. Brukes med forsiktighet ved forhøyede leverenzymr eller forhøyet totalbilirubin. Nedsatt nyrefunksjon: Ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon uten andre kriter-ier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt) er dosejustering ikke nødvendig. Men ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin ≥133 µmol/liter forbundet med alder ≥80 år eller kroppsvekt ≤60 kg, er dosereduksjon nødvendig, 2,5 mg 2 ganger daglig anbefales. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCR 15-29 ml/minutt) gjelder følgende anbefalinger: Ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF: Laveste dose, 2,5 mg 2 ganger daglig. For behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residiverende DVT og LE (VTE) eller ved forebygging av VTE ved elektiv hoft- eller kneprotesekirurgi (VTEp): Apiksaban brukes med forsiktighet. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med ClCR <15 ml/minutt, eller hos pasienter på dialyse, og apiksaban er derfor ikke anbefalt. Barn og ungdom <18 år: Ingen data tilgjengelig. Eldre: NVAF: Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier). VTEt og VTE: Ingen dosejustering nødvendig. **Dosereduksjon ved spesielle kriterier:** Forebyg-ging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF: Til pasienter med minst 2 av følgende karakteristika; alder ≥80 år, kroppsvekt ≤60 kg, eller serumkreatinin ≥133 µmol/liter, anbefales 2,5 mg 2 ganger daglig. Pasi-enter som gjennomgår konvertering: Apiksabanbehandling kan startes opp eller fortsettes hos pasienter med NVAF som kan ha behov for konvertering. Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, bør minst 5 doser apiksaban 5 mg 2 ganger daglig (2,5 mg 2 ganger daglig hos pasienter som oppfyller kriteriene for dosereduksjon (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier og Nedsatt nyrefunksjon)) gis før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulasjon. Dersom konvertering er nødvendig før 5 doser apiksaban kan gis, bør en metningsdose på 10 mg gis, etterfulgt av 5 mg 2 ganger daglig. Doseringsregimet bør reduseres til en metningsdose på 5 mg etterfulgt av 2,5 mg 2 ganger daglig dersom kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier og Nedsatt nyrefunksjon). Metningsdosen bør gis minst 2 timer før konvertering. Før konvertering bør det bekreftes at apiksaban er tatt som foreskrevet. Beslutninger vedrørende behandlingsoppstart og -varighet bør ta hensyn til etablerte anbefalinger i retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling hos pasienter som gjennomgår konvertering. Administrering: Sveleges med et glass vann. Kan tas med eller uten mat. Kan knuses eller oppløses i vann, 5W eller eplejuice, eller blandes med eplemos og gis umiddelbart. Kan knuses og oppløses i 60 ml vann eller 5W og gis umiddelbart gjennom nasogastrik sonde. Knuste tabletter er stabile i vann, 5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer. Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Aktiv, klinisk signifikant blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Lesjoner eller tilstand som vurderes som signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastrointestinal blødning, tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig hjerne-, spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, atrieovenøse midsan-ner, vaskulære aneurismer eller store intracerebrale vaskulære misdannelser. Samtidig behandling med noen andre antikoagulantia feks. ufyksjonert heparin (UHf), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, dabigatran etc.) unntatt under spesifikke forhold rundt bytte av antikoagulantbehandling, eller når UHF er gitt ved doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentralvenøst eller arterielt kateter.**Forsiktighetsregler:** Blødningsrisiko: Pasienter overvåkes nøye for tegn til blødning. Brukes med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødninger. Behandling må avbrytes ved alvorlige blødninger. Kombinasjon med acetylsalisylsyre må anvendes med forsiktighet pga. potensielt høyere blødningsrisiko. Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig monitoring av ek-sponering, kan en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-analyse være nyttig ved spesielle tilfeller hvor informasjon om apiksabaneksposering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, feks. overdose og akuttkirurgi. Mekaniske hjerteklaffer: Bruk av Eliquis er ikke anbefalt. Pasienter med antifosfolipid syndrom: Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkl. apiksaban, er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipid syndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAK kan være assosiert med økt fore-komst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonist. Kirurgi og invasive prosedyrer: Eliquis bør seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi eller elektive prosedyrer ved moderat eller høy risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan ekskluderes eller hvor risikoen for blødning er uakseptabel. Eliquis bør seponeres minst 24 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer ved lav risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor enhver blødning som oppstår er forventet å være minimal, på et ukritisk område og som kan enkelt håndteres. Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes, bør forsiktighet utvises mh.t. økt blødningsrisiko. Denne blødningsrisikoen bør veies opp mot behovet for operasjonen. Eliquis bør igangsettes på nytt så fort som mulig etter invasive prosedyrer eller kirurgisk operasjon forutsatt at den kliniske situasjonen tillater det og tilstrekkelig homeostase er etablert. Midlertidig seponering: Seponering av apiksaban pga. aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer øker risikoen for trombose. Avbrytelse av behandling bør unngås, og dersom apiksaban må seponeres midlertidig for noen grunn, bør behandlingen gjenopptas så raskt som mulig. Spinal/epiduralanestesi eller punks-jon: Når nevroaksial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i faresonen for å utvikle epidural- eller spinalt hematom, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av innlagt epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemo-stasen. Innlagt epidural eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apiksaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienter må jevnlig overvåkes for tegn og symptomer på nevrologisk svekkelse (feks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom nevrologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før nevroaksial interven-sjon må legen vurdere mulig nytte mot risiko hos antikoagulerete pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av apiksaban samtidig med innlagt epidural eller intratekalkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov, og basert på generelle PK-data, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 x halveringstiden) mellom siste dose av apiksaban og fjerning av kateter, og minst én dose bør utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apiksaban kan gis minst 5 timer etter at kateteret er fjernet. Eparing med nevroaksial blokad e begrenset, og ekstra forsiktighet anbefales ved bruk ved nevroaksial blokad e. Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi: Ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått under disse kliniske forholdene. Pasienter med aktiv kreft: Effekt og sikkerhet ved behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residiverende DVT og LE (VTE) ved aktiv kreft er ikke fastslått. Nedsatt nyrefunksjon: Se Dosering. Eldre: Økende alder kan øke blødningsrisikoen. Forsiktighet utvises ved samtidig bruk av ASA hos eldre, pga. po-tensielt høyere blødningsrisiko. Kroppsvekt: Lav kroppsvekt (<60 kg) kan øke blødningsri-sikoen. Nedsatt leverfunksjon: Apiksaban er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Bør brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Pasienter med forhøyede leverenzymr ALAT/ASAT >2 x ULN eller total bilirubin ≥1,5 x ULN var ekskludert i kliniske studier. Brukes med forsiktighet i denne populasjonen. For behandlingsstart bør det utføres en leverfunksjonstest. Hforebruddskirurgi: Ingen data foreligger, og bruk er ikke anbefalt. Laboratoriapa-ramet: Små og varierende forandringer i koagulasjonstester ved forventet terapeutisk dose. Hjelpestoffer: Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon.**Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Hemmere av CYP3A4 og P-gp: Samtidig bruk av preparater som er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, som azolantimykotika (feks. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol og posakonazol) og hiv-proteasehemmere (feks. ritonavir) anbefales ikke, da det kan føre til en fordblanding i AUC og 1,6 x økning i Cmax for apik-saban. Aktive substanser som ikke azolan-ster (feks. CYP3A4- og Pgp-hemmere (feks. diltiazem, naproxen, klaritromycin, amiodaron, verapamil, kinidin), er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av apiksaban i mindre grad, og ingen dosejustering er nødvendig. Diltiazem 360 mg 1 gang daglig, ga 1,4 og 1,3 x økning i hhv. gjennomsnittlig AUC og Cmax for apiksaban. Naproxen 500 mg enkeltdose, ga 1,5 og 1,6 x økning i hhv.gjennomsnittlig AUC og Cmax for apiksaban. Klaritromycin 500 mg 2 ganger daglig, ga 1,6 og 1,3 x økning i hhv. gjennomsnittlig AUC og Cmax for apiksaban. Induktorer av CYP3A4 og P-gp: Samtidig bruk av sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer (ri-fampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av apiksaban. Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, bør imidlertid apiksaban brukes med forsiktighet for forebygging av VTE ved elektiv hoft- eller kneprotesekirurgi, for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, og for forebygging av residiverende DVT og LE. Apiksaban er ikke anbefalt for behandling av DVT og LE hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, da effekten kan bli påvirket. Antikoagulantia, plateagreggas-jonshemmere, SSRI/SNRI og NSAID: Pga. økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert. Samtidig bruk av platehemmere øker risikoen for blødning. Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med SSRI eller SNRI eller NSAID, inkl. ASA. Etter operasjoner er andre midler som hemmer blodplateaggregering eller andre antitrombotiske midler ikke anbefalt ved samtidig bruk av apiksaban. Hos pasienter med atrieflimmer og tilstander som krever mono- eller dobbelterapi med platehemmer, bør en nøye vurdering av potensiell fordel mot potensiell risiko utføres før denne behandlingen kombineres med apiksaban. Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban. Legemidler forbundet med alvorlige blødninger som ikke er anbefalt samtidig med apiksaban, er feks. trombolytiske agens, GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tienopridin, diprydamol, dekstran, sulfinyprazon, vitamin K-antagonister og andre orale antikoagulantia. Aktivt kull: Administrering av aktivt kull reduserer apiksabaneksposering. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Ingen data på bruk hos gravide. Anbefales ikke under graviditet. Amming: Utskilles i melk hos dyr. Det er ukjent om apiksaban eller metabolitter utskilles i human morsmelk. Risiko for nyfødte og spedbarn kan ikke utelukkes. En beslutning må tas om ammingen skal opphøre eller behandlingen med apiksaban skal avsluttes. Fertilitet: Studier på dyr viste ingen effekt på fertilitet.

**Bivirkninger: Forebygging av VTE hos voksne som har gjennomgått elektiv hoft- eller kneprotesekirurgi (VTEp):** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymf e: Anemi. Gastrointestinale: Kvalme. Hjerte/kar: Blødning, hematom. Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymf e: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, hematochezi. Hjerte/kar: Hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Immunsystemet: Pruritus. Kjønnsganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning. Lever/galle: Unormal leverfunksjonstest, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod, økt γ-GT, økt ALAT. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Blødninger etter operasjon (inkl. hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter), sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkl. hematom på snittstedet), operasjonsblødninger. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Rektalblødning, tannkjøttblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem og anafylaksi. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Øye: Blødning i øyet. **Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymf e: Anemi. Gastrointestinale: Kvalme, gastrointestinal blødning, rektalblødning, tannkjøttblød-ning. Hjerte/kar: Blødning, hematom, hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Lever/galle: Økt γ-GT. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øye: Blødning i øyet (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymf e: Trombocytopeni.

Gastrointestinale: Hemoroideblødninger, blødning i munn, hematochezi. Hjerte/kar: Intraabdominal blødning. Hud: Hudutslett. Immunsys-te-met: Hypersensitivitet, allergisk ødem, anafylaksi, pruritus. Kjønnsganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning. Lever/galle: Unormal leverfunksjonstest, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod, økt ALAT. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Hjerneblødning. Undersøkelse: Okkult blod. Øvrige: Blødning på administreringsst-ed, traumatisk blødning, blødninger etter operasjon (inkl. hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter), sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkl. hematom på snittstedet), operasjonsblødninger. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Retroperito-neal blødning. Luftveier: Blødning i luftveiene. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. **Behandling av DVT og LE, og forebygging av residiverende DVT og LE (VTE):** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymf e: Anemi, trombo-cytopeni. Gastrointestinale: Kvalme, gastrointestinal blødning, blødning i munn, rektalblødning, tannkjøttblødning. Hjerte/kar: Blødning, hematom. Hud: Hudutslett. Kjønnsganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenital-blødning. Lever/galle: Økt γ-GT, økt ALAT. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Hemoroideblødninger, hematochezi.

Hjerte/kar: Hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem, pruritus. Lever/galle: Unormal leverfunksjonstest, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod. Luftveier: Hemop-tyse. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Undersøkelse: Okkult blod. Øye: Blødning i øyet (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Blødning på administreringsstedet, traumatisk blødning, blødninger etter operasjon (inkl. hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter), sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkl. hematom på snittstedet), operasjonsblødninger. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Luftveier: Blødning i luftveiene. Nevrologiske: Hjerneblødning. **Overdosering/Forgiftning:** Overdose kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandling avsluttes og årsaken utredes. Passende behandling, feks. kirurgisk hemostase eller transfusjon av ferskosert plasma, bør vurderes. Hvis livstruende blødning ikke kan kontrolleres ved disse metodene, kan administrering av protrombinkomplekskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIA vurderes. Ved alvorlige blødninger bør det vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist, avhengig av lokal tilgjengelighet. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F02 på www.lemmekatalogen.no. **Egenskapper: Klassifisering:** Potent, oral, reversibel, direkte og meget selektiv aktiv hemmer av faktor Xa. Krever ikke antitrombin III for antitrombotisk aktivitet. Virkningsmekanisme: Hemmer fritt og trombebundet faktor Xa, og protrombinaseaktivitet. Ingen direkte effekter på blodplateaggregasjon, men hemmer indirekte trombinindusert blodplateaggregasjon. Hindrer generering av trombin og utvikling av blodpropp ved å inhibere faktor Xa. Anti-trombotisk effekt i forebygging av arterielle og venøse tromboser ved doser som bevarte hemostasen er vist i dyremodeller. Absorpsjon: Absolutt biotilgjengelighet er tilnærmet 50% for doser opptil 10 mg. Absorberes raskt med Cmax etter 3-4 timer. Lineær farmakokinetikk med doseproportionale økninger med eksponering for orale doser opptil 10 mg. Oppløsningsbegrenset absorpsjon med begrenset biotilgjengelighet ved doser ≥25 mg. Proteinbind-ing: Ca. 87%. Fordeling: Vd ca. 21 liter. Halveringstid: Ca. 12 timer. Metabolisme: Flere eliminasjonsveier. Metaboliseres i hovedsak via CYP3A4/ CYP3A5 med mindre bidrag fra CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2. Hoveddelen av legemiddelrelatert komponent i humant plasma er uendret apikaban uten sirkulerende metabolitter. Apiksaban er substrat for transportproteiner, P-gp og brystkreft resistsprotein (BCRP). Utskillelse: Ca. 25% gjennfinnes som metabolitter, størsteparten i feces. Total clearance er ca. 3,3 liter/time. Utskillelse via nyrene står for ca. 27% av total clearance. Utskilles også via galle og direkte fra tarmen.

**Pakninger og priser: 2,5 mg:** 10 stk.1 (blister) kr 158,20. 20 stk.1 (blister) kr 280,10. 60 stk.1 (endose) kr 767,70. 168 stk.1 (blister) kr 2084,20. **5 mg:** 14 stk.2 (blister) kr 206,90 . 28 stk.2 (blister) kr 377,60. 56 stk.2 (blister) kr 718,90. 100 stk.2 (endose) kr 1255,30. 168 stk.2 (blister) kr 2084,20. 168 stk. blisterpakning (2,5 mg) har sol/måne-symbol på brettene, 100 stk. blisterpakning er en institusjonspakning. **Refusjon:** Refusjonsberettiget bruk kun 2,5 mg: Forebygging av venøs trombo-embolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått hoft- eller kneprotesekirurgi. Refusjonsberettiget bruk 2,5 og 5mg: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder f.o.m. 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter. Refusjonskoder: ICP -20 Tromboseprofylakse ved kirurgi, K78 Atrieflimmer/flutter, K93 Lungeemboli, K94 Dyp venetrombose, ICD -20 Tromboseprofylakse ved kirurgi, I26 Lungeemboli, I48 Atrieflimmer og atrieflutter, I80 Flebitt og tromboflebitt, I82 Annen emboli og trombose i vener. **Refusjonsvilkår ICP -20 og ICD -20:** 136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

**Antitrombotisk middel.**

ATC-nr.: B01A F02

**Referanse:** **1.** Eliquis (apixaban) preparatomtale, gjeldende per 01.07.2019. **2.** Garcia DA, Wallentin L, Lopes RD, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. Am Heart J. 2013 Sep;166(3):549-58. **3.**Xarelto (rivaroxaban) preparatomtale, gjeldende per 02.07.2018. **4.** Lixiana (edoxaban) preparatomtale, gjeldende per 21.06.2019.

# HVILKE VURDERINGER VILLE DU SELV HA GJORT?

Vektlegg både **effekt** og **sikkerhetsprofil** med ELIQUIS direkte sammenlignet med warfarin\*<sup>1</sup>



For voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer og én eller flere tilleggsfaktorer, inkludert pasienter tidligere behandlet med warfarin, er ELIQUIS eneste faktor Xa-hemmer som har vist **både færre slag/systemisk emboli** og **færre alvorlige blødninger** vs. warfarin<sup>1-4</sup>.

## Praktisk og nyttig informasjon ved bruk av ELIQUIS<sup>1</sup>

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

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

**Eliquis**<sup>®</sup>  
apixaban

# Organdonasjon for migranter og etniske minoriteter

*Migranter og etniske minoriteter i hele Europa har økende behov for organtransplantasjon, særlig nyretransplantasjon.*

Migranter og etniske minoriteter har stort behov for transplantasjoner, og behovet er økende (1). Årsaken er høy sykdomsbyrde forbundet med risikofaktorer som diabetes og lav sosioøkonomisk status. Likevel er andelen organdonorer lav (1). Hyppigheten av ulike blod- og vevstyper varierer mellom ulike etniske grupper, og likhet finnes oftere hos nære familiemedlemmer og mennesker av samme etnisitet.

Ideelt sett burde donorpopulasjonen være like mangfoldig som mottakerpopulasjonen. I Storbritannia utgjør ikke-europeiske etniske minoriteter –hovedsakelig av indisk, pakistansk og karibisk opphav – 11 % av populasjonen, 7 % av organdonorer, 35 % av personer som venter på nyretransplantasjon og 21 % av de som døde mens de sto på venteliste (2).

Norge har et økende mangfold i populasjonen og mange ikke-europeiske migranter og etniske minoritetsgrupper, hovedsakelig av somalisk, pakistansk, syrisk, irakisk og eritreisk avstamning. De deler mange av de samme risikofaktorene for nyresvikt i endestadiet. Foreløpig er disse gruppene beskyttet av en yngre aldersdemografi.

Lite er kjent om etnisitet og organdonasjon i Norge, fordi data om etnisitet ikke samles regelmessig, og når dette gjøres, registreres kun informasjon om fødeland (3).

## Organdonasjon fra avdød giver

Ved slutten av livet kan religiøs overbevisning, kulturelle perspektiver og språk hindre en informert diskusjon om organdonasjon mellom kliniker og familie. Det er viktig å bemerke at ingen av verdensreligionene forbyr organdonasjon (4).

Lovgivningen om transplantasjon, som ble revidert i 2015, legger vekt på ønsket til den avdøde (5). Dersom preferanser ikke er kjent, er det synet til familien som vil være avgjørende. I 2018 sa familien til hver tredje avdøde som kvalifiserte som organdonor i Norge, nei til organdonasjon (6). Vi kjenner ikke potensielle donorerets etnisitet og har derfor ikke tall på avslag blant etniske minoriteter. Andelen migranter og etniske minoriteter som avslår i Storbritannia, er imidlertid 50 % høyere enn i den øvrige befolkningen (7).

## «Ideelt sett burde donorpopulasjonen være like mangfoldig som mottakerpopulasjonen»

Klinikere, særlig i intensivheter, spiller en avgjørende rolle i å oppfordre til organdonasjon fra avdøde givere. Nasjonale kommunikasjonskampanjer, skriftlig materiale på ulike språk samt opplæring av spesialisert helsepersonell og tolker er viktig for å tilrettelegge for samtaler mellom klinikere og familiemedlemmer (1).

## Organdonasjon fra levende giver

I Norge utgjør organdonasjon fra levende giver en fjerdedel av nyretransplantater. Disse varer lenger, har mindre sannsynlighet for å bli avvist av mottakeren og er trygt for giveren.

Organdonasjon fra levende giver skjer tilsynelatende sjelden blant migranter og etniske minoriteter, som da er avhengige av organer fra avdøde givere (8). Den britiske transplantasjonslegen Adnan Sharif har beskrevet paradokset i den nåværende situasjonen: «Etniske minoriteter oppgir mange bekymringer rundt organdonasjon relatert til manglende tillit, eller religiøse eller sosio-kulturelle problemer, men disse bekymringene ser ikke ut til å oppstå når situasjonen er reversert – til det å motta et organ eller stamcelletransplantat» (9) (*forfatterens egen oversettelse*).

For å fremme organdonasjon fra levende donor hos migranter og etniske minoriteter er det nødvendig med direkte involvering og myndiggjøring av individer fra minoritetsgrupper. Dette kan føre til anerkjennelse og økt mulighet til å møte bekymringene. De kliniske resultatene kan da bli bedre, og prinsippet om frivillig gjensidighet ivaretas.

## Muligheter for fremtiden

Det er mer enn ti år siden rapporten til den nasjonale arbeidsgruppen for organdonasjon ble publisert i Norge, og det er på tide med en revisjon (10). Nå har vi en mulighet til å vurdere de ulike etniske minoritetsgruppens behov, perspektiver og deltakelse. Gjennom koordinert innsats kan vi bidra til å realisere det potensialet organdonasjon utgjør for å redde og forbedre liv.

*Vi ønsker å takke Harald Siem, Arild Aambø, Thor Indseth, Käthe Meyer og Elin Hoffmann Dahl for deres nyttige bidrag.*

*Mottatt 6.6.2019, første revisjon innsendt 9.8.2019, godkjent 11.8.2019.*

### ANAND BHOPAL

*anand.s.bhopal@gmail.com*  
er lege og forsker ved Enhet for migrasjonshelse, Folkehelseinstituttet.  
*Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.*

### CECILIE WIUM

er spesialist i endokrinologi og overlege ved Lipid-klinikken, Oslo universitetssykehus, og postdoktor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.  
*Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.*

### ANNA VARBERG REISÆTER

er ph.d., spesialist i nyresykdommer og leder ved Nyreseksjonen, Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo universitetssykehus.  
*Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.*

### NEERAJ BHALA

er spesialist i gastroenterologi, epidemiolog og assisterende medisinsk direktør ved Birmingham universitetssykehus, Storbritannia.  
*Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.*

### BERNADETTE KUMAR

er leder for Enhet for migrasjonshelse, Folkehelseinstituttet.  
*Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.*

## LITTERATUR

- 1 Morgan M, Kenten C, Deedat S et al. Increasing the acceptability and rates of organ donation among minority ethnic groups: a programme of observational and evaluative research on Donation, Transplantation and Ethnicity (DonaTE). Southampton: NIHR Journals Library, 2016.
- 2 Organ Donation and Transplantation data for Black, Asian and Minority Ethnic communities: Report for 2017/2018. London: NHS Blood and Transplant, 2018. Lest 11.8.2019.
- 3 Norges 23./24. rapport til FNs rasediskrimineringskomité. Oslo: Forbruker-, tros- og livssynsavdelingen, 2017. Lest 11.8.2019.
- 4 Bruzzone P. Religious aspects of organ transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40: 1064-7.
- 5 LOV-2015-05-07-25. Lov om donasjon og transplantasjon av organ, celler og vev (transplantasjonslova). Lest 6.8.2019.
- 6 Bakkan PA. Organdonasjon og transplantasjon Aktivitetstall 1.januar-31.desember 2018. Oslo: Oslo Universitetssykehus, 2019. Lest 6.8.2019.
- 7 Taking Organ Donation to 2020: Strategy UK. London: NHS Blood and Transplant, 2013. Lest 6.8.2019.
- 8 Hambro Alnaes A. Narratives: an essential tool for evaluating living kidney donations. *Med Health Care Philos* 2012; 15: 181-94.
- 9 Sharif A. We need more organ donation from ethnic minorities. *BMJ* 2013; 347: 22.
- 10 Follesø G, Bergrem H, Breivik K et al. Tiltak for å øke antall organdonasjoner - rapport fra en arbeidsgruppe nedsatt av Helse- og omsorgsdepartementet. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet, 2008. Lest 11.8.2019.

## ANNONSE



Velkommen til Nordisk psykisk helsekonferanse  
STAVANGER 4.-8. NOVEMBER 2019

**Stressologi** (s) 1. Midlertidig vitenskap 2. a. Inntrykk  
b. avtrykk c. uttrykk. 3. Utforsker hvordan kropp  
og sjel henger sammen. 4. 6. - 8. nov. 2019. *Se også*  
[www.schizofrenidagene.no](http://www.schizofrenidagene.no)

Påmelding: [www.schizofrenidagene.no](http://www.schizofrenidagene.no)

Godkjenninger fra Den norske legeforening og andre på [www.schizofrenidagene.no](http://www.schizofrenidagene.no)

KAY REDFIELD JAMISON  
UNNUR VALDIMARSDOTTIR  
ED BULLMORE  
MARTIN TEICHER  
ALLAN ABBASS  
MARTIN BOHUS  
LINN GETZ  
VEGARD BRUUN BRATHOLM WYLLER  
TROND DISETH  
GEIR SVERRE BRAUT  
ROALD OMDAL  
HELENE HELGELAND  
JON STONE  
TOR LEVIN HOFGAARD  
KIM MUESER  
INGVARD WILHELMSSEN  
FINN SKÅRDERUD  
THOMAS SELTZER  
SUSANNE KALUZA  
AGNES RAVATN  
SOLVEIG KLOPPEN

# Nasjonalt ryggmargsskaderegister som kvalitetsverktøy

*Et ryggmargsskaderegister har vist seg å være et nyttig verktøy for å heve kvaliteten av behandlingen for pasienter med ryggmargsskade.*

Det er ikke mange ryggmargsskader i Norge, omtrent 120 nye pasienter per år. Disse har imidlertid mange helseutfordringer både i akutfasen og senere i livet (1). Ryggmargsskader kan oppstå ved alle nivå i ryggstølen, og nivået skaden er på, avgjør hvilke kroppsfunksjoner som blir påvirket. De aller fleste ryggmargsskader fører til lammelser og følelsestap distalt for skadestedet, med nedsett blære-, tarm- og seksualfunksjon.

Det er tre spesialavdelinger for rehabilitering og oppfølging av pasienter med ryggmargsskade i Norge. Avdelingene er lokalisert ved Sunnaas sykehus, Haukeland universitetssjukehus og St. Olavs hospital.

Norsk ryggmargsskaderegister (NorSCIR) har vært i drift siden 2011, og ble godkjent som nasjonalt medisinsk kvalitetsregister av Helse- og omsorgsdepartementet høsten 2012. Gjennom innsamling av nasjonale data får man et viktig grunnlag for å utvikle forebyggende tiltak og gode pasientforløp.

I Norsk ryggmargsskaderegister registreres data om forekomst, medisinsk behandling, rehabilitering og oppfølging av personer med ryggmargsskade. Pasientrapporterte data om livskvalitet og tilfredshet med funksjon i daglige aktiviteter er også inkludert.

Data fra registeret for perioden 2012–16 viser at nesten halvparten (47%) av de traumatiske skadene er forårsaket av fall, og at høyest forekomst er i aldersgruppen 60–74 år (2). Det er en tendens til at traumatiske ryggmargsskader oftere inntreffer i løpet av år- og sommermånedene (2). 41% av skadene og ulykkene skjer i helgene (2). Dette kan være viktig informasjon ved planlegging av sykehusdrift. Pasienter med ikke-traumatisk ryggmargsskade er signifikant eldre, har mindre nevrologiske utfall og kortere sykehusopphold sammenlignet med pasienter med traumatisk ryggmargsskade (3).

Under rehabiliteringsoppholdet skal det utføres en undersøkelse og klassifikasjon av ryggmargsskaden etter de etablerte internasjonale ISNCSCI-retningslinjene (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury) (4–6).

Registeret har gjort det lettere å ha aktiv informasjonsutveksling i fagmiljøet. Registerets resultater har blitt brukt til å drøfte dagens rutiner. I 2014 avdekket registeret at nevrologisk klassifikasjon i mange tilfeller ikke var utført (1). Fagmiljøet valgte derfor

nevrologisk klassifikasjon som aktuelt kvalitetsforbedringsprosjekt.

Formålet med kvalitetsforbedringsprosjektet var å etablere gode rutiner for gjennomføring av nevrologisk klassifikasjon av en ryggmargsskade. I prosjektet ble det etablert et tverrfaglig nettverk som inkluderte alle tre sykehus involvert i behandling av ryggmargsskade. Læringsnettverket har utarbeidet en felles prosedyre for nevrologisk klassifikasjon av skader. Prosedyren har til hensikt å sikre en prosess som gir god kvalitet på undersøkelsen, inkludert dokumentasjon. Denne inneholder også en opplæringspakke for nyansatt helsepersonell (7). For å bidra til vedvarende forbedring i prosjektet har registeret utarbeidet en rapport som månedlig sendes ut til sykehusene. Rapporten skal gi en oppdatert status på andelen utførte undersøkelser ved både innkomst og utreise til enhver tid. Resultater i registeret viser en tydelig økning i antall gjennomførte undersøkelser fra 2014 til 2017. I 2014 var det 74% som ble undersøkt ved utreise, mens det i 2017 var 87% (1).

Prosjektet er et godt eksempel på hvordan et nasjonalt medisinsk register kan brukes som et kvalitetsverktøy som kommer både pasientbehandlingen og fagmiljøet til gode (8).

*Mottatt 21.6.2019, første revisjon innsendt 13.8.2019, godkjent 15.8.2019.*

## ANN LOUISE PETERSEN

*ann.louise.pettersen@stolav.no*

er spesialsykepleier med videreutdanning i habilitering og rehabilitering. Hun er registerkoordinator i Norsk ryggmargsskaderegister og Nordisk ryggmargsskaderegister, Seksjon for medisinske kvalitetsregistre, St. Olavs hospital.

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

## ANNETTE HALVORSEN

er spesialist i fysikalsk medisin og rehabilitering, overlege ved Avdeling for ryggmargsskader, Klinikken for fysikalsk medisin og rehabilitering, St. Olavs hospital, og stipendiat ved Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie, NTNU. Hun er faglig leder for Nordisk ryggmargsskaderegister og Norsk ryggmargsskaderegister, Seksjon for medisinske kvalitetsregistre, St. Olavs hospital.

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

## SIV ANITA HORN

er sykepleier med videreutdanning i kvalitetsledelse. Hun er kvalitetsrådgiver ved Enhet for kvalitet og pasientsikkerhet, Sunnaas sykehus. *Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.*

## TIINA REKAND

er spesialist i nevrologi, forsker og overlege ved Spinalenheten, Nevrologisk avdeling, Haukeland sjukehus, og professor i nevrologisk rehabilitering ved Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Göteborgs universitet. *Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.*

## LITTERATUR

- Halvorsen A, Pettersen AL. Norwegian SCI registry. Lest 21.6.2019.
- Halvorsen A, Pettersen AL, Nilsen SM et al. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Norway in 2012-2016: a registry-based cross-sectional study. *Spinal Cord* 2019; 57: 331–8.
- Halvorsen A, Pettersen AL, Nilsen SM et al. Non-traumatic spinal cord injury in Norway 2012-2016: analysis from a national registry and comparison with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2019; 57: 324–30.
- Marino RJ, Barros T, Biering-Sorensen F, Burns SP, Donovan WH, Graves DE, et al. International Standards For Neurological Classification Of Spinal Cord Injury. *The journal of spinal cord medicine*. 2003; 26(sup1): S50-s6.
- Waring WP, Biering-Sorensen F, Burns S et al. 2009 review and revisions of the international standards for the neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2010; 33: 346–52.
- Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J Spinal Cord Med* 2011; 34: 535–46.
- Halvorsen A, Pettersen AL. Felles prosedyre for nevrologisk klassifikasjon av en ryggmargsskade for Sunnaas sykehus, Haukeland sykehus og St. Olavs Hospital. Norsk ryggmargsskaderegister 2017. Lest 21.6.2019.
- Halvorsen A, Pettersen AL. Kvalitetsforbedringsprosjekt med bruk av data fra nasjonalt medisinsk kvalitetsregister NorSCIR – Nevrologisk klassifikasjon av en ryggmargsskade 2017. Lest 21.6.2019.



Because acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP) is a medical emergency, diagnosing and starting treatment early may help guard against the high risk of early, preventable deaths in aTTP.<sup>1</sup>

1. Marie Scully, Beverley J. Hunt, Sylvia Benjamin et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology*, 2012, 158, 323–335.

SANOFI GENZYME 

sanofi-aventis Norge AS • Prof. Kohtsvei 5-17 • 1366 Lysaker • Tlf: 67 10 71 00 • [www.sanofi.no](http://www.sanofi.no)  
GZNO.CAPL.19.04.0089 • Date of approval: April 2019

# Karriereveiledning kan forhindre og redusere sykefravær

*Det nasjonale karriereveiledningstilbudet er antakelig lite kjent for pasienter og helsevesen. Det er dårlig nytt for folkehelsen.*

Sykmeldte kan i varierende grad anses å være i en overgang, hvor det for mange kan være vanskelig å komme tilbake til egen jobb eller ut i annen jobb. Det er derfor viktig for både samfunn og individ at overgangen blir så kort som mulig (1).

Den økende omstillingstakten i arbeidslivet og endringer av kravene til den enkelte arbeidstaker understreker behovet for, og fordelene med, tidlig karriereveiledning for å redusere og forhindre sykefravær (2). Dette underbygges også av arbeidsforholdenes kjente potensielle betydninger for sykefravær, både gjennom skadelig påvirkning av helsen og gjennom kravene som stilles i arbeidet (3). Her tillegges både psykologiske og sosiale mekanismer samt individfaktorer som alder, kjønn og personlighet, betydning. Mindre tid og ressurser til å prioritere arbeidsplassutfordringer krever mer samarbeid mellom sektorene. Dette samarbeidet vil kunne føre til mer målrettede tiltak for den enkelte pasient, med positiv innvirkning på sykefravær og uføretrygd (4).

## Finnes i alle fylker

Samtidig som enkeltmennesker utsettes for stadig mer omstillingspress, plasseres ansva-

ret for egen karriereutvikling nå i større grad hos individet. Karriereveiledning må derfor stimulere og støtte den enkelte til selv å bli ekspert på å utvikle karrierekompetanse og navigere i et omskiftelig arbeidsmarked (5). Det er viktig at legestanden kjenner til karriereveiledning som tiltak og hvordan slik veiledning kan være et positivt supplement til medisinsk behandling eller forebygge arbeidsrelatert sykefravær. De offentlige karrieresentrene i Norge er godt rustet til å gi slik veiledning. Offentlige karrieresentre finnes i alle fylker og eies av fylkeskommunene, i mange tilfeller i partnerskap med NAV. Kompetanse Norge,

## «Det er viktig at legestanden kjenner til karriereveiledning som tiltak»

et direktorat under Kunnskapsdepartementet, har den overordnede koordinatorrollen i tillegg til ansvaret for den faglige kvalitets sikringen av karriereveiledningsfeltet. Karrieresentrene tilbyr gratis karriereveiledning til alle over 19 år. Målet er gode og velinformerte valg knyttet til utdanning, opplæring og arbeid med utgangspunkt i veiledning som øker kjennskapet til egne egenskaper, interesser og kompetanse (6). Vi benevner alle våre brukere med behov for karriereveiledning som «veisøkere». Veisøkerne bestiller veiledningstime selv, og en viktig forutsetning for god fremdrift er at vedkommende selv er motivert for prosessen med å skape en bedre arbeidssituasjon før det er nødvendig med syke-

melding, eller med å komme raskere tilbake i arbeid. Spesielt i de tilfellene der jobbbytte eller kompetanseheving er nødvendig for at vedkommende skal kunne stå i arbeid, kan karrieresentrene bidra forebyggende med å redusere utfordringer ved overganger, og dermed også sykefraværet.

## Ønsker å bli brukt mer

Samarbeid mellom ulike kompetansemiljøer, f.eks. fastleger, andre behandlere og karrieresentrene, kan gi bedre muligheter til å jobbe tverrfaglig med å fjerne årsakene til arbeidsrelatert sykdom. Vi ønsker derfor at behandlingsapparatet kjenner til oss, kan informere om oss og våre tjenester, og kan benytte vår kompetanse der det er relevant. Karriereveiledning som politisk vedtatt, målrettet og effektivt ikke-medisinsk forebyggende virkemiddel vil på denne måten understøtte Legeforeningens delmål om å fremme målrettede tiltak for folkehelsen (7).

Det er laget en oversikt over landets karrieresentre hvor man kan finne mer informasjon om tjenestene i ulike fylker (6).

*Mottatt 21.1.2019, første revisjon innsendt 12.8.2019, godkjent 15.8.2019.*

## HENNING STRANDVIK

*henning.strandvik@karrierehedmark.no*  
er karriereveileder ved Karrieresenter Hedmark.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

## LITTERATUR

- 1 Norges offentlige utredninger. Norge i omstilling – Karriereveiledning for individ og samfunn. NOU 2016: 7 Lest 20.6.2019.
- 2 NAV. NAVs omverdensanalyse 2019. Lest 20.6.2019.
- 3 Mehlum IS. Hvor mye av sykefraværet er arbeidsrelatert? Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 122–5.
- 4 Skouen JS. Ryggplager, sykefravær og uføretrygd. Tidsskr Nor Legeforen 2015; 135: 1567–8.
- 5 Schulstok T. Et lite stykke karriereveiledningshistorie. I: Veivalg. Årbok for veiledernetverket i Innlandet.
- 6 Kompetanse Norge. Oversikt over offentlige karrieresentre fordelt på yrker. Lest 20.6.2019.
- 7 Legeforeningens nettsider. Politikk og samfunn. Lest 20.6.2019.

**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](http://www.legeforeningen.no/kollegastotte)

**3 gratis timer.**  
Uten journal.  
Med taushetsplikt.



**Støttekollegaordningen**

**DEN NORSKE LEGEFORENING**



# Formalin til besvær

*Landets patologiavdelinger er i stor grad kvinne­dominerte. Er det trygt å jobbe der når man er gravid?*

Avdeling for patologi ved Stavanger universitetssjukehus tar årlig imot drøyt 35 000 vevsprøver og operasjonspreparater. Det er blitt stilt spørsmål ved om det er trygt for gravide å håndtere de formalinfikserte preparatene. Ved enkelte avdelinger for patologi andre steder i Norge fritas gravide fra dette arbeidet, noe det ikke har vært tradisjon for i Stavanger. Avdelingen hadde imidlertid ikke gjort undersøkelser eller risikovurderinger spesielt med henblikk på gravide og formalin. Videre bidro problemstillingen til refleksjon over i hvilken grad også andre ansatte enn gravide potensielt eksponeres for formalin.

## Om formalin

Formaldehyd ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) produseres ved mange naturlige prosesser og forekommer i de fleste levende organismer og i miljøet. I menneskeblod er endogen konsentrasjon omtrent 0,1 mmol/l (1). Formaldehyd er et stoff som er klassifisert som kreftfremkallende og mutagent/reproduksjonsskadelig. Formaldehydoppløsning 4 % brukes til fiksering av vevsprøver, mens det er høyere konsentrasjon ved fiksering av hjerner. Løsningen er stabilisert med 1 % metanol og blir vanligvis kalt formalin. Ved romtemperatur er formalin en fargeløs væske med stikkende lukt. Den er giftig ved innånding, hudkontakt og svelging, er etsende og kan gi allergi. Industrierbeidere eksponert for formalin har økt risiko for kreft i nese- og munnhule, og det er mulig økt risiko for leukemi hos patologer (2). I henhold til kjemikalieforskriften skal eksponering reduseres så langt det er mulig (3). For tilsvarende stoffer gjelder i utgangspunktet nullesponering for gravide (4). Dette er i praksis ikke mulig å oppnå, da formaldehyd forekommer overalt i miljøet i lave konsentrasjoner.

Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) ble kontaktet og kunne fortelle at håndtering av

formaldehyd ved graviditet vurderes ulikt. Noen, som danske arbeidsmiljømyndigheter, mener at graviditet ikke medfører strengere krav enn for andre arbeidstakere. Andre har som policy at gravide ikke skal håndtere formaldehyd (Mimmi Leite og Petter Kristensen, Statens arbeidsmiljøinstitutt, personlig meddelelse). Instituttet bemerket at nullesponering ikke er det samme som nullhåndtering, men at dette oppnås ved at arbeidet planlegges og tilrettelegges på bakgrunn av en grundig risikovurdering. De påpekte at man må ta høyde for at formaldehyd er svært flyktig, og arbeid under avtrekk vil være relevant når stoffet håndteres. Dette vil likevel ikke være tilstrekkelig når det skjer uhell/søl. Derfor er tiltak for å hindre uhell viktig i tilrettelegging av arbeidet med formaldehyd for gravide.

## «Vi utarbeidet prosedyrer for utføring av arbeid de forskjellige stedene hvor formalin forekommer»

Formaldehyd har grenseverdi 0,5 ppm (= parts per million = 1  $\text{cm}^3$  gass per 1  $\text{m}^3$  luft). Grenseverdi vil si maksimumsverdi for gjennomsnittskonsentrasjonen av et kjemisk stoff i pustesonen til en arbeidstaker i en fastsatt referanseperiode på åtte timer (5). Lukteterskelen for formaldehyd er ,05–1 ppm, dvs. at grenseverdien kan være overskredet dersom lukt av formaldehyd merkes. Formaldehyd har i tillegg en takverdi på 1 ppm. Takverdi er en øyeblikksverdi som angir maksimalkonsentrasjon av en kjemikalie i pustesonen som ikke skal overskrides (5). Statens arbeidsmiljøinstitutt påpekte at i utgangspunktet gjelder samme grense for gravide som for ikke-gravide, da stoffet ikke er kjent å være reproduksjonsskadelig. Ettersom nyere dokumentasjon tyder på at formaldehyd kan ha egenskaper som også påvirker fosteret (4), anbefaler instituttet imidlertid at risikovurderingen for gravide skal være strengere enn for andre og at eksponeringen ikke skal overstige Nasjonalt folkehelseinstituttets anbefaling for hele befolkningen, inkludert gravide (Mimmi

Leite og Petter Kristensen, Statens arbeidsmiljøinstitutt, personlig meddelelse). Denne grensen er 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (med 30 minutters midlingstid) (6), noe som tilsvarer 0,08 ppm.

## Objektiv kartlegging

I samarbeid med bedriftshelsetjenesten ble det besluttet å gjøre en risiko- og sårbarhetsanalyse (ROS). En gruppe, bestående av ledelsen, representanter for de ansatte og avdelingens verneombud, identifiserte samtlige arbeidsprosesser hvor de ansatte potensielt utsettes for formalin, som damp i romluft eller ved direkte kontakt. Prosessene ble satt inn i et ROS-skjema, hvor sannsynlighet og konsekvens ga grønt, gult eller rødt risikonivå.

Det ble gjennomført yrkeshygieneiske målinger av formalinkonsentrasjon, både punktmålinger av ½ times varighet og hel­dagsmålinger. Flere personer ble iført dosimeter, og målingene ble utført i representative situasjoner hvor også røde kategorier potensielt inngikk. Alle målingene unntatt ved oppstart av fremføringsmaskin var under Nasjonalt folkehelseinstituttets anbefaling på 0,08 ppm.

Målingene ble satt inn i ROS-skjemaet og bidro til å tydeliggjøre hvor det var mest hensiktsmessig å gjøre tiltak som kunne redusere sannsynlighet eller konsekvens, og dermed risikonivå. Noen tiltak kunne lett la seg gjennomføre ved endring av rutiner, for eksempel rutiner for fylling av formalin på prøveglass for uttak av vevsprøver i forbindelse med obduksjon. I arbeid ved fremføringsmaskin er det nødvendig med bruk av maske med gass-/dampfilter for å unngå eksponering ut over anbefalt grenseverdi.

Det ble utarbeidet prosedyrer for utføring av arbeid de forskjellige stedene hvor formalin forekommer, og rutiner for hvordan de ansatte skal beskytte seg selv og andre mot formalineksponering. Prosessen har bidratt til å trygge de ansatte i arbeidet med formalin.

Mottatt 2.7.2019, første revisjon innsendt 19.8.2019, godkjent 20.8.2019.

## LINDA HATLESKOG

hatlesko@hotmail.com  
er spesialist i patologi og overlege ved Stavanger universitetssjukehus.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

## LITTERATUR

- 1 Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. I: IARC. International Agency for Research on Cancer, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 88. Geneva: World Health Organization, 2006: 186. Lest 18.8.2019.
- 2 Formaldehyde. I: IARC. International Agency for Research on Cancer, IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. Volume 100F. Geneva: World Health Organization, 2006: 430. Lest 18.8.2019.
- 3 FOR-2001-04-30-443. Forskrift om vern mot eksponering for kjemikalier på arbeidsplassen (kjemikalieforskriften). Lest 18.8.2019.
- 4 Kristensen P. Gravid i arbeid på laboratoriet – utgjør kjemisk arbeidsmiljø en risiko? Toksikologen 2011; 21: 12-5. Lest 18.8.2019.
- 5 FOR-2011-12-06-1358. Forskrift om tiltaksverdier og grenseverdier for fysiske og kjemiske faktorer i arbeidsmiljøet samt smitterisikogrupper for biologiske faktorer (forskrift om tiltaks- og grenseverdier). Lest 18.8.2019.
- 6 Anbefalte faglige normer for inneklima. Revisjon av kunnskapsgrunnlag og normer. Rapport 2015:1. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2015: 92. Lest 18.8.2019.



## Samarbeid med NAV

### Graviditet: Vurder enten sykmelding eller svangerskapspengene

Er du i tvil om pasienten bør ha sykmelding eller svangerskapspengene? Velg alltid bare den ene, så får pasienten pengene raskere.

- **Sykmelding:** når den gravide er syk
- **Svangerskapspengene:** når arbeidet hennes medfører en risiko for fosteret

Får pasienten sykmelding og søknad om svangerskapspengene samtidig, kan det bli forsinkelser i utbetalingen mens NAV avklarer hvilken ordning som er riktig for henne.

### Sykmelding: bare til dagen før foreldrepermisjonen

Er mor sykmeldt helt fram til hun går i foreldrepermisjon, sykmelder du til og med **dagen før permisjonen**. Foreldrepermisjonen starter senest 21 dager før termin. Det betyr at **siste mulige sykmeldingsdag er 22 dager** før termin.

Hvis sykmeldingen overlapper perioden med foreldrepenger, kan det bli feilutbetaling til mor, derfor er det viktig med riktig *til-og-med-dato* i sykmeldingen.

For mer informasjon se [www.nav.no/lege](http://www.nav.no/lege)

# Leger og sosiale medier

*Leger som bruker sosiale medier, må være bevisste på at de ikke skaper problemer for seg selv, pasientene eller legestanden generelt.*

Leger, som mange andre, er flittige brukere av sosiale medier, både åpne og lukkede fora. Leger bruker slike medier som leger, som privatpersoner og i andre roller. Rådet for legeetikk anser det som viktig at leger og medisinstudenter deltar i slike fora. Deltagelsen bidrar til å motta og spre kunnskap, men vi erfarer også at den gir noen særlige utfordringer for leger. I 2012 ga Trond Markestad råd om legers bruk av sosiale medier (1). Rådet ønsker å oppdatere rådene. Et grunnspørsmål er: Kan din aktivitet på sosiale medier ha uheldige følger for dine pasienter, ditt lege-pasient-forhold, dine kolleger eller din egen karriere (2)?

## «Det kan være en god regel å tenke at det man skriver, kan komme på trykk i avisen»

Leger må være seg sin rolle som lege bevisst og vurdere om det han eller hun legger ut av informasjon om seg selv på nettet, kan være egnet til å svekke den generelle tilliten eller påvirke et lege-pasient-forhold, skriver Markestad (1). Det er minst like viktig i dag.

### Etiske regler for leger

Følgende paragrafer i Legeforeningens etiske regler for leger (3) er særlig viktige i denne sammenheng: «Leger bør delta i offentlig debatt og bidra til helseinformasjon» (kap. I, § 11), «Legen skal bygge sin gjerning på respekt for grunnleggende menneskerettigheter, og på sannhet og rettferdighet i forhold til pasient og samfunn» (kap. I, § 1), «En lege skal bevare taushet og vise diskresjon overfor det hun/han får vite som lege» (kap. I, § 4), «Legen må ikke gjøre bruk av eller anbefale metoder som savner grunnlag i vitenskapelige under-

søkelser eller tilstrekkelig medisinsk erfaring» (kap. I, § 9), «En lege bør ut fra sine forutsetninger medvirke til at allmenheten og myndigheter får saklig informasjon om medisinske spørsmål» (kap. I, § 11) og «En lege skal vise kolleger og medarbeidere respekt og skal hjelpe, råde og veilede dem» (kap. II, § 1). Dessuten er kapittel III om markedsføring aktuelt i sin helhet.

Når leger ytrer seg, også som privatpersoner, må de ha klart for seg sin rolle som lege. Både hva man legger ut om seg selv, og uttalelser i nettdebatter kan være av en slik karakter at det kan bidra til å svekke legers tillit eller påvirke lege-pasient-forholdet.

For å opprettholde profesjonell distanse, bør leger ikke være Facebook-venn med nåværende eller tidligere pasienter. Fore-spørslers bør høflig avslås, og med en begrunnelse. Helsedirektoratet har streng fortolkning av taushetsplikten (1, 4).

Leger må gjerne delta i diskusjoner, men må uttrykke seg slik at deres innlegg ikke kan oppfattes støtende eller diskriminerende. De bør også være saklige. Det kan være en god regel å tenke at det man skriver, kan komme på trykk i avisen (5).

Det kan være fristende å komme med diagnostiske vurderinger av offentlige personer. Det bør man avstå fra (6).

De etiske reglene har strenge bestemmelser om taushetsplikt. Pasienter kan ofte gjenkjennes, selv om man har forsøkt å anonymisere dem. Den lukkede Facebook-gruppen «Allmennlegeinitiativet» oppfordrer til at innlegg med pasientkarakteristika legges ut av en kollega på en annen kant av landet for å redusere gjenkjenningsskuffen. Samtykke fra pasient fritar ikke legen fra taushetsplikten. Sykehistorier kan også angå tredjeperson. Det påligger legen et særlig ansvar når barn omtales. En lege må aldri opplyse om at det foreligger eller har foreligget et lege-pasient-forhold.

Kapittel III i Etiske regler for leger omhandler markedsføring. Rådet for legeetikk mener at reglene også er godt egnet når leger bruker sosiale medier som markedsføringskanaler. Det er en trend å benytte profesjonelle markedsførere, men disse har ikke alltid satt seg inn i våre etiske regler. Det er den medisinske ansvarlige legens ansvar at markedsføringen ikke bryter etiske regler – uavhengig av hvilken kanal som benyttes. Den medisinske ansvar-

lige legens navn skal også framgå av annonsen.

Innen estetisk medisin er sosiale medier mye brukt. I ett tilfelle tagget en plastikkirurgisk klinikk bilder av en 14-åring (7). Dette medfører at 14-åringens følgere ledes til klinikkens sider. Klinikken Instagram-oppfølgning var satt bort til en tredjepart, men det fritar ikke klinikken for ansvar for markedsføringen.

En plastikkirurgisk klinikk loddet ut behandlinger på sin Facebook-side. Man ble oppfordret til å dele sine historier, og hver måned ble en vinner trukket ut. Rådet men-

### Ramme 1

<b>Tenker du over hvordan din bruk av sosiale medier kan påvirke pasienter, kollegaer eller karrieren? Her er noen retningslinjer for bruk av sosiale medier.</b>
Undersøk om det finnes egne retningslinjer for sosiale medier der du jobber. Lær dem
Gjør deg kjent med personverninstillingene dine i de ulike kanalene
Sørg for at du alltid har kontroll på hva som skrives i ditt navn
Meld fra dersom du oppdager upassende innhold i sosiale medier
Engasjer deg gjerne i faglige diskusjoner, men på et generelt nivå – ikke pasientrettet
Ikke del bilder eller annen informasjon om pasienter, uten skriftlig samtykke
Ikke gi, bekreft eller spre pasientopplysninger og taushetsbelagt informasjon via sosiale medier
Vurder om vennerelasjoner med pasienter på sosiale medier kan påvirke lege-pasient-forholdet
Vær varsom med å svare på medisinske henvendelser i sosiale medier
Husk at journalister fritt kan sitere fra sosiale medier. All informasjon som legges ut på offentlige sider uten adgangsbegrensning, kan siteres fritt i andre informasjonskanaler
Ikke benytt organisasjonens logo når du opptrer som privatperson
Vær varsom med å kommentere arbeidsrelaterte saker som privatperson
Markedsføring av helsetjenester skal ikke bryte norsk lov eller legers etiske regler

te dette var uverdlig markedsføring, og at man ikke tok tilbørlig hensyn til pasientkonfidensialitet, og påla klinikken å stoppe denne markedsføringen (8). Bruk av Facebook kan også være en måte å omgå forbudet mot før- og etterbilder, en praksis som ikke er tillatt (9).

Samfunnspolitisk avdeling i Legeforenin-

gen har laget en veiledning for bruk av sosiale medier med punktvis oppstilte retningslinjer (ramme 1). Rådet oppfordrer medlemmene til å sette seg inn i denne og alltid tenke nøye gjennom enhver publisering.

Mottatt 26.6.2019, første revisjon innsendt 13.8.2019, godkjent 15.8.2019.

#### SVEIN AARSETH

svein.aarseth@vikenfiber.no  
er spesialist i allmennmedisin og i arbeidsmedisin, fastlege og leder av Rådet for legeetikk.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessenkonflikter.

#### LITTERATUR

- 1 Markestad TJ. Råd om legers bruk av sosiale medier. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 1125–6.
- 2 European Junior Doctors. Social media flyer. Lest 9.1.2019.
- 3 Den norske legeforening. Etske regler for leger. Lest 3.4.2019.
- 4 Storvik AG. Fastlege får Facebook-refs av Helsetilsynet. Dagens Medisin 19.1.2017. Lest 9.1.2019.
- 5 Rådet for legeetikk. Årsberetning 2018. Side 33. Lest 15.8.2019.
- 6 Hytten K. Fjerndiagnostisering. Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137: 380–1.
- 7 Otterlei SS. Plastikkirurger skrev «nice photo» til 14-åring for å markedsføre seg – nå legger de seg flate. NRK 18.6.2018. Lest 9.1.2019.
- 8 Rådet for legeetikk. Årsberetning 2017. Side 25. Lest 3.4.2019.
- 9 FOR-2013-01-17-61. Forskrift om markedsføring av kosmetiske inngrep. Lest 15.8.2019.



## Abonner på Tidsskriftets nyhetsbrev

**HOLD DEG OPPDATERT**

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

Gå inn på [tidsskriftet.no/nyhetsbrev](http://tidsskriftet.no/nyhetsbrev) og meld deg på.

 Tidsskriftet

## ▼Lixiana «Daiichi Sankyo»

c Antitrombotisk middel.

ATC-nr.: B01A F03

**T TABLETTER, filmdrasjerte 15 mg, 30 mg og 60 mg:** Hver tablett inneholder: Edoksaban 15 mg, resp. 30 mg og 60 mg, mannitol, hjelpestoffer. Fargestoff: 15 mg: Titan-dioksidd (E 171), rødt og gult jernoksid (E 172). 30 mg: Titan-dioksidd (E 171), rødt jernoksid (E 172). 60 mg: Titan-dioksidd (E 171), gult jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf) med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. **Dosering: Forebygging av slag og systemisk embolisme:** 60 mg 1 gang daglig. Behandling hos NVAf-pasienter bør fortsettes over en lang periode. **Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTE):** 60 mg 1 gang daglig etter innledende bruk av parenteral antikoagulant i minst 5 dager. Skal ikke gis samtidig med innledende parenteral antikoagulant. Behandlingsvarighet ved DVT og LE (venøs tromboemboli, VTE), og forebygging av tilbakevendende VTE bør tilpasses individuelt etter nøye vurdering av fordelene med behandlingen mot risikoen for blødning. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig kirurgi, traume, immobilisering), og lengre varighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE. Ved NVAf og VTE er anbefalt dose 30 mg edoksaban 1 gang daglig hos pasienter med én eller flere av følgende kliniske faktorer: Moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $Cl_{CR}$  15-50 ml/minutt), lav kroppsvekt  $\leq 60$  kg, samtidig bruk av følgende P-gp-hemmere: Ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol. **Bytte til/ fra andre antikoagulanter:** **Overgang fra vitamin K-antagonist (VKA) til Lixiana:** Seponer VKA og start med Lixiana når INR er  $\leq 2.5$ . **Overgang fra andre orale antikoagulanter enn VKA (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) til Lixiana:** Seponer dabigatran, rivaroksaban eller apiksaban og start med Lixiana ved tidspunkt for neste dose av oral antikoagulant. **Overgang fra parenterale antikoagulanter til Lixiana:** Skal ikke gis samtidig. S.c. antikoagulanter (dvs. LMWH, fondaparinux): Seponer subkutan antikoagulant og start med Lixiana ved tidspunkt for neste planlagte dose av subkutan antikoagulant. I.v. ufraksjonert heparin (UFH): Seponer infusjonen og start med Lixiana 4 timer senere. **Overgang fra Lixiana til VKA:** Det er potensial for utilstrekkelig antikoagulasjon under overføring fra Lixiana til VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulasjon skal sikres under enhver overføring til en annen antikoagulant. **Oralt alternativ:** Ved 60 mg dose, gi Lixiana 30 mg 1 gang daglig sammen med en egnet VKA-dose. Ved 30 mg dose (ved én eller flere av følgende kliniske faktorer: Moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $Cl_{CR}$  15-50 ml/minutt), lav kroppsvekt eller bruk sammen med visse P-gp-hemmere), gi Lixiana 15 mg 1 gang daglig sammen med egnet VKA-dose. Pasienten skal ikke ta en oppstartsdose av VKA for raskt å nå en stabil INR mellom 2 og 3. Det anbefales å ta hensyn til vedlikeholdsdosen av VKA og om pasienten tidligere har tatt en VKA, eller å bruke valid INR-styrt VKA-behandlingsalgoritme, i samsvar med lokal praksis. Når INR er  $\geq 2$  bør Lixiana seponeres. De fleste pasienter (85%) bør kunne nå en INR  $\geq 2$  innen 14 dager ved samtidig bruk av Lixiana og VKA. Etter 14 dager anbefales det at Lixiana seponeres, mens VKA fortsatt titreres for å nå INR mellom 2 og 3. De første 14 dagene med samtidig behandling anbefales det at INR måles minst 3 ganger rett før inntak av den daglige dosen av Lixiana for å minimere Lixianas påvirkning av INR. Samtidig bruk av Lixiana og VKA kan øke INR etter Lixiana-dosen med inntil 46%. **Parenteralt alternativ:** Seponer Lixiana og gi en parenteral antikoagulant og VKA ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. Ved stabil INR  $\geq 2$ , skal parenteral antikoagulant seponeres og VKA kontinueres. **Overgang fra Lixiana til andre orale antikoagulanter enn VKA:** Seponer Lixiana og start med ikke-VKA antikoagulant ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. **Overgang fra Lixiana til parenterale antikoagulanter:** Skal ikke gis samtidig. Seponer Lixiana og start med parenteral antikoagulant ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. **Glemt dose:** Dosen skal tas umiddelbart. Påfølgende dag fortsettes inntak 1 gang daglig som anbefalt. Dobbel dose skal ikke tas samme dag som erstatning for en glemt dose. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Kontraindisert ved leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Skal brukes med forsiktighet ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og anbefalt dose er 60 mg 1 gang daglig. Pasienter med ALAT/ASAT  $\geq 2 \times$  ULN eller totalbilirubin  $1.5 \times$  ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen. Leverfunksjonstest bør utføres før behandlingsstart. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ved lett nedsatt nyrefunksjon ( $Cl_{CR} > 50-80$  ml/minutt) er anbefalt dose 60 mg 1 gang daglig. Ved moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $Cl_{CR}$  15-50 ml/minutt) er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. Ikke anbefalt ved terminal nyresykdom (ESRD) ( $Cl_{CR} < 15$  ml/minutt) eller i dialyse. **Barn og ungdom < 18 år:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen data. **Eldre:** Dosejustering er ikke nødvendig. **Samtidig bruk av P-gp-hemmere:** Ved samtidig bruk med ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol, er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. Dosereduksjon er ikke nødvendig ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil. Bruk sammen med andre P-gp-hemmere, inkl. hiv-proteasehemmere, er ikke undersøkt. **Elektrokonvertering:** Når elektrokonvertering er veiledet av transøsofagal ekkokardiografi (TEE) hos antikoagulant-naive pasienter, bør behandling startes minst 2 timer før elektrokonvertering for å sikre adekvat antikoagulasjon. Elektrokonvertering bør utføres senest 12 timer etter dosering på prosedyredagen. Før elektrokonvertering må det bekreftes at Lixiana er tatt som forskrevet. Beslutninger vedrørende oppstart og varighet av behandlingen bør følge etablerte retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling av pasienter som gjennomgår elektrokonvertering. Annet: Ved kroppsvekt  $\leq 60$  kg er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. **Administrering:** Kan tas med eller uten mat. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Klinisk signifikant aktiv blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Lesjoner eller tilstander, hvis betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcusykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller rygggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, rygggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter. Ukontrollert, alvorlig hypertensjon. Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin, heparinderivat, orale antikoagulanter, unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av oral antikoagulasjonsbehandling eller når ufraksjonert heparin gis i doser nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent. Graviditet og amming. **Forsiktighetsregler: Blødningsrisiko:** Gir økt blødningsrisiko og kan medføre alvorlig, potensielt fatal blødning. Brukes med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødninger. Behandling må avbrytes ved alvorlige blødninger. Laboratorietester av hemoglobin/hematokrit i tillegg til klinisk overvåkning kan være nyttig for å oppdage skjulte blødninger. Pasienter med økt blødningsrisiko skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå eller blodtrykk må undersøkes med tan-

ke på å lokalisere blødningen. Antikoagulasjonseffekten kan ikke måles på en pålitelig måte med standard laboratorieprøver. **Eldre:** Samtidig bruk med ASA foretas med forsiktighet pga. potensielt høyere blødningsrisiko. **Nedsatt nyrefunksjon:** AUC var økt med 32%, 74% og 72% hos personer med hhv. lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Se Dosering. **Nyrefunksjon ved NVAf:** Brukes kun etter nøye vurdering av individuell tromboemboli- og blødningsrisiko hos pasienter med NVAf og høy  $Cl_{CR}$ .  $Cl_{CR}$  bør overvåkes i begynnelsen hos alle pasienter og deretter når klinisk indisert. **Nedsatt leverfunksjon:** Skal brukes med forsiktighet ved lett til moderat leverfunksjon, se Dosering. **Seponering for kirurgi eller andre intervensjoner:** Seponering for å redusere blødningsrisikoen ved kirurgiske eller andre prosedyrer, skal skje så snart som mulig og minst 24 timer før prosedyre. Ved vurdering av prosedyreutsettelse skal økt blødningsrisiko veies mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Behandling bør gjenopptas så snart som mulig etter kirurgisk inngrep eller andre prosedyrer, dersom tilstrekkelig hemostase er etablert, da det tar 1-2 timer for antikoagulasjonseffekten inntre. Parenteral antikoagulant bør vurderes hvis orale legemidler ikke kan tas under eller etter kirurgisk intervensjon, og deretter bytte til edoksaban 1 gang daglig oralt. **Andre legemidler som påvirker hemostasen:** Samtidig bruk av ASA, P2Y12-hemmere av blodplateaggregasjon, andre antitrombotiske midler, fibrinolytisk terapi, SSRI eller SNRI, og kronisk bruk av NSAID kan øke blødningsrisikoen, se Interaksjoner. **Kunstige hjerteklaffer og moderat til alvorlig mitralstenose:** Ingen data, bruk er ikke anbefalt. **Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolysis eller lungeembolektomi:** Ingen data, bruk er ikke anbefalt. **Pasienter med aktiv kreft:** Effekt og sikkerhet ved behandling og/eller forebygging av VTE hos pasienter med aktiv kreft er ikke fastslått. **Laboratorieparametre for koagulasjon:** Antikoagulasjonseffekten kan anslås med en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-test som kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser ved spesielle tilfeller, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi. **Kjøring av bil og bruk av maskiner:** Ingen/ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se B01A F03. **P-gp-hemmer:** Samtidig bruk med P-gp-hemmer kan gi økt plasmakonsentrasjon av edoksaban, se Dosering. **P-gp-induktorer:** Samtidig bruk av P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt (prickperikum)) kan gi redusert plasmakonsentrasjon av edoksaban. Brukes med forsiktighet sammen med P-gp-induktorer. **P-gp-substrater:** Ingen dosejustering nødvendig ved samtidig bruk med digoksin. **Antikoagulanter, blodplateaggregasjonshemmere, NSAID, SSRI og SNRI:** Samtidig bruk med andre antikoagulanter er kontraindisert. Samtidig bruk med ASA (100 mg eller 325 mg) øker blødnings-tiden. Samtidig bruk med høydose ASA (325 mg) øker  $C_{max}$  og AUC ved steady state med hhv. 35% og 32% for edoksaban. Samtidig kronisk bruk med høydose ASA er ikke anbefalt. Samtidig bruk med ASA-doser  $> 100$  mg bør kun foretas under medisins tilsyn. Kan gis samtidig med lavdose ASA ( $\leq 100$  mg/døgn). Hemmere av blodplateaggregasjon: Samtidig bruk av tienopyridiner gir økt risiko for blødning. Svært begrenset erfaring med samtidig bruk med dobbel blodplateaggregasjonshemmerterapi eller fibrinolytika. NSAID: Samtidig bruk av naproxen øker blødnings-tiden. Samtidig bruk av NSAID gir økt risiko for blødning. Kronisk bruk av NSAID sammen med edoksaban er ikke anbefalt. SSRI og SNRI: Mulig økt blødningsrisiko pga. effekten av SSRI/SNRI på blodplater. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Begrensete data. Reproduksjonstoksisitet er vist hos dyr. Skal ikke brukes under graviditet. Kvinner i fertill alder skal unngå å bli gravide under behandling. **Amming:** Utskilles i melk hos dyr. Skal ikke brukes under amming. Det må vurderes om ammingen skal avbrytes etter behandling avsluttes. **Fertilitet:** Ingen humane data. **Bivirkninger: Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ):** Blod/lymf: Anemi. Gastrointestinale: Magesmerter, nedre GI-blødning, øvre GI-blødning, oral/faryngeal blødning, kvalme. Hud: Kutan bløtvevsblødning, utslett, pruritus. Kjønnsorganer/bryst: Vaginalblødning (frekvens vanlige hos kvinner  $< 50$  år). Lever/galle: Økt bilirubin i blodet, økt  $\gamma$ -GT. Luftrøier: Neseblødning. Neurologiske: Svimmelhet, hodepine. Nyre/urinveier: Makroskopisk hematuri/blødning i ureter. Undersøkelser: Unormale leverfunksjonstester. Øvrige: Blødning på punksjonssted. **Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ):** Blod/lymf: Trombocytopeni. Hjerte/kar: Annen blødning. Hud: Urticaria. Immunsystemet: Overfølsomhet. Lever/galle: Økt ALP i blodet, økte transaminaser, økt ASAT. Luftrøier: Hemoptyse. Neurologiske: Intrakraniell blødning (ICH). Øye: Konjunktival/skleral blødning. Intraokulær blødning. Øvrige: Blødning på operasjonssted. **Sjeldne ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ):** Gastrointestinale: Retroperitoneal blødning. Hjerte/kar: Perikardblødning. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, allergisk ødem. Muskel-skjelettsystemet: Intramuskulær blødning (uten kompartmentsyndrom), intraartikulær blødning. Neurologiske: Subaraknoidal blødning. Øvrige: Subdural blødning, prosedyrelatert blødning. **Overdosering/Forgiftning: Symptomer:** Overdose kan gi blødninger. **Behandling:** Ved blødningskomplikasjoner må behandling utsettes eller seponeres. Behandling tilpasses etter alvorlighetsgrad og lokalisering av blødning. Eget symptomatisk behandling kan benyttes, slik som mekanisk kompresjon, kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter eller blodplater. 4-faktorprotrombin-komplekkskonsentrat (PCC), 50 IE/kg, reverserer effekten ved livstruende blødninger som ikke kan kontrolleres av transfusjon eller hemostase. Rekombinant faktor VIIa kan overveies, men data vedrørende klinisk nytte er begrenset. Edoksaban er trolig ikke dialyserbart. **Se Giftinformasjonens anbefalinger:** B01A F03. **Egenskaper: Virkningsmekanisme:** Svært selektiv, direkte og reversibel hemmer av faktor Xa, serinproteasen i siste del av den vanlige koagulasjonskaskaden. Hemmer fri faktor Xa og protrombinaseaktivitet. Hemming av faktor Xa reduserer trombindannelse, forlenger koagulasjonstid og reduserer risikoen for trombedannelse. **Absorpsjon:**  $C_{max}$  innen 1-2 timer. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 62%. Doseproporsjonal farmakokinetikk for doser på 15-60 mg. **Proteinbinding:** Ca. 55% (in vitro). **Fordeling:** Vd er 107 liter. Ingen klinisk relevant akkumulering ved dosering 1 gang daglig. **Halveringstid:** Ca. 10-14 timer. Steady state oppnås innen 3 dager. Total clearance er ca. 22 ( $\pm 3$ ) liter/timer. **Metabolisme:** Metabolisme ved hydrolyse, konjugering eller oksidering via CYP3A4/5. Edoksaban er et substrat for P-gp, men ikke for OATP1B1, OAT1 eller OAT3 eller OCT2. Den aktive metabolitten er et substrat for OATP1B1. **Utskillelse:** Ca. 35% via nyre, resten via galle og tarm. **Pakninger og priser: 15 mg:** 10 stk. (blister) kr. 283,90. **30 mg:** 30 stk. (blister) kr. 779,30. 100 stk. (blister) kr. 2513,20. **60 mg:** 30 stk. (blister) kr. 779,30. 100 stk. (blister) kr. 2513,20. **Sist endret:** 21.09.2018

**Refusjonsberettiget bruk:** Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf) med én eller flere risikofaktorer, slik som stuvningssvikt, hypertensjon, alder f.o.m. 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall (TIA). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter. **Refusjonskoder: ICP:** K78 Atrieflimmer/flutter, K93 Lungeemboli, K94 Dyp venetrombose. **ICD:** I26 Lungeemboli, I48 Atrieflimmer og atrieflutter, I80 Flebitt og tromboflebitt, I82 Annen emboli og trombose i vener. **Vilkår:** Ingen spesifisert.

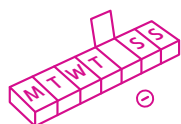


MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10.



# LIXIANA® ▼

## En NOAK med tanke på de eldre\*



1 gang daglig dosering<sup>1</sup>



Kan tas både med og uten mat<sup>1</sup>



<10% metaboliseres via CYP3A4/5<sup>1</sup>



Rask innsettende effekt (1–2 timer)<sup>1</sup>



Behøver ikke rutinemessig kontroll av antikoagulasjonsnivå<sup>1</sup>



Laktosefri<sup>1</sup>

**INDIKASJON:** Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne.

### UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON FOR LIXIANA® (edoxaban)

**KONTRAINDIKASJONER:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Klinisk signifikant aktiv blødning. Lesjoner eller tilstander, hvis betydelig risiko for alvorlig blødning. Samtidig bruk av alle andre antikoagulanter. Leversykdom assosiert med koagulopati. Ukontrollert, alvorlig hypertensjon. Graviditet og amming.

**FORSIKTIGHET:** ved økt risiko for blødning, som f.eks. ved bruk av legemidler som påvirker hemostase. Skal seponeres ved alvorlig blødning. Kreatininclearance og leverfunksjoner bør overvåkes. Ikke anbefalt ved terminal nyresykdom, dialyse eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

**INTERAKSJONER:** Dosereduksjon ved samtidig bruk med P-gp-hemmere ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol. Forsiktighet ved bruk av P-gp-indusere. Bruk av høydose ASA (325 mg) er ikke anbefalt.

**Før forskrivning av LIXIANA®, se preparatomtalen.**

#### Referanser:

1. Lixiana SPC august 2018, avsnitt 4.1, 4.2, 5.1, 5.2, 6.1.

2. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-104.

DOI: 10.1056/NEJMoa1310907. Supplement

\* NOAK: non-vitamin k-avhengige orale antikoagulantia. I Engage AF Timi studien var 8474 av de 21105 deltagerne  $\geq 75$  år.<sup>2</sup>

# Kvetiapin er ikke en sovemedisin

*Bruk av antipsykotikumet kvetiapin for behandling av søvnproblemer har fått betydelig omfang, også i Norge. Nyten er dårlig dokumentert, og selv lave doser kan gi vesentlige bivirkninger. Det er grunn til å advare mot slik forskrivning.*

**K**vetiapin er et andregenerasjons antipsykotikum med godkjent indikasjon for behandling av schizofreni og bipolar lidelse samt tilleggsbehandling ved depresjon. Anbefalt dosering ved disse indikasjonene er 300–800 mg per døgn. Søvnighet er en svært vanlig bivirkning (> 10 %) av legemidlet. De senere årene har det vært en økende forskrivning av kvetiapin i doser på 25–100 mg for behandling av insomni (1, 2). Også i Norge er dette blitt en utbredt praksis, inkludert til barn, ungdom og eldre. Dette fremgår blant annet av spørsmål stilt til de regionale legemiddelinformasjonssentrene (RELIS). En ny, norsk studie for perioden 2004–17 har vist at median forskrevet daglig dosering av kvetiapin i Norge ligger under 100 mg, og at omtrent 4 % av brukerne fikk doser og refusjon forenlig med bruk av kvetiapin på godkjent indikasjon (3).

## Kvetiapin og søvn

Tross utbredt bruk av lavdose kvetiapin ved insomni er effekt og sikkerhet på denne indikasjonen dårlig dokumentert i kliniske studier (4–6). Det er gjennomført bare én randomisert studie av effekt ved primær insomni, og denne hadde 13 pasienter (7). Resultatene var inkonklusive. En åpen, ikke-kontrollert studie over seks uker med 18 pasienter med primær insomni viste bedring for enkelte av de subjektive søvnparametrene (Pittsburgh Sleep Quality Index), men tid til innsøvn ble ikke redusert (8).

I flere av studiene med kvetiapin ved psykoser, bipolar lidelse eller depresjon er effekter på søvn også undersøkt (9, 10). Det er vanskelig å skille positive effekter av behandling på primærlidelsen og ledsagende søvnvansker, men det er i disse studiene sett at kvetiapin også kan ha negativ effekt på søvn hos pasienter med schizofreni (10).

Tre oversiktsartikler fra årene 2014–18 konkluderer alle med at bruk av kvetiapin mot insomni ikke er tilrådelig, hovedsakelig på grunn av manglende dokumentasjon (4–6). Den første av disse konkluderer med at nytte-risiko-profilen ved bruk mot insomni

er ufordelaktig selv hos pasienter med annen indikasjon for bruk av kvetiapin (4).

Det antas at sentral histamin H1-reseptor-blokade, og i mindre grad alfa-1-antiadrenerge og antimuskarinerge egenskaper er viktige for kvetiapins sederende effekt (11, 12). Det er anslått at nær 100 % av H1-reseptorene og over 50 % av serotonin 5HT<sub>2a</sub>- og dopamin D<sub>2</sub>-reseptorene blir blokkert allerede ved bruk av 50 mg kvetiapin (12). Det er med andre ord holdepunkter for at kvetiapin utøver effekt på flere reseptorsystemer også ved lave doser.

## «Vi er ikke kjent med retningslinjer som tilrår bruk av kvetiapin for behandling av insomni»

I studier av kvetiapin hos pasienter med schizofreni, hvor det brukes høyere doser, oppgis det at søvnighet som bivirkning i liten grad øker med dose, men de fleste opplever toleranseutvikling, slik at sedasjon er mindre uttalt ved bruk over flere uker (10). Det er rimelig å anta at dette også gjelder når kvetiapin brukes ved insomni. Toleranseutvikling er også kjent for sederende antihistaminer, som blant annet har vært benyttet mot søvnvansker. Bruk av mangelfullt dokumenterte legemidler med effekt på mange reseptorsystemer ved insomni er ikke nytt i Norge, og er også tidligere omtalt i Tidsskriftet (14).

## Bivirkninger ved bruk av lavdose kvetiapin

Bruk av kvetiapin medfører betydelig bivirkningsrisiko også ved lave doser. Blant annet er vektøkning og metabolske forstyrrelser, inkludert økning i triglyserider, rapportert ved lave doser kvetiapin (15–17). Sedasjon på dagtid («hangover») er hyppig rapportert (7–9, 15–17). Blant andre observerte bivirkninger av lavdose kvetiapin er urolige bein, akatisi, munntørrehet og redusert oppmerksomhet (5, 9, 18, 19).

Studier utover to uker finnes ikke, slik at langtids effekt av lavdose kvetiapinbehandling er ukjent. Doseeskalering er rapportert ved bruk av kvetiapin mot primær insomni, og mange pasienter rapporterer om problemer med å seponere kvetiapin etter lavdosert bruk (13). Det er også holdepunkter for at kvetiapin har misbrukspotensial (20).

## Kvetiapin og retningslinjer for behandling av insomni

Ved akutt insomni kan medikamentell behandling være til hjelp. Tradisjonelle hypnotika (z-hypnotika og noen benzodiazepiner) har godkjent indikasjon for kortvarig bruk (< 2–4 uker) og kan da være førstevalg. Toleranseutvikling og risiko for avhengighet begrenser bruk av disse midlene over tid, og det er heller ikke god dokumentasjon for at hypnotika har effekt ved kroniske søvnvansker. Ved kronisk insomni anbefales andre tiltak som søvnhygieneråd og kognitiv terapi med fokus på søvn (CBT-I, *cognitive behavioral therapy for insomnia*). Inntil 80 % har effekt av slik behandling (21, 22).

Vi er ikke kjent med retningslinjer som tilrår bruk av kvetiapin (eller andre antipsykotika) for behandling av insomni. Norske nasjonale anbefalinger uttrykker bekymring og er negative til den økte bruken av antipsykotika ved insomni (22). Europeiske og amerikanske retningslinjer slår fast at kvetiapin ikke anbefales ved insomni på grunn av utilstrekkelig dokumentasjon og betydelige bivirkninger (23, 24). Norsk elektronisk legehåndbok (NEL) og britiske anbefalinger (BMJ Best Practice) omtaler ikke kvetiapin ved søvnproblemer (25, 26). UpToDate, et amerikansk «point of care»-oppslagsverk for leger, omtaler bare kvetiapin ved insomni til pasienter med misbruksproblematikk, og advarer mot manglende dokumentasjon og vesentlig bivirkningsrisiko (27, 28).

Det europeiske legemiddelbyrå (EMA) gjennomførte en harmonisering av preparatomtalen for kvetiapin i Europa i 2014. Verken i Europa eller i USA er søvnproblemer blant godkjente indikasjoner (29, 30).

## Manglende dokumentasjon og godkjenning

Det er vårt inntrykk at lavdose kvetiapin brukes som et alternativ til hypnotika med vanedannende egenskaper. Dette er også tidligere omtalt i Tidsskriftet (31). Vi erfarer dessuten at lavdose kvetiapin forskrives til pasienter hvor tankekyr og grubling gjør innsøvn vanskelig, også innen barne- og



Illustrasjon: illustratorene.no / Marius Pålerud

ungdomspsykiatrien. Tanken bak forskrivningen er da tilsynelatende at man ønsker «litt antipsykotisk effekt» for å dempe dette. Det er viktig å være klar over at effektdokumentasjon for kvetiapin gjelder andre indikasjoner og høyere doser, og at det ikke foreligger dokumentasjon fra kliniske studier til å forsvare slik forskrivning. Derimot er det gode holdepunkter for at kvetiapin kan gi betydelige bivirkninger også i lave doser.

Til pasienter med psykose kan det tenkes tilfeller der det er hensiktsmessig å velge et antipsykotikum med uttalt sedativ effekt, særlig i akutt fase (4, 21). Det er likevel ikke grunnlag for å anbefale tillegg av lavdose kvetiapin for søvn til annen behandling med antipsykotika hos denne pasientgruppen, spesielt ikke over tid. Dette er pasienter som allerede har stor bivirkningsbelastning, mer sykdom og økt dødelighet. Sedasjon på

dagtid kan være uheldig (7–9), og kvetiapins nytte mot insomni er ikke vist å oppveie risikoen hos slike pasienter (4). Andre alternativer bør derfor vurderes først også hos disse pasientene.

### «Leger må være oppmerksomme på at man ved bruk av kvetiapin ved insomni forskriver utenfor godkjent indikasjon»

Kvetiapin har blitt omfattende markedsført til bruk utenfor godkjent indikasjon, deriblant insomni, og produsenten AstraZeneca er bøtelagt for dette i USA (32).

Kollegers forskrivning av kvetiapin mot søvnvansker er også en faktor som kan medføre en overvurdering av det faktiske kunnskapsgrunnlaget. Leger må være oppmerksomme på at man ved bruk av kvetiapin ved insomni forskriver utenfor godkjent indikasjon og dermed påtar seg et større ansvar for å vurdere forsvarligheten, ikke minst med hensyn til pasientens sikkerhet.

Det er etter vårt skjønn utviklet et uheldig forskrivningsmønster når antipsykotikum kvetiapin brukes i betydelig omfang for behandling av insomni uten at effekt eller sikkerhet av denne behandlingen er tilstrekkelig dokumentert. Kvetiapin er ikke en sovemedisin, og bør etter vår mening heller ikke brukes som det.

Mottatt 12.3.2019, godkjent 23.4.2019.



**KAREN ASTRID BOLDINGH DEBERNARD**

er cand.pharm., ph.d. og spesialrådgiver ved RELIS Sør-Øst, Avdeling for klinisk farmakologi og Avdeling for komplekse epilepsi, Oslo universitetssykehus.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**JOACHIM FROST**

er spesialist i klinisk farmakologi, ph.d. og overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**PÅL-DIDRIK HOFF ROLAND**

didrik@relis.no  
er cand.pharm. og legemiddelrådgiver ved RELIS Midt-Norge, Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**LITTERATUR**

- Pringsheim T, Gardner DM. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. *CMAJ Open* 2014; 2: E225–32.
- Kamphuis J, Taxis K, Schuiling-Veninga CC et al. Off-label prescriptions of low-dose quetiapine and mirtazapine for insomnia in The Netherlands. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35: 468–70.
- Gjerden P, Bramness JG, Tvette IF et al. The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: dispensed prescriptions in Norway 2004-2015. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 1173–9.
- Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71: 394–402.
- Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C et al. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med* 2016; 22: 13–7.
- Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: Pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev* 2018; 70: 197–245.
- Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S et al. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 729–34.
- Karsten J, Hagenau LA, Kamphuis J et al. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 2017; 31: 327–37.
- Trivedi MH, Bandelow B, Demyttenaere K et al. Evaluation of the effects of extended release quetiapine fumarate monotherapy on sleep disturbance in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of four randomized acute studies. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1733–44.
- Monti JM, Tortorolo P, Pandi Perumal SR. The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep Med Rev* 2017; 33: 51–7.
- Fang F, Sun H, Wang Z et al. Antipsychotic drug-induced somnolence: Incidence, mechanisms, and management. *CNS Drugs* 2016; 30: 845–67.
- Stahl SM. *Stahls essential psychopharmacology*. New York: Cambridge University Press, 2013.
- Cornelis C, Van Gastel A, Dumont G et al. A case of dose escalation of quetiapine in persistent insomnia disorder. *Acta Clin Belg* 2017; 72: 346–8.
- Slørdal L, Bramness JG. Er alimemazin et egnet søvnmiddel for barn? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 2194–6.
- 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.
- Williams SG, Alinejad NA, Williams JA et al. Statistically significant increase in weight caused by low-dose quetiapine. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 1011–5.
- 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.
- Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 718–22.
- Rittmannsberger H, Werl R. Restless legs syndrome induced by quetiapine: report of seven cases and review of the literature. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1427–31.
- Aa E, Helland A, Spigset O. Kvetiapin kan ha misbrukspotensial. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 1619–20.
- Bjorvatn B. Medikamentell behandling av insomni blant voksne. *Nor Farm Tidsskr* 2016; 124: 28–31.
- Bjorvatn B, Sivertsen B, Waage S et al. Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer. Nasjonal anbefaling for utredning og behandling av insomni. *Søvn* 2018; 10: 12–7.
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26: 675–700.
- Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An american academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 307–49.
- Bjorvatn B, Løge I, Jost PD. Søvnløshet. *Norsk elektronisk legehåndbok*. Lest 5.6.2018.
- Lee-Chiong T, Malik V. Insomnia. *BMJ Best Practice*. Lest 19.4.2018.
- Winkelmann JW. Overview of the treatment of insomnia in adults. *UpToDate* versjon 3.0, 2018. Lest 10.9.2018.
- Arnedt JT. Insomnia in patients with a substance use disorder. *UpToDate* versjon 12.0, 2018. Lest 23.8.2018.
- European Medicines Agency. Questions and answers on Seroquel, Seroquel XR and associated names (quetiapine). *EMA/301727/2014*. Lest 23.4.2019.
- U.S. Food and Drug Administration. Label information Seroquel. Lest 29.11.2018.
- Gjerden P, Bramness JG, Slørdal L. Kvetiapin brukes for mye. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0535.
- Tanne JH. AstraZeneca pays \$520m fine for off label marketing. *BMJ* 2010; 340: c2380.

# Smertebehandling ved kronisk kreftsykdom

*Stadig flere lever lenge med stabil kreftsykdom. Mange av disse pasientene vil ha moderate til sterke smerter. Dersom det anvendes feil prinsipper for smertebehandlingen, kan det føre til alvorlige bivirkninger.*

**F**remskritt i den onkologiske behandlingen endrer situasjonen for store grupper av kreftpasienter. Flere vil leve i mange år med en kreftsykdom (1). Disse pasientene skiller seg tydelig både fra pasienter med kurert kreftsykdom og fra pasienter med langtkommen sykdom med kort forventet levetid.

Tradisjonelt har det vært et klart skille mellom smertebehandling av kreftsmerte og langvarig ikke-malign smerte (2). Hovedforskjellen er at ved langvarig ikke-malign smerte skal opioider bare brukes hos få og utvalgte pasienter, og behandling skal være rettet mer mot bedring av funksjon enn mot smertelindring (3). Ved kreftsmerte anbefales derimot opioidbehandling hvis paracetamol eller lignende medikamenter ikke gir effektiv smertelindring (4). Det er godt dokumentert at mange kreftpasienter ikke får god nok smertebehandling (5), blant annet fordi man begynner med opioider for sent i sykdomsforløpet og ofte i for lave doser. Det er viktig å arbeide nasjonalt og internasjonalt for å gi pasienter med kort forventet levetid god tilgang på opioider.

I Norge har vi vært svært tilbakeholdne med opioidbehandling ved langvarig ikke-malign smerte. Denne restriktive linjen har nok vært en viktig grunn til at vi ikke har fått en tilsvarende «epidemi» med avhengighetsyndrom og dødsfall som i USA (6). Pasienter som har blitt friske etter kreftsykdom og får smerter etter avsluttet kurativ behandling, skal behandles på samme måte som pasienter med langvarig ikke-malign smerte, der man ønsker å unngå opioider og ha vekt på mestringsorientert oppfølging (7, 8).

For den økende gruppen av kreftpasienter som lever med stabil kreftsykdom med lav tumorbyrde i mange år, bør etter vårt syn bruken av opioider i stor grad være basert på de samme restriktive prinsippene som for pasienter med langvarig ikke-malign smerte.

## Hvilken smerte blir behandlet?

Jo lenger kreftpasienter skal leve med sin kreftsykdom, jo viktigere vil det være å gi riktig klassifisering av smertetilstanden

(tabell 1). Ikke all smerte hos en kreftpasient er kreftsmerte eller skal behandles som kreftsmerte. Behovet for diagnostikk og klassifisering av smerte hos kreftpasientene har ført til at det nye diagnosesystemet

**«Denne restriktive linjen har nok vært en viktig grunn til at vi ikke har fått en tilsvarende 'epidemi' med avhengighetsyndrom og dødsfall som i USA»**

ICD-11 inneholder en omfattende klassifisering av langvarig kreftrelatert smerte der man skiller mellom smerter fra tumormassene, smerte som følge av onkologisk eller kirurgisk behandling og smerte som ikke er relatert til kreftsykdommen (9). Hos kreftpasienter gjelder de samme prinsippene både for behandling av akutt smerte og

langvarig ikke-malign smerte som hos andre pasienter. Selv om kreftsmerte ofte lindres effektivt av opioider, er det viktig å huske at opioider ikke er mer effektive mot langvarig ikke-malign smerte hos kreftpasienter enn hos andre.

## Bivirkninger ved langtidsbruk av opioider

Bivirkninger som kan tolereres i en situasjon med progredierende kreftsykdom og kort forventet levetid, vil ofte være uakseptable for kreftpasienter med lang forventet levetid. I tillegg til de velkjente bivirkningene ved korttidsbruk gir langtidsbruk av opioider immunsuppresjon, vektøkning, hyperalgesi, hypogonadisme med redusert seksuell lyst og redusert fertilitet, osteoporose og lavere respons på adrenokortikotrop hormon (ACTH) (10).

I tillegg kommer risikoen for problematisk opioidbruk eller avhengighetssyndrom. Risikoen for avhengighetssyndrom, som i verste fall kan medføre død, har blitt svært tydelig gjennom «opioidepidemien» som har tatt titusenvis av liv i USA de siste årene (6). Denne skyldes først og fremst en kombinasjon av aggressiv og uansvarlig markedsføring av opioider, undervurdering av avhengighetspotensialet og en tanke om at alle pasienter med sterke smerter «for-

**Tabell 1** Ulike typer smerte hos kreftpasienten. Diagnosekoder fra ICD-11 i parentes.

Klassifisering av smerte etter ICD-11	Hovedkategori av smerte
Tumorsmerte (MG30.10)	Kreftsmerte
Smerte på grunn av kreftbehandling	
Postoperativt ved kirurgi (MG31.2)	
I forbindelse med strålebehandling (MG31.Y)	
I forbindelse med kjemoterapi (MG31.Y)	Akutt smerte
Smerte som ikke er relatert til kreftsykdommen	
Akutt smerte <sup>1</sup>	
Smerte som ikke er relatert til kreftsykdommen	
Langvarig ikke-malign smerte <sup>2</sup>	
Sekvele etter behandling	
Nevropati etter kjemoterapi (MG30.11/MG30.51)	Langvarig ikke-malign smerte
Stråleskade (MG30.11)	
Kronisk postoperativ smerte (MG30.21)	

<sup>1</sup> Kan enten være i gruppen MG31 eller mer spesifikke akutte smertetilstander som finnes i andre avsnitt, slik som akutte rygg- eller brystmerter

<sup>2</sup> Kan enten være i gruppen MG30 eller spesifikke diagnoser i andre avsnitt, slik som smerter fra artrose

## Ramme 1

Forfatterens forslag til prinsipper for bruk av opioider hos kreftpasienter med lang forventet levetid.
Fokus bør være på aktivitet og mestring, ikke på medikamenter og smerteintensitet
Jo mindre tydelig sammenhengen er mellom smerten og tumormasser, jo mer restriktiv bør man være med opioider
Langvarig smerte etter kirurgi, stråling eller kjemoterapi vil vanligvis være nevropatisk med liten forventet effekt av opioider
Ikke-opioider inkludert gabapentinoider/trisykliske antidepressiver bør utnyttes
Terskelen for moderat dose opioid i depotformulering ved tumorsmerte bør være forholdsvis lav
Terskelen for å trappe opp til høye doser opioider eller kombinere depotformuleringer med hurtigvirkende opioider bør være høy
Subkutan/intravenøs/intratekal administrasjon av opioider er ikke indisert ved stabil sykdom, lav/moderat tumormasse og mange års forventet levetid
Opioider med benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende sovemedisiner skal ikke kombineres

tjener» å forsøke de mest potente smertestillende legemidlene uavhengig av diagnose/patofysiologi (11). Det siste argumentet kan tilsynelatende være i tråd med både velgjørenhetsprinsippet og rettferdighetsprinsippet innenfor medisinsk etikk, men konsekvensen har blitt dramatiske skadevirkninger.

### Prinsipper for bruk av opioider

Bruken av opioider hos kreftpasienter med stabil sykdom, lav eller moderat tumorbyrde og stor sannsynlighet for flere års overlevelse, bør etter vår mening i stor grad være basert på de restriktive prinsippene for bruk av opioider ved langvarig ikke-malign smerte (ramme 1). Det viktigste tiltaket for å redusere og forebygge smerte, er å behandle den/de grunnleggende årsakene til smerten med tumorrettet behandling i form av stråling eller medikamenter. Hovedprinsippet for den medikamentelle smertebehandlingen bør være at man skal være tilbakeholden med opioider, og, om det allikevel anses indisert, basere opioidbruk enten på en lav døgkontinuerlig dose med en depotformulering eller en sporadisk

ved behov-bruk, samt å unngå tilleggsmedisinering med benzodiazepiner og/eller benzodiazepinlignende sovemedisiner.

Det vil være større grunn til å forsøke opioider dersom pasientens smerteplager har en lokalisasjon som passer med tumormassene enn ved mer utbredte smerter som samsvarer dårlig med tumormassene. I motsetning til ved avansert kreftsykdom med kort forventet levetid, bør man etter vår mening ikke kombinere flere formuleringer av opioider. Vi mener også at intravenøs, subkutan eller intratekal administrasjon av opioider ikke er indisert ved lang forventet levetid.

### Ikke-medikamentell tilnærming

Mens fokuset ved kort forventet levetid rettes mot smerteintensitet og medikamenter, må det ved lang levetid fokuseres på funksjon og mestring. Dette er en grunnleggende forskjell som innebærer en helt annen tilnærming. Mens vi hos pasienten med langtkommen sykdom snakker mye om smerteintensitet og oppfordrer til bruk av hurtigvirkende opioider ved behov, bør fokus hos pasienten med lang forventet levetid være hvordan vedkommende skal greie å opprettholde nødvendige daglige gjøremål og lystbetonte aktiviteter til tross for smerte. Det innebærer at smertetopper mestres med ikke-medikamentelle strategier, blant annet basert på at pasienten minner seg selv om at smertetopper er velkjente, vil gå over, ikke er uttrykk for noe farlig og at aktivitet kan opprettholdes selv om smerten svinger.

### Dynamisk tilnærming

Noen av pasientene som lever lenge med kreft, vil ha store tumormasser og sterke smerter ved diagnosetidspunktet, og noen kan ha sterke akutte smerter i forbindelse med den tumorrettede behandlingen tidlig i forløpet. Ved diagnosetidspunktet vet man heller ikke hvilke pasienter som kommer til å respondere på den tumorrettede behandlingen og leve lenge med lav eller moderat tumorbyrde, og hvem som ikke responderer på behandling. Hos en del pasienter vil det i en periode tidlig i sykdomsforløpet være indisert med en liberal bruk av opioider, på samme måte som ved langtkommen kreftsykdom eller akutt smerte. Når pasientene responderer på den tumorrettede behandlingen og både tumormasser og smerter avtar, er vår sterke anbefaling at opioidbru-

ken endres fra den liberale til den restriktive linjen som er beskrevet ovenfor. Det overordnede målet bør være å avslutte bruk av opioider.

### Tidlig palliasjon i onkologien

Det er klart dokumentert i kliniske studier at det er nyttig for kreftpasienter at den palliativmedisinske helhetlige tilnærmingen med fokus på symptomer og livskvalitet anvendes allerede tidlig i sykdomsforløpet (12). I utredningen *På liv og død* anbefales det derfor at man integrerer det pasient-sentrerte palliative fokuset inn i helsetjenesten (13). Kreftpasienter som lever lenge vil ha nytte av denne pasientsentrerte tilnærmingen. Imidlertid er det avgjørende å ikke forveksle den palliativmedisinske helhetlige tilnærmingen tidlig i sykdomsforløpet med strategiene og teknikkene for smertebehandling som brukes ved langtkommen sykdom og ved livets slutt.

«Bivirkninger som kan tolereres i en situasjon med progredierende kreftsykdom og kort forventet levetid, vil ofte være uakseptable for kreftpasienter med lang forventet levetid»

### Kompetanse og ansvars plassering

For å hjelpe pasientgruppen som omtales her, vil det være nødvendig med kunnskap både om kreftsykdommen, om den helhetlige palliative tilnæringsmåten samt medikamentell og ikke-medikamentell mestringsorientert smertebehandling. Kreftavdelinger, smertepoliklinikker eller palliativ team/senter har per i dag kun unntaksvis all denne kompetansen. Det er behov for at hvert helseforetak bygger kompetanse og kapasitet for å behandle smerter hos denne pasientgruppen, som øker i størrelse. Lokale forhold bør avgjøre hvordan smertebehandlingen best kan organiseres. For å få det til må ansvar plasseres og ressurser tilføres. Hvis ikke risikerer vi at pasienter faller mellom flere stoler og ikke får riktig behandling. Feilbehandling med liberal bruk av opioider til denne pasientgruppen kan få alvorlige følger.

Mottatt 17.5.2019, første revisjon innsendt 3.6.2019, godkjent 11.6.2019.

**OLAV MAGNUS S. FREDHEIM**

*olav.m.fredheim@ntnu.no*

er overlege ved Palliativt senter, Akershus universitetssykehus og professor i anesthesiologi og smertemedisin ved NTNU.

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

**STEIN KAASA**

er avdelingsleder ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus, professor i onkologi/palliativ medisin ved Universitetet i Oslo og leder for European Palliative Care Research Centre.

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

**PETTER C. BORCHGREVINK**

er avdelingsleder ved Avdeling for smerte og sammensatte symptomlidelser, St. Olavs hospital, professor i anesthesiologi og smertemedisin ved NTNU og leder for Nasjonal kompetansetjeneste for sammensatte symptomlidelser.

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

**LITTERATUR**

- 1 Cancer in Norway. 2017. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Kreftregisteret, 2018. Lest 11.6.2019.
- 2 Ashburn MA, Staats PS. Management of chronic pain. *Lancet* 1999; 353: 1865–9.
- 3 Ballantyne JC, Kalso E, Stannard C. WHO analgesic ladder: a good concept gone astray. *BMJ* 2016; 352: i20.
- 4 Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58–68.
- 5 Thronæs M, Raj SX, Brunelli C et al. Is it possible to detect an improvement in cancer pain management? A comparison of two Norwegian cross-sectional studies conducted 5 years apart. *Support Care Cancer* 2016; 24: 2565–74.
- 6 Ballantyne JC. Opioids for the treatment of chronic pain: Mistakes made, lessons learned, and future directions. *Anesth Analg* 2017; 125: 1769–78.
- 7 Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C et al. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3325–45.
- 8 Glare PA, Davies PS, Finlay E et al. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1739–47.
- 9 Bennett MI, Kaasa S, Barke A et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain* 2019; 160: 38–44.
- 10 Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE et al. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev* 2010; 31: 98–132.
- 11 Van Zee A. The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph, public health tragedy. *Am J Public Health* 2009; 99: 221–7.
- 12 Kaasa S, Loge JH, Aapro M et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol* 2018; 19: e588–653.
- 13 Norges offentlige utredninger. På liv og død – palliasjon til alvorlig syke og døende. NOU 2017:16. Lest 17.3.2019.

# Bør flere tilbys behandling med cannabinoider?

*I dag får et lite, men økende antall norske pasienter forskrevet cannabinoider til medisinsk bruk. Til tross for stor oppmerksomhet rundt potensialet som legemidler er det begrenset vitenskapelig kunnskapsgrunnlag om cannabinoidenes positive effekter, bivirkninger, langtidsvirkninger og interaksjonspotensial.*

Både nasjonalt og internasjonalt har interessen for medisinsk anvendelse av cannabisplanten og dens aktive virkestoffer – cannabinoide – vokst de siste årene. Siden Tidsskriftet sist omtalte bruken av «cannabis som medisin» i 2015 (1), har det blitt publisert flere kliniske studier og større oversiktsartikler om cannabinoidenes nytteverdi som legemidler. Nylig ble det også lansert et cannabinoidbasert legemiddel ment til bruk hos barn i USA (2).

At cannabinoider kan ha potensial som tilleggshandling ved enkelte sykdommer, synes å være etablert i det nåværende kunnskapsgrunnlaget. Dette gjelder særlig for alvorlig syke pasienter som ikke responderer på, eller har utilstrekkelig effekt av, konvensjonell terapi. Imidlertid har studiene svakheter som liten effektstørrelse for de fleste av de studerte tilstandene og redusert generaliserbarhet grunnet stor diversitet i anvendt produkt og små studiepopulasjoner. For mange av sykdommene er det kun målt subjektivt opplevd bedring, hvilket gjør resultatene mindre pålitelige. Det foreligger videre et stort behov for interaksjonsstudier og studier med lang oppfølgingstid for å bedre kartlegge sikkerhet. Det er viktig at forskrivende leger er bevisste på disse begrensningene, slik at de kan gi aktuelle pasienter et realistisk bilde av forventet behandling utfall.

## Cannabis som medisin

Cannabisplanten (*Cannabis sativa* var. *indica*) er beskrevet i tekster datert tilbake til 2700 f.Kr., og har historisk blitt brukt som både smertestillende, søvnfremmende og angst- og depresjonslindrende middel. I dag vet vi at planten inneholder mer enn 80 ulike cannabinoider, hvorav det psykoaktive delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og det ikke-psykoaktive cannabidiol (CBD) er de best

kjente (3). Med oppdagelsen av endocannabinoidene og det endocannabinoidsystemet i starten av 1990-årene, økte også den vitenskapelige interessen for mulig medisinsk anvendelse av cannabis. Ulike sammensetninger av cannabinoider har blitt studert som behandlingsalternativer for et bredt spekter av sykdommer.

Medisinsk anvendelse av cannabisplanten ble først tillatt i deler av USA i midten av 1990-årene, og har siden blitt lovlig i store deler av Amerika og Europa, inkludert Norge. Hvor strengt regulert bruken er, varierer imidlertid i stor grad (4).

På verdensbasis finnes det flere cannabinoidholdige legemidler. Foreløpig er kun cannabisekstraktet nabiximoler, med spastisitet ved multippel sklerose som eneste indikasjon, markedsført i Norge. Alle leger med forskrivningsrett for reseptgruppe A kan forskrive nabiximoler samt søke om rekvireringsrett og godkjenning fritak for andre cannabinoidbaserte legemidler. Cannabisprodukter som ikke er godkjente som legemidler, og dermed regnes som narkotika, tillates brukt i særskilte tilfeller (5). Kun spesialister i sykehus kan søke om godkjenning fritak for slike produkter dersom de inneholder mer enn 1 % delta-9-tetrahydrocannabinol. Myndighetene har ikke laget noen utfyllende liste over hvilke pasienter som kan være aktuelle for slik behandling. Det er den forskrivende legen som må begrunne hvorfor behandlingen er nødvendig, og hvorfor annen behandling ikke kan benyttes. Et utvalg cannabinoidholdige legemidler er gjengitt i tabell 1 (4).

Tall fra Statens legemiddelverk viser at et lite, men økende antall pasienter innvilges godkjenning fritak for produkter med høyt innhold av delta-9-tetrahydrocannabinol (rådgiver i Statens legemiddelverk, person-

lig meddelelse, 16.1.2019). I perioden 2016–18 fikk totalt 35 pasienter et slikt godkjenning fritak. I all hovedsak søkte de om å få bruke tørket cannabisplante fra det nederlandske firmaet Bedrocan. Etter vår erfaring er det heller ikke helt uvanlig at nordmenn får forskrevet cannabisprodukter av leger i Nederland. Har man folkeregistrert adresse i Norge, kan man ved hjemreise ha med seg narkotiske legemidler for inntil én ukes forbruk etter angitt dosering når legemidlet er anskaffet i utlandet (6).

«Det foreligger et stort behov for interaksjonsstudier og studier med lang oppfølgings-tid for å bedre kartlegge sikkerhet»

## Kroniske smertetilstander

Langvarig smerte rammer om lag 30 % av den voksne befolkningen i Norge, og er en viktig årsak til langtidssykefravær og uførhet (7). Flere studier har vist at cannabinoider sannsynligvis er bedre enn placebo mot kroniske, ikke-maligne smertetilstander. Effektstørrelsen er imidlertid liten. En Cochranepoppsummering av studier på cannabinoider (alle med innhold av delta-9-tetrahydrocannabinol) som smertelindring ved kronisk nevropatisk smerte, antyder at antallet som må behandles (*number needed to treat*, NNT) for at én pasient skal oppnå 50 % smertereduksjon er om lag 20 (8). I en annen oversiktsartikkel fra 2018, med et større utvalg av kroniske smertetilstander, fant man at 24 måtte behandles for å oppnå 30 % smertereduksjon hos én pasient, hvilket er betydelig høyere enn for konvensjonelle analgetika (9). Begge oppsummeringene konkluderer med at evidensen for positive effekter av cannabinoider i behandlingen av kroniske smertetilstander er beskjeden, og at den trolig blir overskygget av risikoen for bivirkninger.

## Onkologiske problemstillinger

Kreftbehandling innebærer ofte intensiv og aggressiv kjemoterapi, som kan forårsake

kraftig kvalme og oppkast. I en Cochrane-oppsumming som inkluderte 23 randomiserte, kontrollerte studier fra perioden 1975–91 fant man at cannabinoider, hovedsakelig dronabinol og nabilon, var mer effektive enn placebo, og trolig like effektive som antiemetikumet proklorperazin mot kjemoterapiindusert kvalme (10). Vi er ikke kjent med at det er gjort noen større studier som sammenlikner cannabinoider med nyere antiemetika. Det er derfor fortsatt usikkert hvilken plass de vil kunne ha i moderne kjemoterapiregimer.

I en oversiktsartikkel fra 2018 som analyserte ni studier med til sammen 1 561 deltagere, fant man ingen signifikant forskjell mellom cannabinoider (alle inneholdende delta-9-tetrahydrocannabinol) og placebo når det kom til kaloriinntak, appetitt, kvalme, svimmelhet, søvnkvalitet, mental helse eller smerteopplevelse hos palliative kreftpasienter (11). Cannabinoider så heller ikke ut til å bedre deltakernes opplevelse av livskvalitet i større grad enn placebo.

### Søvnforstyrrelser

Det foreligger få studier der man har undersøkt effekten av cannabinoider på søvnforstyrrelser direkte. I studier med evaluering av søvn som delmål kan det se ut til at bruk av cannabinoider med delta-9-tetrahydrocannabinol er assosiert med bedret søvnkvalitet (12). En bekymring er imidlertid at langvarig bruk kan medføre toleranseutvikling for de søvnfremmende egenskapene (13).

### Epilepsi hos barn

Delta-9-tetrahydrocannabinols psykoaktive egenskaper begrenser til en viss grad bruken, særlig hos barn. Cannabidiol har imidlertid vist lovende resultater i behandlingen av medikamentresistent epilepsi hos barn (14). I USA ble cannabidiol nylig godkjent som tilleggsbehandling ved Lennox-Gastaut-syndrom og Dravets syndrom på bakgrunn av fire randomiserte, kontrollerte studier som viste redusert anfallshyppighet (2). Cannabidiol ble i en nylig publisert oversiktsartikkel funnet å være mer effektiv enn placebo når det kom til anfallsreduksjon og økt livskvalitet ved intraktabel epilepsi. Antallet som må behandles for 50 % anfalls-

**Tabell 1** Et utvalg cannabinoideholdige legemidler

Virkestoff (produktnavn)	Beskrivelse
Dronabinol (Marinol, Syndros)	Syntetisk framstilt delta-9-tetrahydrocannabinol.
Nabilon (Cesamet, Canemes)	Syntetisk cannabinoid med tilsvarende virkning som delta-9-tetrahydrocannabinol.
Nabiksimoler (Sativex)	Plantebasert. Inneholder omtrent tilsvarende mengder delta-9-tetrahydrocannabinol og cannabidiol.
Cannabidiol (Epidiolex)	Plantebasert. Rent cannabidiolprodukt, uten innhold av delta-9-tetrahydrocannabinol.

reduksjon hos én pasient, var i denne studien anslått til åtte (15).

### Bivirkninger

I en oversiktsartikkel med 79 gjennomgåtte studier og totalt 6 462 deltagere, konkluderte forfatterne med at bivirkninger forekom hyppigere i behandlingsgruppene enn placebogruppene, og at pasienter som tok cannabinoider (alle med innhold av delta-9-tetrahydrocannabinol), hadde høyere risiko for frafall fra behandling (12). Cannabinoide syntes likevel å være relativt godt tolererte, da majoriteten av de rapporterte bivirkningene kan klassifiseres som milde. Hyppigst var svimmelhet, munntørrhet, kvalme, utmattelse, søvnighet, oppstemthet og depresjon.

## «Det er foreløpig lite som tilsier at vi burde være på vei mot en bred anvendelse av cannabinoider i medisinen»

I de fleste studiene som har undersøkt bivirkninger, har oppfølgingstiden vært kort. Skadepotensialet ved langtidsbruk er derfor i liten grad kartlagt. I en oppfølgingsstudie av 146 brukere av nabiksimoler, hvor man fulgte pasientene i inntil tre år etter den opprinnelige studien (som varte i seks uker), fant man at 94,5 % opplevde bivirkninger (16). De fleste av disse var milde til moderate, men 18,5 % av pasientene rapporterte også alvorlige hendelser, inkludert ett tilfelle med vrangforestillinger og paranoia. Totalt trakk 16 % av pasientene seg fra studien på

grunn av bivirkninger, og kun fire av de opprinnelige 146 pasientene fortsatte å bruke legemiddelet i tre år. Man fant ikke holdepunkter for toleranseutvikling eller abstinenssymptomer ved behandlingsavslutning. Det kan bemerkes at pasienter med tidligere psykiatrisk eller rusrelatert lidelse var ekskludert fra studien.

Det er gjort relativt få interaksjonsstudier med cannabinoider og legemidler. Fra in vitro-studier vet vi at både delta-9-tetrahydrocannabinol og cannabidiol kan påvirke viktige CYP-enzymmer involvert i legemiddelomsetning (17). Ettersom cannabinoider som regel brukes som tillegg til konvensjonell terapi, er det behov for flere studier av interaksjonspotensialet in vivo. Særlig gjelder dette for kreftmedisiner og antiepileptika, hvor endringer i serumkonsentrasjon kan få alvorlige konsekvenser.

### Begrenset kunnskapsgrunnlag

Det er foreløpig lite som tilsier at vi burde være på vei mot en bred anvendelse av cannabinoider i medisinen. Leger som forskriver cannabinoider utenfor godkjent indikasjon, påtar seg et særlig medisinsk og juridisk ansvar for behandlingen. Det er derfor viktig å være bevisst hvilke begrensninger som ligger i det nåværende kunnskapsgrunnlaget, særlig når det kommer til bivirkninger og interaksjoner med andre legemidler.

Mottatt 14.3.2019, første revisjon innsendt 29.3.2019, godkjent 23.5.2019.

**INGRID ANNA TEIGEN**

*ingrid.anna.teigen@helse-bergen.no*  
er lege i spesialisering ved Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi, Haukeland universitetssjukehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**TROND TRÆTTEBERG SERKLAND**

er lege i spesialisering ved Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi, Haukeland universitetssjukehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**THOMAS PAHR**

er konstituert overlege ved Avdeling Østmarka, Divisjon psykisk helsevern, St. Olavs hospital. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**JON ANDSNES BERG**

er overlege ved Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi, Haukeland universitetssjukehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**LITTERATUR**

- 1 Bramness JG. Cannabis som medisin. Tidsskr Nor Legeforen 2015; 135: 252–3.
- 2 US food and drug administration. Drug trials snapshots: Epidiolex. 2018. Lest 14.1.2019.
- 3 Store medisinske leksikon. Cannabis. Lest 23.5.2019.
- 4 European monitoring centre for drugs and drug addiction (EMCDDA). Medical use of cannabis and cannabinoids. Questions and answers for policy-making. 2018. Lest 4.1.2019.
- 5 Statens legemiddelverk. Prosedyre for behandling med medisinsk cannabis innenfor dagens regelverk. Lest 23.5.2019.
- 6 Statens legemiddelverk. Import av legemidler til personlig bruk ved medbringning på reise. Lest 23.5.2019.
- 7 Folkehelseinstituttet. Folkehelse rapporten: Langvarig smerte. Lest 23.5.2019.
- 8 Mücke M, Phillips T, Radbruch L et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018; 3: CD012182.
- 9 Stockings E, Campbell G, Hall WD et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. Pain 2018; 159: 1932–54.
- 10 Smith LA, Azariah F, Lavender VT et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2015; 11: CD009464.
- 11 Mücke M, Weier M, Carter C et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2018; 9: 220–34.
- 12 Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015; 313: 2456–73.
- 13 Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, cannabinoids and sleep: A review of the literature. Curr Psychiatry Rep 2017; 19: 23.
- 14 Elliott J, DeJean D, Clifford T et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. Epilepsia 2019; 60: 6–19.
- 15 Stockings E, Zagic D, Campbell G et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89: 741–53.
- 16 Serpell MG, Notcutt W, Collin C. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. J Neurol 2013; 260: 285–95.
- 17 Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. Br J Clin Pharmacol 2018; 84: 2477–82.

# NYTT OM LEGEMIDLER

## KUPP – kampanje om riktig bruk av opioider

På bakgrunn av opioid-epidemien i USA, følger norske helsemyndigheter nøye med på forskrivning av opioider til norske pasienter. Virkestoffene tramadol og oksykodon har vist en stigende tendens over flere år (1). En landsomfattende kampanje i regi av KUPP skal bidra til riktigere forskrivning av opioider blant fastleger (2).

KUPP er kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter i form av 20 minutters én til én møte med fastlegene. Det er et samarbeid mellom De regionale legemiddelinformasjonsentrene (RELIS) og klinisk farmakologiske avdelinger på sykehus. Fastlegene har selv gitt innspill til tema for kampanjen. Om lag 1500 fastleger får tilbud om besøk fra KUPP om opioider.



### Avmedisinering – praktiske råd

I juni 2018 publiserte Norsk legemiddelhandbøker (NLH) et nytt kapittel G27: Avmedisinering – skånsom nedtrapping og seponering av legemidler.

Avmedisinering eller «deprescribing» kan defineres som en prosess der leger planmessig trapper ned og seponerer legemidler for å forebygge/reducere bivirkninger og bedre pasientens helse og livskvalitet. Legemiddelverket registrerer en økende interesse for temaet og har det siste året bidratt med undervisning om avmedisinering på mange kurs og konferanser for leger og annet helsepersonell. Kapittelet G27 var den mest søkte artikkelen i NLH første halvår 2018 ifølge oppslagsstatistikk i NLH.

Forskning og klinisk erfaring har vist at avmedisinering kan ha god effekt på pasienters helse og livskvalitet uten negativ påvirkning på dødelighet, komplikasjoner og sykehusinnleggelseser. Det er også vist at mange eldre pasienter er positive til seponering av legemidler hvis legen sier det er mulig. Likevel er det mange leger som vegrer seg, blant annet på grunn av frykt for forverring av pasientens tilstand og manglende beslutningsstøtte.

Vi minner om at kapittel G27 inneholder tabeller med praktiske råd for legemidler som krever nedtrapping før seponering. Felleskatalogen har nå oppført seponeringsråd under egen overskrift for slike legemidler med lenke til NLH.

Legemiddelverket jobber langsiktig gjennom europeisk samarbeid for å gjøre seponeringsråd til et obligatorisk avsnitt i preparatomtalen for alle legemidler.

### På sine visitter bruker KUPP skriftlig informasjonsmateriell. De viktigste budskapene i kampanjen er:

- Opioider er effektive og gode legemidler for kortvarig behandling av akutte sterke smerter, for eksempel etter traumer eller kirurgi, og ved palliativ behandling.
- Opioider bør ikke brukes i behandling av langvarige ikke-maligne smerter på grunn av manglende dokumentasjon av effekt, betydelige bivirkninger og tilvenningsfare. Ikke-farmakologiske tiltak er sentrale ved behandling av kroniske smerter.
- Paracetamol bør være førstevalg ved langvarige ikke-maligne smerter. NSAIDs (og TCA) kan også brukes, men vær oppmerksom på kontraindikasjoner, interaksjoner og bivirkninger.
- Opioider bør ikke kombineres med andre sentraldempende legemidler eller alkohol, fordi det øker risikoen for svimmelhet, ustøhet, fall og respirasjonsshemning.
- Behandling med opioider bør alltid følge en plan med grundig pasientinformasjon og jevnlig evaluering av effekt og bivirkninger.

KUPP har tidligere gjennomført kampanjer for riktig bruk av NSAID, antibiotika og diabeteslegemidler. Studier har vist endring i forskrivningsvaner etter slike kampanjer (3).

## Fare for fosterskader ved bruk av fingolimod

Fingolimod (Gilenya) er godkjent til behandling av svært aktiv relapsende-remitterende multipel sklerose (RRMS) til voksne og barn over 10 år.

På grunn av risiko for fosterskader skal fingolimod ikke brukes av gravide eller kvinner i fertil alder som ikke bruker sikker prevensjon. Det antas at bruk under graviditet dobler risikoen for alvorlige medfødte misdannelser (4, 5). Hyppigst rapportert er medfødte hjertelidelser (som atrie- og ventrikkelseptumdefekter, Fallots tetrade), nyremisdannelser og muskel- og skjelettmisdannelser.

### Råd til leger

**Før behandlingsstart og under behandling skal leger forsikre seg om at:**

- kvinnen er informert om risikoen for fosterskader
- en negativ graviditetstest foreligger før behandlingsoppstart
- sikker prevensjon brukes under behandling og i to måneder etter avsluttet behandling
- at behandling med fingolimod avsluttes to måneder før planlegging av graviditet

Dersom en kvinne blir gravid under behandling må fingolimod seponeres og medisinsk rådgivning gis angående risikoen for fosterskader. Svangerskapet bør følges nøye.

Opplæringsmaterialet er tilgjengelig i Felleskatalogen sine tjenester. Materialet består av sjekklister til leger og pasientkort til kvinner/pårørende. Det er sendt ut et «Kjære helsepersonell»-brev til alle fastleger, gynekologer, nevrologer, barneleger og sykehusapotek for å informere om risikoen.

### Referanser:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30677000> (06.09.2019).
2. <https://relis.no/content/5041/Ny-KUPP-kampanje-om-opioider> (06.09.2019).
3. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-018-02611-y> (06.09.2019).
4. <https://legemiddelverket.no/nyheter/fingolimod-gilenya-skal-ikke-brukes-av-gravide-kvinner-eller-fertile-kvinner-som-ikke-bruker-sikker-prevensjon> (09.09.2019).
5. European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies (<http://www.eurocat-network.eu>) (06.09.2019).



## Nye legemidler er ofte ikke bedre



Tall fra tysk studie der nye godkjente legemidlers effekt sammenliknes med tilgjengelige legemidler: Av 216 medisiner hadde 125 ingen tilleggseffekt (rødt), 54 hadde betydelig tilleggseffekt (grønt), 20 hadde liten tilleggseffekt (gult), 20 var ikke-quantifiserbare (blått) og 2 hadde mindre effect (brunt). Illustrasjon: Tidsskriftet

*Over halvparten av nye legemidler godkjent for bruk i Tyskland har ingen tilleggseffekt sammenliknet med allerede tilgjengelige legemidler.*

Kun halvparten av nye kreftlegemidler godkjent av europeiske legemiddelmyndigheter har dokumentert effekt på pasienters overlevelse eller livskvalitet (1). Nå viser en ny studie publisert i tidsskriftet BMJ at mer enn halvparten av nye legemidler godkjent av tyske myndigheter ikke hadde noen tilleggseffekt sammenliknet med andre tilgjengelige legemidler (2).

Når nye legemidler blir godkjent for det tyske markedet, må legemiddelfirmaet sende inn en rapport om legemiddelets

effekt sammenliknet med tilgjengelige legemidler. Et offentlig utvalg beslutter deretter om legemiddelet har økt nytteverdi eller ikke. Av 216 legemidler som ble godkjent i perioden 2011–17, hadde mer enn halvparten ingen tilleggseffekt sammenliknet med standard behandling. Kun én firedel av legemidlene hadde betydelig tilleggseffekt. Resultatene var spesielt nedslående for legemidler innen psykiatri/nevrologi og mot diabetes, der tilleggseffekt ble påvist i bare 6 % og 17 % av de godkjente legemidlene.

I mange tilfeller finnes det ikke forskning som kan si sikkert om nye legemidler er bedre eller dårligere enn tilgjengelig behandling. Oppfølgingsstudier etter godkjenning blir ofte ikke gjennomført. Forskerne bak studien foreslår at godkjenning av nye legemidler først kan gis basert på studier

der legemidlene sammenliknes med allerede tilgjengelige legemidler og på gode langtidsstudier. De etterlyser en mer aktiv legemiddelpolitikk der legemidler utvikles først og fremst for å dekke pasienters og samfunnets behov og ikke legemiddelfirmaenes ønske om profit.

KETIL SLAGSTAD UNIVERSITETET I OSLO

### LITTERATUR

- 1 Slagstad K. Bare halvparten av nye, godkjente kreftlegemidler har dokumentert effekt. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0024.
- 2 Wieseler B, McGauran N, Kaiser T. New drugs: where did we go wrong and what can we do better? BMJ 2019; 366: 14340.

## Liten effekt av universell testing og behandling for hiv i Afrika

*Antiretroviral behandling av alle hivpositive uavhengig av CD4-tall reduserer virusmengden, men reduserer ikke forekomsten av nye hivsmittede personer.*

Den globale forekomsten av hiv er nedgående, men fremdeles lever omkring 37 millioner mennesker med viruset og ca. 1,8 millioner blir smittet hvert år. Det er derfor behov for ytterligere tiltak. I tre nylig publiserte studier fra høyendemiske områder i Afrika har man vurdert regelmessig testing for hivinfeksjon og antiretroviral behandling av alle hivinfiserte uavhengig av CD4-tall, såkalt universell behandling (1-3).

I den ene studien ble 32 distrikter i Uganda og Kenya randomisert til årlig hivtesting og universell antiretroviral behandling eller standard oppfølging i fire år (1). Av rundt 150 000 personer var ca. 10 % hivpositive. Årlig hivinsidens sank fra 0,43 til 0,31 per 100 personår i intervensjonsgruppen, men kumulativ insidens var ikke signifikant lavere enn i kontrollgruppen.

I den andre studien ble 30 distrikter i Botswana randomisert til hivtesting, veiledning og antiretroviral behandling og omskjæring av menn eller standard oppfølging i fem år (2). Av rundt 12 600 personer var ca. 29 % hivpositive. 57 personer i intervensjonsgruppen og 90 personer i kontrollgruppen ble hivsmittet. Forskjellen var ikke statistisk signifikant.

I den tredje studien ble 21 distrikter i Zambia og Sør-Afrika randomisert til enten forebyggende tiltak og universell antiretroviral behandling, eller forebyggende tiltak og antiretroviral behandling etter lokale retningslinjer, eller standard oppfølging i fem år (3). Av rundt 48 300 personer var ca. 21 % hivpositive. I løpet av studieperioden ble 553 personer hivsmittet. Insidensen av hivinfeksjon var lavere i de to intervensjonsgrup-



En helsearbeider teller opp antiretrovirale tabletter til en pasient ved AIDS Support Organization (TASO) i Ugandas hovedstad Kampala. Illustrasjonsfoto: Stephen Wandera / NTB Scanpix

pene enn i kontrollgruppen, men statistisk signifikant bare for gruppen som fikk antiretroviral behandling etter lokale retningslinjer.

Studiene viste altså ikke den forventede effekten av universell antiretroviral behandling på antall nysmittede, hvilket blir diskutert i en ledsagende kommentar (4). Noe av forklaringen kan være at standardbehandling beveger seg i retning av intervensjonen i studiene, dvs. stadig tidligere oppstart av antiretroviral behandling. Videre kan personer ha blitt smittet fra noen som bor utenfor samme distrikt som dem. Dessuten kan enkeltpersoner ha ført smitten videre før hivtesten var positiv.

KRISTOFFER BRODWALL  
HAUKELAND UNIVERSITETSSJUKEHUS

### LITTERATUR

- 1 Havlir DV, Balzer LB, Charlebois ED et al. HIV testing and treatment with the use of a community health approach in rural Africa. *N Engl J Med* 2019; 381: 219–29.
- 2 Makhema J, Wirth KE, Pretorius Holme M et al. Universal testing, expanded treatment, and incidence of HIV infection in Botswana. *N Engl J Med* 2019; 381: 230–42.
- 3 Hayes RJ, Donnell D, Floyd S et al. Effect of universal testing and treatment on HIV incidence – HPTN 071 (PopART). *N Engl J Med* 2019; 381: 207–18.
- 4 Abdool Karim SS. HIV-1 Epidemic Control - Insights from Test-and-Treat Trials. *N Engl J Med* 2019; 381: 286–8.

## Økende alkoholforbruk globalt

*For å begrense uheldige helseeffekter har WHO et mål om redusert alkoholinntak, men det globale inntaket øker.*

Alkoholinntak er en viktig risikofaktor for funksjonstap og død. Risikøkningene for de enkelte sykdommene er små, men alkohol har uheldige effekter på så mange tilstander at resultatet for folkehelsen blir betydelig. Et av utviklingsmålene til Verdens helseorganisasjon (WHO) er at skadelig alkoholbruk skal reduseres med 10 % innen 2025.

En ny studie har kartlagt alkoholforbruket globalt, regionalt og over tid (1). Studien baserte seg på indikatorer på alkoholforbruk hos voksne i 189 land for perioden 1990–2017. Indikatorene stammer bl.a. fra en stor database basert på avgifter, import og eksport, og fra salg og spørreundersøkelser.

For verden totalt økte alkoholinntaket fra 1990 til 2017 fra 5,9 til 6,5 liter per person per år, og det antas å øke ytterligere til 7,6 liter innen 2030. Andelen totalavholdende sank fra 46 til 43 %. Andelen personer som regelmessig drikker noe alkohol («current drinkers») steg fra 45 til 47 %, og andelen personer med episodisk stort alkoholinntak steg fra 20 til 23 %.

Alkoholforbruket var klart høyest i Europa, særlig i Sentral- og Øst-Europa, der inntaket var på over 12 liter per person per år i mange land. Men Europa var også regionen der inntaket gikk mest ned. Økningen i inntak var størst i Sørøst-Asia og stillehavsregionen. Mye av økningen i alkoholforbruket i land som Kina og India kan forklares med økonomisk vekst, noe som gjør at flere har råd til alkohol.

Studien tyder på at WHO's målsetting om redusert forbruk av alkohol og mindre alkoholrelatert uhelse sannsynligvis ikke vil bli nådd.

KRISTOFFER BRODWALL  
HAUKELAND UNIVERSITETSSJUKEHUS

### LITTERATUR

- 1 Manthey J, Shield KD, Rylett M et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet* 2019; 393: 2493–502.

## Genetisk kreftscreening kan slå uheldig ut



Illustrasjonsfoto: SusanneB/iStock

*Det er knyttet stor forventning til polygen risikostratifisert kreftscreening, men undersøkelsene kan ha uheldige følger.*

Persontilpasset medisin innebærer bl.a. å identifisere genvarianter som er assosiert med sykdom. Dette skjer ved hjelp av genomvide assosiasjonsstudier. Genvariantene kan så benyttes i screeningundersøkelser for kreft, f.eks. for å unngå overdiagnostikk forbundet med tradisjonelle befolkningsbaserte screeningundersøkelser. Slik polygen risikostratifisert kreftscreening forutsetter imidlertid innhenting av store mengder genetiske data fra befolkningen. Hvordan endrer denne forskningen hvordan vi tenker om risiko, sykdom og ansvar for å dele helsedata?

Forfatterne av en ny studie publisert i tidskriftet *Social Studies of Science* forsøker å forstå denne utviklingen ved søk i Medline, forskningsrapporter, populærvitenskaplige artikler og blogger for perioden 2012–16 (1). Tekstene ble så gjenstand for koding og tematisk analyse gjennom en metode for databasert teoriutvikling.

Analysen viser at det er knyttet stort håp til hvordan polygen risikostratifisert kreftscreening kan revolusjonere kreftscreening gjennom mer målrettet screening, tidligere oppdagelse av kreft og lavere kostnad. Sam-

tidig blir ulike aktører – leger, pasienter og befolkningen – ansvarliggjort på nye måter. Der tradisjonell screening gjøres på befolkningsnivå for å hjelpe den enkelte, forutsetter polygen risikostratifisert kreftscreening at befolkningen deler egne helsedata. Helsepersonell blir på sin side ansvarliggjort til å lære opp befolkningen i denne nytteverdien og å innhente dataene fra mange fagfelt. Gjennom såkalt dynamisk samtykke kan forskere innhente samtykke for bruk av data til nye formål, men slike samtykker kan også føre til at screeningdeltakerne blir ansvarliggjort for fremtidig bruk av slike data.

Forfatterne av studien peker på flere problemer ved polygen risikostratifisert kreftscreening som ikke vies nok oppmerksomhet i litteraturen. For det første kan personer med lav genetisk risiko bli rådet til mindre screening selv om sosioøkonomiske forhold taler for det motsatte. For det andre forutsetter screening at befolkningen har god kunnskap om og innsikt i konsekvensene av slik screening. For det tredje er det uklart hvordan helsepersonell skal få tid til å innhente alle de nødvendige data.

KETIL SLAGSTAD UNIVERSITETET I OSLO

### LITTERATUR

- 1 Kerr A, Broer T, Ross E et al. Polygenic risk-stratified screening for cancer: Responsibilization in public health genomics. *Soc Stud Sci* 2019; 49: 605–26.

# Når er det verst å miste livet?

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Lege og filosof Carl Tollef Solberg disputerte for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen 16.1.2018. Han reflekterer blant annet over kontrafaktiske liv.



**CARL TOLLEF SOLBERG**  
Evaluating Deaths: Reconciling the Badness of Death Debate and Summary Measures of Population Health.  
Foto: Universitetet i Bergen

## Hvem er et dødsfall verst for: De som dør, de etterlatte eller samfunnet?

Ja, hvem gråter vi egentlig for i begravelser? Gråter vi på vegne av oss selv eller på vegne av den som døde? Et dødsfall kan utvilsomt være negativt for de etterlatte. Sorg kan være en skjellsettende opplevelse. De etterlatte taper muligheten til å treffe den avdøde igjen. Viktigst er det likevel at den avdøde ved å dø taper sin egen fremtid, med alt det den fremtiden kunne hatt av positive og negative opplevelser. Om vedkommende er mett av dage eller fremtiden innebærer mye lidelse, så er døden mindre negativ.

## Hva gjør døden til et onde?

Mange av oss har en sterk fornemmelse av at døden som oftest er negativ, men det er ikke gitt hvorfor.

En smerteopplevelse kan være negativ i seg selv. Døden er først og fremst et *komparativt* onde. Døden er et onde sammenlignet med den fremtiden en person *kunne* ha hatt om hun ikke døde når hun gjorde. Den sekulære døden innebærer et fravær av det vi tillegger en verdi – enten positiv eller nega-

tiv – i livene våre. Når vi reflekterer over hvorvidt et dødsfall var tragisk eller ei, så sammenligner vi ikke livet med døden. Vi sammenligner i en viss forstand livet med seg selv: Det faktiske livet sammenlignes med ett eller flere *kontrafaktiske* liv – altså hva som kunne ha skjedd om personen ikke mistet livet når hun gjorde det. For en hundreåring som dør på en indremedisinsk avdeling, kan det være bare noen få uker av en sårbar fremtid som går tapt. For en ungdom som dør momentant i en bilulykke, er det et helt livsløp som frarøves personen. Det siste er naturlig nok mer tragisk.

## Når er det egentlig verst å miste livet?

Dette er et ubehagelig spørsmål for mange, men for å evaluere dødsfall innen global helse trenger vi et plausibelt svar. Til forskjell fra undersøkelser av hva som gir god og dårlig livskvalitet, finnes det *ikke*, meg bekjent, gode intervjustudier av folks betraktninger om når det er verst å miste

«Mange av oss har en sterk fornemmelse av at døden som oftest er negativ, men det er ikke gitt hvorfor»

livet sitt. Den gjengse praksisen for evaluering av dødsfall i dag er likevel følgende: Dødsfall før fødsel neglisjeres, mens dødsfall rett etter fødsel regnes som de verste dødsfallene vi kan tenke oss. Det er grunn til å stille spørsmål ved denne praksisen.

Det er minst to sentrale faktorer: Den ene er størrelsen på den fremtiden man taper, og den andre er i hvilken grad individet er

knyttet til denne fremtiden. Fostre etter uke 28 taper utvilsomt en stor fremtid på å dø (i.e., dødfødsler), men vi kan tenke oss at de bare i liten grad er knyttet til denne fremtiden. Det samme gjelder nyfødte. I avhandlingen argumenterer jeg for at særlig unge barn har mye av begge deler. Så et sted i barndommen, men ikke nødvendigvis rett etter fødselen, vil jeg tenke at døden er verst. Siste ord er ikke sagt i denne saken, og jeg håper at flere tør å ta denne ubehagelige diskusjonen i tiden fremover, spesielt med tanke på den evalueringen av dødsfall som allerede praktiseres innen global helse.

## Hva tror du doktorgradsarbeidet ditt vil bidra til?

Arbeidet innebærer en type teoretisk grunnforskning som i svært liten grad har vært gjort tidligere.

Det er blitt grundig diskutert hvordan vi bør evaluere livskvalitet. Om vi unngår å diskutere hvordan vi bør evaluere dødsfall like grundig, risikerer vi i verste fall å prioritere store internasjonale helseprogrammer på feilaktig grunnlag. Arbeidet mitt vil kunne bidra til å forbedre måten vi evaluerer dødsfall på. For eksempel argumenterer jeg grundig for at dødfødsler må med i denne evalueringen, noe som ikke er praksis i dag. En belysning og forbedring av måten vi evaluerer dødsfall på kan få konsekvenser for hvordan organisasjoner som WHO ser på helse i Den globale sykdomsbyrdestudien. Ikke minst kan det gi oss et bedre verktøy for å prioritere mellom store helseprogrammer som skal forebygge dødsfall i ulike aldersgrupper.

ØYVIND STOPLE SIVERTSEN TIDSSKRIFTET

## IDA TYLLESKAR

ida.tylleskar@ntnu.no  
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Klinikk for akutt- og mottaksmedisin  
St. Olavs hospital

## ARNE KRISTIAN SKULBERG

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Luftambulansesavdelingen  
Prehospital Klinikk  
Oslo universitetssykehus

## TURID NILSEN

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

## SISSEL SKARRA

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

## OLA DALE

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Forskningsavdelingen  
St. Olavs hospital

# Naloksonnesespray – biotilgjengelighet og opptaks- mønster i en fase 1-studie

## BAKGRUNN

Kameratredning med nalokson i nes spray kan forebygge dødsfall ved opioidoverdoser. For å få best mulig opptak av nalokson i nesen må sprayen gis med et lavt volum med høy medikamentkonsentrasjon. Målet med studien var å undersøke biotilgjengelighet og opptaksmønster for en ny naloksonnesespray.

## MATERIALE OG METODE

I en åpen, randomisert, toveis fase 1-overkrysningsstudie hos fem friske menn ble nalokson 2 mg (20 mg/ml) i nes spray sammenlignet med 1 mg intravenøst administrert nalokson. Det ble tatt 15 blodprøver over seks timer etter dosering. Legemiddelkonsentrasjonen ble bestemt med væskechromatografi-tandem-massespektrometri. Farmakokinetiske variabler ble beregnet med ikke-kompartimental teknikk.

## RESULTATER

Biotilgjengeligheten for intranasal nalokson var 47 % (minimum-maksimum-verdier 24–66 %). Maksimal konsentrasjon ( $C_{maks}$ ) var 4,2 (1,5–7,1) ng/ml, og dette ble oppnådd ( $t_{maks}$ ) etter 16 (5–25) minutter.

## FORTOLKNING

Nes sprayen ga et raskt systemisk opptak med høyere serumkonsentrasjoner enn intravenøs nalokson 10–240 minutter etter inntak. Pilotstudien indikerte at den høykonsentrerte nes sprayen kan gi en terapeutisk dose nalokson ved én enkelt dusj. Funnene førte til kommersiell videreutvikling av preparatet.

## HOVEDFUNN

Konsentrert naloksonespray gjør det mulig å gi en terapeutisk dose motgift med et volum på 0,1 ml

Studien ga et godt grunnlag for å bestemme optimal dose av nalokson i nesepprayform i senere studier



Årlig dør 250–300 nordmenn av opioidoverdoser. I Europa og USA har det vært en stor økning i dødsfall de senere år (1, 2). Opioidoverdose kan gi respirasjonsdepresjon med døden til følge om det ikke gis pustestøtte eller motgiften nalokson. Nalokson har vært tilgjengelig siden 1970-årene og har vært gitt enten intramuskulært eller intravenøst. I retningslinjene for ambulansetjenesten anbefales 0,4–0,8 mg nalokson gitt intramuskulært etterfulgt av 0,4 mg intravenøst ved behov for mer effekt (3, 4).

I juni 2018 fikk en norsk utviklet neseppray med nalokson markedsføringstillatelse i 12 europeiske land på indikasjonen reversering av mistenkt opioidoverdose (5). Her beskrives den første av til sammen fem studier av ulike doser og administrasjonsmåter av nalokson som vi har gjennomført på vei fra idé til godkjent preparat.

Naloksonespray ble i 1990-årene foreslått som alternativ til dagens injeksjonsbehandling (6). Hensikten var å tilrettelegge for kameratredning: utdeling av nalokson til alle som kan komme til å bevitne opioidoverdoser. Dette er i samsvar med Verdens helseorganisasjon (WHO) sine anbefalinger og har vært et sentralt tiltak i den nasjonale overdosestrategien siden 2014 (7). I begynnelsen fantes kun lavkonsentrerte injeksjonsformuleringer (1 mg/ml, sprayvolum 2 ml) hvor injeksjonsnålen ble byttet med et dusjhode for neseadministrasjon. Naloksonespray er også aktuelt for helsepersonell og kan redusere risikoen for stikkuehell.

Neseppray med nalokson har vært brukt uten klinisk testing eller godkjenning fra legemiddelmmyndigheter over lang tid i mange land (off label). Studier av improviserte, lavkonsentrerte nesepprayløsninger viste som forventet at biotilgjengeligheten var beskjeden, kun 4–11 % (8, 9). Disse sprayene kunne

ikke levere en systemisk, terapeutisk dose svarende til 0,4–0,8 mg parenteralt. Bruken har derfor vært omdiskutert (10), men ansett som nødvendig i en situasjon med økende overdosedødsfall. I 2012 inviterte amerikanske myndigheter i samarbeid med farmasøytisk industri til å utvikle neseppray som kunne få markedsføringstillatelse for kameratredning (11), og allerede i 2015 ble en naloksonespray godkjent i USA. I Europa har det ikke vært lignende offentlige initiativ. I Norge avsto Helsedirektoratet i 2010 en søknad fra Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) om støtte til å utvikle en høykonsentrert naloksonespray. Begrunnelsen var at det ikke var kommersiell interesse for et slikt produkt. Bare fire år senere gikk de samme myndighetene inn for bruk av en ikke-godkjent spray i sin overdosestrategi.

NTNU startet innovasjonsprosessen av naloksonespray i 2008. Den akademiske formuleringsfarmasøyten Phatsawee Jansook, Universitetet i Bangkok, utviklet en adekvat nesepprayformulering på oppdrag fra NTNU. Professor Thorsteinn Loftsson, Universitetet på Island, understøttet denne prosessen.

Den første studien med friske frivillige av en ny høykonsentrert (20 mg/ml) naloksonespray ble gjennomført i 2013. Målet var å undersøke om det var mulig å gi en terapeutisk dose nalokson med en lavvolums (0,1 ml) neseppray. I denne artikkelen vil vi redegjøre for resultatene av pilotstudien og veien mot markedsføringstillatelse av neseprayen. Dette illustrerer hvordan også mindre akademiske forskningsmiljøer kan lede an i utvikling av nye legemidler.

## Metode

Det var en åpen, randomisert toveis fase 1-overkrysningsstudie med fem menn. Studien var godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (Sør-Øst C, REKnr 2012/1970) og Statens legemiddelverk (EudraCT nummer 2012-004989-18). Studien ble gjennomført i henhold til god klinisk utøvingspraksis (Good Clinical Practice, GCP), og protokollen ble registrert på clinicaltrials.gov (NCT01939444). Alle deltakerne ga skriftlig, informert samtykke før inklusjon, og de var forsikret gjennom Legemiddelansvarsforeningen og ble kompensert med 1 500 kroner per forsøksdag.

Friske menn i alderen 18–45 år ble screenet

med anamnese, elektrokardiogram (EKG) og blodprøver for hemoglobin, kreatinin, alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og gammaglutamyltransferase (GT). Deltakere ble ekskludert ved avvikende prøver, legemiddelallergi, mistanke om rusbruk, bruk av faste medisiner, nesesykdom eller tidligere neseoperasjon.

Neseprayen inneholdt naloksonhydroklorid i konsentrasjonen 20 mg/ml og velkjente tilsetningsstoffer (12). Neseprayen ble gitt med et engangsprodukt som leverte 0,1 ml per sprayaktivering (Aptar bidose, Aptar Pharma, Louveciennes, Frankrike). Neseprayene ble produsert av Folkehelseinstituttet (Biofarmasøytisk produksjon) som var sertifisert for god tilvirkningspraksis (Good Manufacturing Practice). Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml ble levert av Sykehusapoteket i Trondheim og brukt som sammenligningspreparat.

I studien ble 2,0 mg intranasal nalokson (IN) sammenlignet med 1,0 mg nalokson gitt intravenøst (IV). Hvert forsøk varte i seks timer, og deltakerne satt de første to timene, men ambulerte deretter fritt. Alle deltakerne fikk begge behandlingsalternativene med minst 72 timer mellom hver behandling. Behandlingsrekkefølgen var randomisert med digital løsning fra Enhet for anvendt klinisk forskning ved NTNU. To uker etter siste besøk ble det gjennomført oppfølgingsintervju med deltakerne. Studien ble gjennomført på Forskningsposten ved St. Olavs hospital/NTNU i august–oktober 2013.

Det ble tatt 15 blodprøver ved tid = -10, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 45, 60, 90, 120, 240 og 360 minutter, hvor nalokson ble administrert på tid = 0. Blodprøvene ble samlet i Vacuetteglass uten gel og fikk koagulere før sentrifugering på 2 200 G. Serum ble fryst i -80 °C til analyse. Bivirkninger ble registrert i henhold til god klinisk utøvingspraksis og nasjonalt lovverk.

Absolutt intranasal biotilgjengelighet var det primære endepunktet. Maksimal konsentrasjon ( $C_{maks}$ ), tid til maksimal konsentrasjon ( $t_{maks}$ ) og sikkerhet var sekundære endepunkter.

Fem personer ble inkludert, færre enn 12 som vanligvis er et minstetall i slike studier. Formålet var å undersøke om formuleringen hadde potensial for videreutvikling og eventuelt danne grunnlag for å beregne hvilke styrker/doser vi skulle gå videre med i påfølgende studier.

Kvantifisering av nalokson ble gjort med

**Tabell 1** Farmakokinetiske variabler i friske frivillige etter intranasal og intravenøs administrasjon av nalokson i en åpen, randomisert toveis overkrysningsstudie (N = 5). Data er oppgitt som gjennomsnitt (minimum-maksimum-verdier).  $C_{maks}$  = maksimal konsentrasjon,  $t_{maks}$  = tid til maksimal konsentrasjon,  $AUC_{0-t}$  = arealet under kurven til og med siste måling ved 360 minutter.

Behandling	$C_{maks}$ (ng/ml)	$t_{maks}$ (min)	$AUC_{0-t}$ (min*ng/ml)	Distribusjonsvolum (l)	Clearance (ml/min)	Halveringstid (min)
2,0 mg intranasal nalokson	4,2 (1,5–7,1)	16 (5–25)	264 (150–408)	430 (172–688)	3 615 (2 198–4 431)	80 (50–132)
1,0 mg intravenøs nalokson	22,7 (7,7–49,2)	2,6 (2–5)	282 (211–451)	482 (224–713)	3 656 (2 191–4 623)	90 (66–133)

væskrokromatografi-tandem-massespektrometri (LC-MS/MS). Metoden var validert og er beskrevet i sin helhet tidligere (12).

Serumkonsentrasjoner ble analysert med ikke-kompartmental teknikk. Arealet under kurven til siste måling ved 360 minutter ( $AUC_{0-t}$ ), halveringstid,  $C_{maks}$  og  $t_{maks}$  ble regnet ut med WinNonlin versjon 6.4 (Pharsight Corp., USA). Dosekorrigert  $AUC_{0-t}$  ble brukt til utregning av biotilgjengelighet. Enkeltp prøver som hadde mer enn dobbelt eller under halvparten av forventet konsentrasjon ble forkastet (2/150 prøver). Deskriptiv statistikk ble gjort med SPSS versjon 23. Med mindre annet blir oppgitt, er data presentert som gjennomsnitt og minimum-maksimum-verdier.

## Resultater

Syv menn samtykket til deltakelse i studien. Fem oppfylte inklusjonskriteriene og ble randomisert. Alle fullførte studien. Alder var 23,4 år (21–25), høyde 179,6 cm (175–187) og vekt 73,9 kg (64,0–91,8), kroppsmasseindeks var 22,8 (20,9–26,2).

Absolutt biotilgjengelighet var 47 % (24–66). For to av deltakerne rant en dråpe av nesepøyen ut av nesen rett etter spraying. Biotilgjengeligheten hos disse var henholdsvis 24 % og 53 %.  $AUC_{0-t}$  var 264 min\*ng/ml for 2,0 mg intranasal og 282 min\*ng/ml for intravenøs administrering.

Den maksimale konsentrasjonen etter nesepøy var 4,2 (1,5–7,1) ng/ml. Tid til maksimal konsentrasjon var 16 (5–25) minutter. Gjennomsnittlig terminal halveringstid var 80 og 90 minutter for henholdsvis intranasal og intravenøs nalokson (tabell 1).

Intravenøs administrering ga umiddelbart høy naloksonkonsentrasjon som falt raskt. Konsentrasjonen etter nesepøy passerte den intravenøse konsentrasjonen etter ti minutter og forble høyere til 240-minuttersprøven (figur 1).

Det ble kun registrert milde smaksopplevel-

ser av nesepøyen. Deltakerne hadde ingen andre bivirkninger.

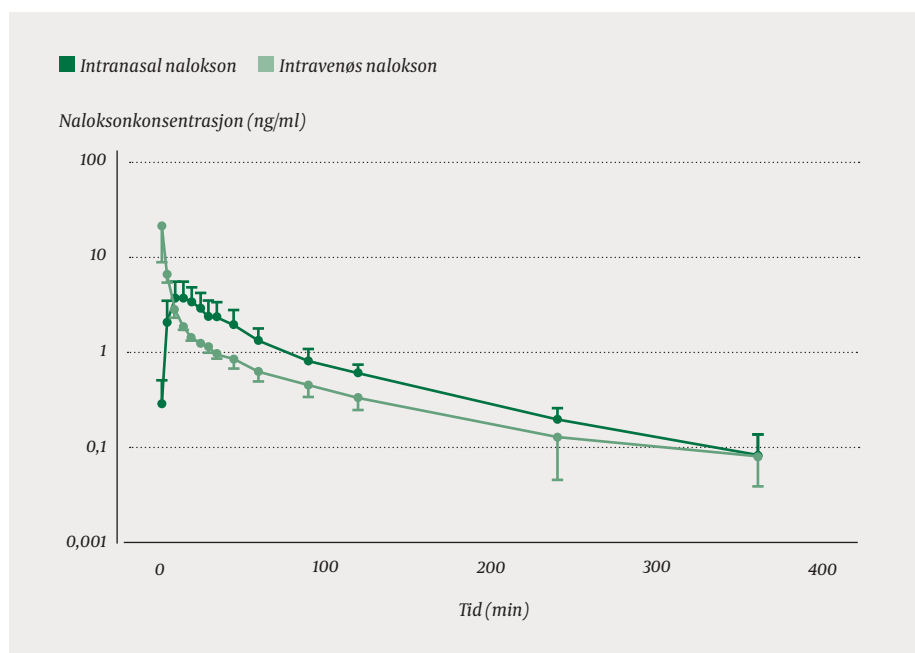
## Diskusjon

Biotilgjengeligheten på knapt 50 % i pilotstudien viste at det var mulig å gi en terapeutisk dose nalokson i 0,1 ml med høykonsentrert nesepøy. I tillegg var opptaket raskt, med tilstrekkelig høye serumkonsentrasjoner i hele forløpet etter nasal administrasjon. Imidlertid var det behov for å bekrefte funnene i mer omfattende studier. Dosen måtte også justeres for å kunne tilby en spray som kunne tilsvare en intramuskulær dose på 0,4–0,8 mg. Resultatene for sentrale farmakokinetiske variabler ble bekreftet i senere studier.

I formuleringsarbeidet ble det laget fire ulike konsentrasjoner av nesepøyen: 4, 8, 16

og 20 mg/ml. Vi valgte å teste ut den sterkeste løsningen på 20 mg/ml først, da tidligere rapporter om nalokson hadde indikert lav biotilgjengelighet (8). For å bestemme absolutt biotilgjengelighet valgte vi i de første studiene å bruke intravenøs nalokson som komparator, da dette var anbefalt administrasjonsvei i preparatomtalen til nalokson for injeksjon. I senere studier brukte vi intramuskulær nalokson, den mest brukte administrasjonsveien i norsk ambulansetjeneste i dag.

Biotilgjengeligheten på 47 % var betydelig høyere enn tidligere rapportert og tilsvarende 47–54 % biotilgjengelighet i både egne og andres senere studier (12–14). Vi traff således den sentrale tendensen for absolutt biotilgjengelighet godt. Variabiliteten ble undervurdert i pilotstudien, der minimum-maksimum-verdier var 24–66 % (variasjonsbredde 42) versus 23–83 % (variasjonsbredde 60) og



**Figur 1** Gjennomsnittlige naloksonserumkonsentrasjoner etter nalokson gitt intravenøst (1,0 mg) og intranasalt (2,0 mg) til friske frivillige (N = 5), med 95 % konfidensintervall.

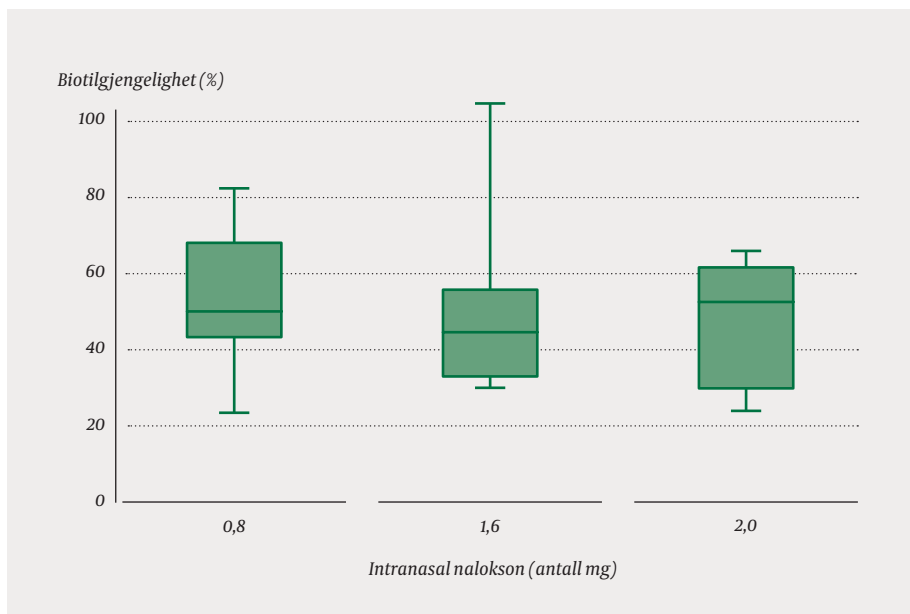
30–105 % (variasjonsbredde 75) for to ulike doser neseppray i den påfølgende studien (12). I figur 2 er dette illustrert med kvartilbasert boksplott. En biotilgjengelighet på ca. 50 % betyr i praksis at dosen må doubles om man skal gi nalokson som neseppray i stedet for med injeksjon.

Intranasalt og intramuskulært nalokson har en relativ biotilgjengelighet på omtrent 44–54 % hos friske frivillige (13–15). Imidlertid var relativ biotilgjengelighet 75 % hos dem som fikk nalokson under pågående infusjon av opioidet remifentanil (16). Det kan derfor foreligge en farmakokinetisk interaksjon mellom remifentanil og nalokson. Er dette er en generell opioideffekt, og ikke bare spesiell for remifentanil, vil det kunne ha betydning for dagens godkjenningprosesser for nye naloksonformuleringer ved opioidoverdose.

Vår maksimale konsentrasjon ( $C_{maks}$ ) var 4,2 ng/ml etter 2 mg nalokson intranasalt. Når samme dose (2 mg) ble gitt med tynn løsning, var  $C_{maks}$  0,5 ng/ml. Vår høykonsentrerte løsning gav altså åtte ganger høyere  $C_{maks}$  enn når lik dose ble gitt med en tynn løsning, tilsvarende den som ble brukt i det norske kameratekningsprogrammet inntil nylig (9). Vår  $C_{maks}$  var også fire ganger høyere enn standard, regulatorisk sammenligningsdose som er 0,4 mg gitt intramuskulært ( $C_{maks}$  1,1 ng/ml) (17). Dosen på 2 mg er derfor høyere enn det som trengs for at nesepøyren skal være kompatibel med sammenligningsstandarden 0,4 mg intramuskulært.

Intravenøs nalokson gir svært høye konsentrasjoner av nalokson i blodet (22,7 ng/ml). Estimert tid til maksimal konsentrasjon ( $t_{maks}$ ) etter intravenøs nalokson var 2,6 minutter i denne studien, mens den for nesepøyren var 16 minutter. I senere studier fant vi noe høyere  $t_{maks}$  (18–20 min), sammenlignbart med 15–30 minutter rapportert for andre høykonsentrerte naloksonnesepøyren (12–15) og med  $t_{maks}$  på 10–23 minutter rapportert for intramuskulært nalokson (13, 15, 17).

En raskt innsettende høy konsentrasjon av motgift kan være nødvendig hos de få pasientene man ikke kan ventilere. Prisen man betaler er større fare for abstinens. Opioidabstinens er ikke bare en ubehagelig bivirkning, men kan øke risikoen for nye overdoser og kan føre til at pasienter avslår tilbud om oppfølging eller skriver seg ut fra sykehus (18). For å redusere akutt abstinens har man i mange ambulansetjenester skiftet til intramuskulært



**Figur 2** Absolutt biotilgjengelighet for tre ulike doser naloksonnesepøyren: 0,8 mg (N = 12), 1,6 mg (N = 11) og 2,0 mg (N = 5) i den aktuelle og den påfølgende studien (12). De horisontale linjene midt i boksene viser median, øvre og nedre grense illustrerer øvre og nedre kvartil og ytterpunktene viser minimum- og maksimumsverdier.

nalokson som førstevalg og gir intravenøst kun ved behov. Intranasal administrasjon (figur 1) har et serumkonsentrasjonsforløp som ligner det vi ser etter intramuskulært nalokson. Våre senere studier med friske frivillige viste raskt innsettende og kraftig effekt av intravenøst nalokson (1 mg) målt med pupillstørrelse, mens en intramuskulær dose på 0,8 mg ga mindre og langsommere innsettende virkning (16, 19), forenlig med lavere risiko for abstinens.

Det har vært lite oppmerksomhet på naloksons distribusjonsvolum og clearance. Særlig sistnevnte er interessant. Vi bekreftet tidligere rapporterte clearanceverdier på ca. 3 500 ml/min (20, 21), mer enn det dobbelte av leverens maksimale kapasitet. Dette indikerer en omfattende ekstrahepatisk eliminering av nalokson. Hypotetisk sett kan alle organer som har dokumentert uttrykk av medikamentmetaboliserende enzymer, inklusive neselimhinnen, være involvert i denne prosessen.

U.S. Food and Drug Administration (FDA) har anbefalt at nye naloksonprodukter skal oppnå blodkonsentrasjoner som er sammenlignbare med 0,4 mg intramuskulært nalokson, spesielt i de første minuttene etter administrering (11). Vi har ikke sammenlignet dette i denne studien, men vår  $C_{maks}$  og  $t_{maks}$  samsvarte med det som er funnet for intramuskulært

nalokson, noe som ga oss en klar indikasjon på at vi ville kunne utvikle et kommersielt produkt.

Pilotstudien viste at formuleringen kunne gi en serumkonsentrasjon som ikke står tilbake for etablerte administrasjonsmåter. Dette var viktig kunnskap tidlig i forløpet og satte kursen for de påfølgende studiene vi har gjennomført (12, 14, 16, 19). Det som med første øyekast ser ut til å være en beskjeden studie med fem menn, satte i gang en prosess som har ført til fem påfølgende studier. Fra å være en idé på NTNU har vi gått hele veien til markedsføringstillatelse av Ventizolve 1,26 mg nalokson gjennom industrisamarbeid med Dne pharma og Farma Industri. Dette viser at små akademiske miljøer som får finansiering og frihet til å drive eksperimentell forskning, kan levere resultater i skarp konkurranse med internasjonal farmasøytisk industri.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 20.2.2019, første revisjon innsendt 31.5.2019, godkjent 19.6.2019.



**IDA TYLLESKAR**

er lege og ph.d.-stipendiat.

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

**ARNE KRISTIAN SKULBERG**

er postdok og spesialist i anestesioologi.

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

**TURID NILSEN**

er dr.philos. og tidligere senioringeniør.

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

**SISSEL SKARRA**

er senioringeniør.

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

**OLA DALE**

er spesialist i klinisk farmakologi og i anestesioologi og professor emeritus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: NTNU har signert en samarbeids- og lisensieringsavtale med Dne pharma om å kommersialisere nesesprayen. NTNU har fått markedsføringstillatelse for en naloksonnespray basert på dette samarbeidet. Formuleringen ble oppfunnet av Dale, og avtalene sikrer potensielle royalties til ham og NTNU. Avtalene begrenser ikke NTNUs mulighet til å publisere resultat fra egen forskning på produktet. Dale har vederlagsfritt vært hovedutprøver for Dne pharma på en studie av naloksonnespray, og han har fått betalt to reiser mellom Oslo og Trondheim i forbindelse med prosjektet.

**LITTERATUR**

- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2016: Trends and Developments. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2016. Lest 19.6.2019.
- Rudd RA, Seth P, David F et al. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths - United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 1445-52.
- Oslo universitetssykehus. Tiltaksbok ambulanse. Opiatoverdose.
- Helse Midt-Norge. Felles retningslinjer ambulanse Midt-Norge: Naloxon.
- Midling AS. Nå skal norsk nesespray redde liv i tolv land. *Forskning.no* 26.6.2018. Lest 18.6.2019.
- Strang J, Darke S, Hall W et al. Heroin overdose: the case for take-home naloxone. *BMJ* 1996; 312: 1435-6.
- Nasjonal overdosestrategi 2014-2017. Ja visst kan du bli rusfri - men først må du overleve. IS-0418. Oslo: Helsedirektoratet, 2014. Lest 19.6.2019.
- Dowling J, Isbister GK, Kirkpatrick CM et al. Population pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and intranasal naloxone in human volunteers. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 490-6.
- McDonald R, Danielsson Glende Ø, Dale O et al. International patent applications for non-injectable naloxone for opioid overdose reversal: Exploratory search and retrieve analysis of the PatentScope database. *Drug alcohol rev* 2018; 37: 205-15.
- Strang J, McDonald R, Tas B et al. Clinical provision of improvised nasal naloxone without experimental testing and without regulatory approval: imaginative shortcut or dangerous bypass of essential safety procedures? *Addiction* 2016; 111: 574-82.
- Hertz S. Naloxone for outpatient use: Data required to support an NDA. U.S. Food and Drug Administration, 2012. Lest 19.6.2019.
- Tylleskär I, Skulberg AK, Nilsen T et al. Pharmacokinetics of a new, nasal formulation of naloxone. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 555-62.
- McDonald R, Lorch U, Woodward J et al. Pharmacokinetics of concentrated naloxone nasal spray for opioid overdose reversal: Phase I healthy volunteer study. *Addiction* 2018; 113: 484-93.
- Skulberg AK, Åsberg A, Khiabani HZ et al. Pharmacokinetics of a novel, approved, 1.4-mg intranasal naloxone formulation for reversal of opioid overdose-a randomized controlled trial. *Addiction* 2019; 114: 859-67.
- NARCAN® (naloxone hydrochloride) nasal spray - Prescribing Information, 2017. Lest 18.6.2019.
- Skulberg AK, Tylleskär I, Nilsen T et al. Pharmacokinetics and -dynamics of intramuscular and intranasal naloxone: an explorative study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 873-83.
- Evzio - Prescribing Information. 2016. Lest 18.6.2019.
- Neale J, Strang J. Naloxone-does over-antagonism matter? Evidence of iatrogenic harm after emergency treatment of heroin/opioid overdose. *Addiction* 2015; 110: 1644-52.
- Tylleskär I, Skulberg AK, Skarra S et al. Pharmacodynamics and arteriovenous difference of intravenous naloxone in healthy volunteers exposed to remifentanyl. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 1547-53.
- Yassen A, Olofsen E, van Dorp E et al. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the reversal of buprenorphine-induced respiratory depression by naloxone: a study in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 965-80.
- Olofsen E, van Dorp E, Teppema L et al. Naloxone reversal of morphine- and morphine-6-glucuronide-induced respiratory depression in healthy volunteers: a mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study. *Anesthesiology* 2010; 112: 1417-27.

**MORTEN BRIX SCHOU**

Avdeling Østmarka  
St. Olavs hospital

Institutt for psykisk helse  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

**OLE KRISTIAN DRANGE**

Avdeling Østmarka  
St. Olavs hospital

Institutt for psykisk helse  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

**SVERRE GEORG SÆTHER**

Nidaros distriktpsykiatrisk senter, Psykiatrisk  
ungdomsteam  
St. Olavs hospital

# Fylkesvise forskjeller i forskrivning av klozapin

**BAKGRUNN**

Nasjonale retningslinjer anbefaler å tilby klozapin til pasienter med schizofreni etter to mislykkede forsøk med andre antipsykotiske legemidler. En av hovedmålsettingene med innføringen av pakkeforløp i psykisk helsevern er å gi et likeverdig tilbud til pasienter uavhengig av hvor i landet de bor. Vi ønsket å undersøke forskrivningen av klozapin i ulike fylker i Norge.

**MATERIALE OG METODE**

Vi hentet aggregerte data fra Reseptregisteret, Norsk pasientregister og Statistisk sentralbyrå på forskrivning av klozapin, antall pasienter i kontakt med spesialisthelsetjenesten under diagnosen schizofreni og befolkningstall for året 2016.

**RESULTATER**

I 2016 var det på landsbasis 50 (95 % KI 48–52) brukere av klozapin per 100 000 innbyggere. Antallet var høyest i Troms (76 (95 % KI 63–89) per 100 000 innbyggere) og lavest i Akershus (38 (95 % KI 33–43) per 100 000 innbyggere). Vi fant ingen signifikant korrelasjon mellom forskrivningsraten av klozapin og andelen av befolkningen i fylket under behandling for schizofreni i spesialisthelsetjenesten.

**FORTOLKNING**

Forskrivningen av klozapin varierer mellom norske fylker og er ikke korrelert med andelen av befolkningen under behandling for schizofreni i spesialisthelsetjenesten. En mulig forklaring på de geografiske forskjellene er ulik grad av implementering av nasjonale retningslinjer.

## HOVEDFUNN

Forskrivningen av klozapin varierer mye mellom ulike fylker

Oslo, Akershus og Rogaland har en lavere forskrivning enn landsgjennomsnittet

Nordland, Troms og Sør-Trøndelag skiller seg ut med en høyere forskrivning

**K**lozapin regnes som det mest effektive antipsykotikumet ved behandling av schizofreni (1). På grunn av alvorlige bivirkninger, som agranulocytose, er medikamentet likevel ikke et førstevalg. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser anbefaler å tilby pasienter med behandlingsresistent schizofreni, definert som to mislykkede behandlingsforsøk med andre antipsykotiske legemidler, behandling med klozapin (2). Anbefalingen er samstemt med internasjonale retningslinjer (3-5).

Til tross for enhetlige internasjonale retningslinjer er det en betydelig variasjon i bruk av klozapin mellom nasjoner med sammenlignbare populasjoner. Eksempelvis ble preparatet i 2014 forskrevet til 50 per 100 000 innbyggere i Norge, mot 58, 61, 100 og 189 per 100 000 innbyggere i hhv. Danmark, Sverige, Island og Finland (6). Prevalens av schizofreni kan også variere (7, 8) og således representere en mulig delforklaring på variasjonen i bruk av klozapin mellom nasjoner. Samtidig viser studier at klozapin brukes sjeldnere (9-11) og senere (12) enn anbefalt selv når det foreligger indikasjon.

Pakkeforløp for utredning og behandling i psykisk helsevern for voksne ble implementert 1. januar 2019 (13). En av pakkeforløpets fem målsetninger er å gi et «likeverdig tilbud til pasienter [...] uavhengig av hvor i landet de bor». En undersøkelse av geografiske forskjeller i forskrivningsraten av klozapin kan gi indikasjoner på i hvilken grad pasienter med behandlingsresistent schizofreni får likeverdig medikamentell behandling.

Hovedmålet med studien var å undersøke i hvilken grad forskrivningsraten av klozapin varierte mellom norske fylker i år 2016. Første delmål var å undersøke om forskjellene kunne forklares av ulikheter i andel pasienter med

schizofreni med oppfølging fra spesialisthelsetjenesten i de ulike fylkene. Andre delmål var å beskrive forskjellene i forskrivning mellom landets fire regionale helseforetak hos menn og kvinner i ulike aldersgrupper. Tredje delmål var å undersøke om forskjellene i forskrivning av klozapin mellom landets fire regionale helseforetak kunne forklares av ulik forskrivningsrate av antipsykotiske legemidler som gruppe.

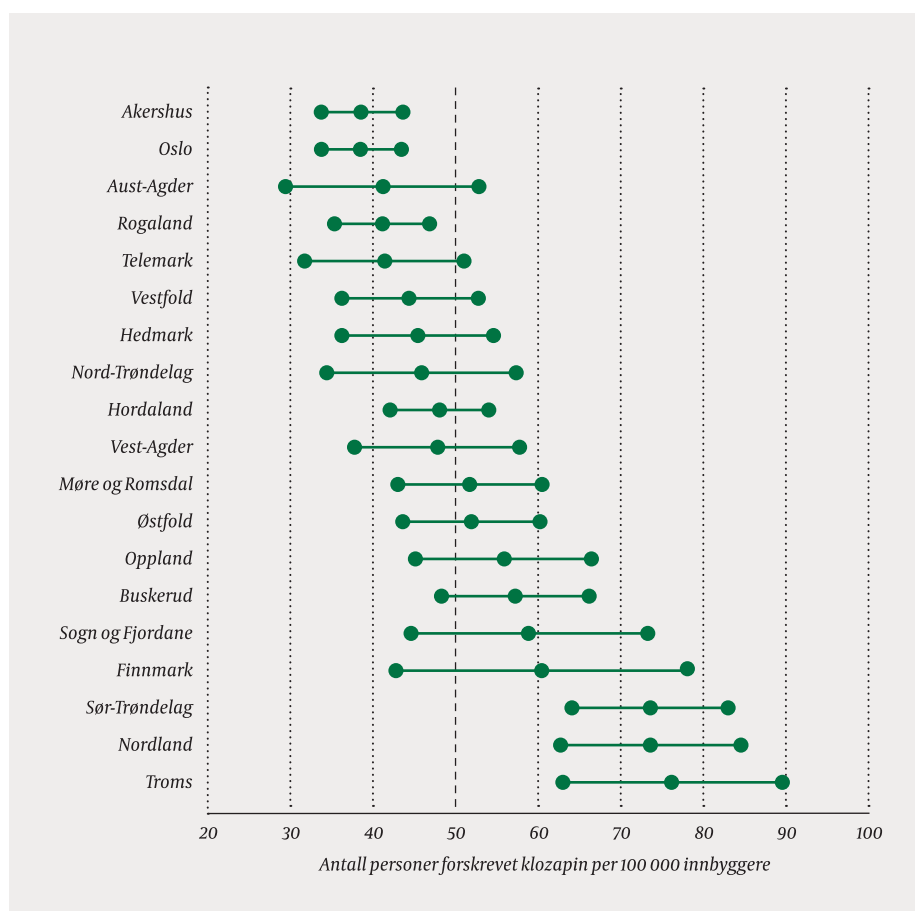
## Materiale og metode

I denne økologiske studien ble forskrivningen av klozapin studert for norske fylker og regionale helseforetak. Datamaterialet ble hentet fra Reseptregisteret (14), Norsk pasientregister og Statistisk sentralbyrå. Siden dataene er hentet fra tiden da Norge hadde 19 fylker, er gamle fylkesnavn anvendt.

## Reseptregisteret

Reseptregisteret inneholder aggregerte data på alle resepter som leveres ut fra apotek i Norge (reseptregisteret.no). Forskrivning på sykehus og sykehjem inngår ikke. Vi hentet ut data for forskrivning av klozapin (ATC-kode N05AH02) for året 2016 for hele landet, fordelt på fylker og regionale helseforetak, kjønn og aldersgruppene 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 og 60-69 år. Vi brukte regionale helseforetak til å undersøke forskrivningen av klozapin til ulike kjønn og aldersgrupper fordi tallene for enkelte fylker ble for små til å hente ut aggregerte data.

Fra Reseptregisteret er klozapindosen oppgitt i definerte døgndoser (DDD). Dette er et uttrykk for antatt gjennomsnittlig døgndose for voksne brukt ved preparatets hovedindikasjon (300 mg for klozapin) (15). Vi undersøkte 1) forskrivningsrate av klozapin (antall personer med minst én resept klozapin i løpet av det



**Figur 1** Antall personer som fikk forskrevet klozapin per 100 000 innbyggere i norske fylker i 2016. Vertikal stiplet linje (forskrivningsrate 50 per 100 000 innbyggere) viser landsgjennomsnittet, mens midtpunkt og horisontal linje viser henholdsvis forskrivningsrate og 95% konfidensintervall.

aktuelle året per 100 000 innbyggere), 2) gjennomsnittlig forskrevne klozapindose per bruker (beregnet som antall DDD i løpet av et år dividert med 365 og antall brukere, rapportert i mg) og 3) hvilken andel klozapin utgjorde av forskrivninger av antipsykotiske legemidler (ATC N05A eksklusiv litium (N05AN01)).

### Norsk pasientregister

Data på antall pasienter diagnostisert med schizofreni (ICD-10 F20.0-F20.9) ble hentet fra Norsk pasientregister. Her registreres diagnoser ved alle pasientkontakter i spesialisthelsetjenesten. Vi fikk utlevert data på hvor mange pasienter over 18 år som ble gitt schizofreni som hoved- eller bidiagnose ved kontakt med spesialisthelsetjenesten (psykisk helsevern, tverrfaglig spesialisert rusbehandling eller avtalespesialister i psykiatri) i 2016 fordelt på fylke.

### Statistisk sentralbyrå

Befolkningstall (> 18 år) på fylkesnivå ble hentet fra Statistisk sentralbyrå for samme periode. Andelen av befolkningen som fikk oppfølging fra spesialisthelsetjenesten på grunn av schizofrenidiagnose ble regnet ut ved å dividere antall pasienter med diagnosen med antall innbyggere i hvert fylke. Dette må ikke forstås som et prevalensestimert, men som andelen av befolkningen som har kontakt med spesialisthelsetjenesten for diagnosen schizofreni.

### Statistiske metoder

Beregning av 95 % konfidensintervall (KI) for forskrivningsrate for fylker, regionale helseforetak, kjønn og aldergrupper ble gjort etter formelen

$$p \pm 1,96 * \sqrt{p(1-p)/n}$$

der  $p$  er proporsjonen forskrevet klozapin og  $n$  er antall individer i hele populasjonen (16). Konfidensintervall for gjennomsnittlig forskrevet klozapindose er ikke mulig å beregne ut fra aggregerte data uten et spredningsmål. Ut fra litteraturen (appendiks på tidsskriftet.no) antok vi et standardavvik (SD) på 190 mg klozapin i beregningen av 95 % konfidensintervall. Denne ble så beregnet etter formelen gjennomsnitt

$$\pm 1,96 * sd/\sqrt{n}$$

der  $n$  er antall individer som bruker klozapin (16). Spearmans korrelasjonskoeffisient ble benyttet for å undersøke eventuelle korrelasjoner mellom antall pasienter med schizofrenidiagnose og forskrivningsrate. Statistisk

**Tabell 1** Andel av befolkningen som fikk forskrevet klozapin i norske fylker i 2016.

Fylke	Antall som fikk forskrevet klozapin	Total befolkning	Andel av befolkningen som bruker klozapin (%)
Akershus	232	599 428	0,039
Aust-Agder	48	116 220	0,041
Buskerud	160	278 686	0,057
Finnmark	46	75 946	0,061
Hedmark	89	195 766	0,045
Hordaland	250	518 245	0,048
Møre og Romsdal	138	265 774	0,052
Nordland	179	242 408	0,074
Nord-Trøndelag	63	136 806	0,046
Oppland	106	189 214	0,056
Oslo	258	662 511	0,039
Rogaland	195	471 062	0,041
Sogn og Fjordane	65	109 904	0,059
Sør-Trøndelag	232	315 336	0,074
Telemark	72	172 908	0,042
Troms	126	164 974	0,076
Vest-Agder	88	183 409	0,048
Vestfold	110	246 698	0,045
Østfold	152	291 330	0,052
Totalt	2 609	5 236 625	0,050

signifikansnivå ble satt til 0,05. SPSS versjon 24 ble brukt til statistiske analyser.

### Etikk

I studien ble det benyttet aggregerte data åpent tilgjengelig på internett fra Reseptregisteret og Statistisk sentralbyrå. Dataene fra Norsk pasientregister var også aggregerte opplysninger som utleveres til spesifikke formål uten søknad til regional etisk komité.

### Resultater

#### Forskrivning i norske fylker

I Norge hentet 50 (95 % KI 48–52) per 100 000 innbyggere ut resept på klozapin i 2016. Forskrivningsraten varierte mellom fylkene fra 38 (95 % KI 33–43) til 76 (95 % KI 63–89) per 100 000 innbyggere (figur 1 og tabell 1). Nordland, Sør-Trøndelag og Troms skilte seg ut med høyest forskrivningsrate (> 70 per 100 000 innbyg-

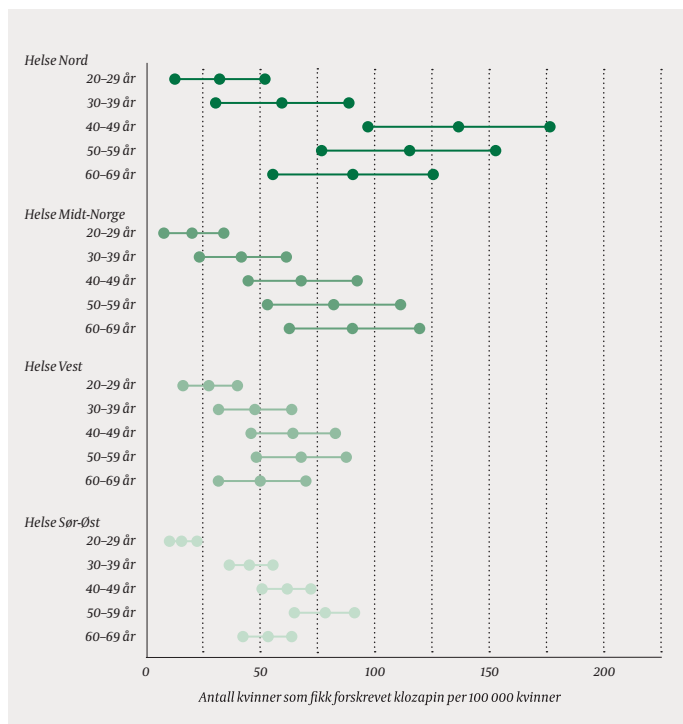
gere), mens Oslo og Akershus hadde lavest forskrivningsrate (< 40 per 100 000 innbyggere).

#### Andel pasienter og forskrivningsrate

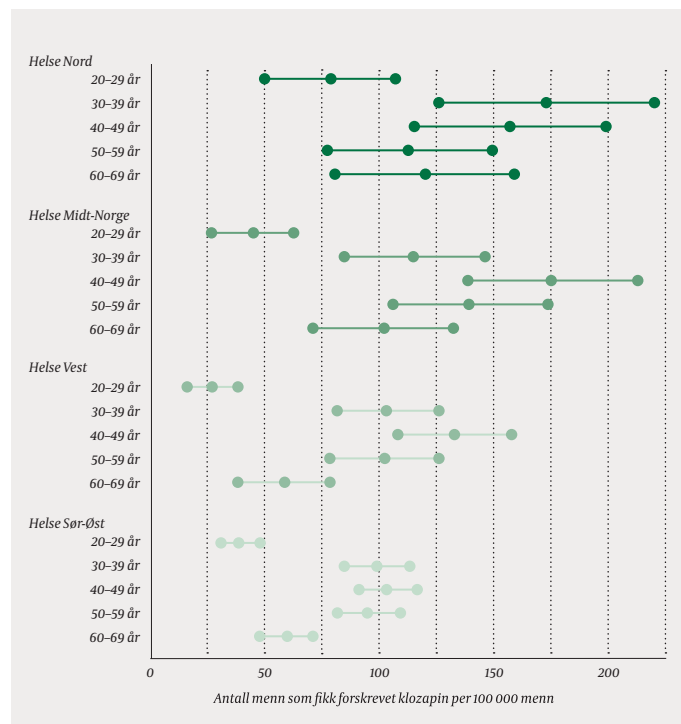
Andelen pasienter med oppfølging i spesialisthelsetjenesten for diagnosen schizofreni i befolkningen varierte mellom fylkene (0,13–0,27 %). Det var ingen signifikant sammenheng mellom andelen pasienter med oppfølging i spesialisthelsetjenesten for diagnosen schizofreni og forskrivningsrate av klozapin (Spearmans korrelasjonskoeffisient 0,17,  $p = 0,50$ ). Oslo skilte seg ut med en lav forskrivningsrate av klozapin i forhold til andel pasienter med schizofreni. Det var heller ingen signifikant korrelasjon dersom Oslo ble utelatt fra analysene (Spearmans korrelasjonskoeffisient 0,36,  $p = 0,15$ ).

#### Forskrivningsrate i regionale helseforetak

Figur 2a og 2b viser forskrivningsraten av klozapin i 2016 i regionale helseforetak fordelt på



**Figur 2a** Antall kvinner som fikk forskrevet klozapin per 100 000 kvinner i ulike aldersgrupper og regionale helseforetak. Midtpunkt og horisontal linje viser henholdsvis forskrivningsrate og 95 % konfidensintervall



**Figur 2b** Antall menn som fikk forskrevet klozapin per 100 000 menn i ulike aldersgrupper og regionale helseforetak. Midtpunkt og horisontal linje viser henholdsvis forskrivningsrate og 95 % konfidensintervall.

kjønn og aldersgrupper. Klozapin ble forskrevet 1,6 ganger hyppigere i regionen med høyest forskrivning (Helse Nord, 73 (95 % KI 65–80) per 100 000 innbyggere) sammenlignet med regionen med lavest forskrivning (Helse Sør-Øst, 45 (95 % KI 42–47) per 100 000 innbyggere).

Den største forskjellen i forskrivningsrate ble sett hos menn i aldersgruppen 20–29 år, hvor klozapin ble forskrevet 2,9 ganger hyppigere i regionen med høyest forskrivning sammenlignet med regionen med lavest forskrivning. I Helse Nord var den høyeste forskrivningsraten for kvinner i aldersgruppen 40–49 år, mens for de andre regionale helseforetakene kom forskrivningstoppen senere (50–59 år og 60–69 år). For menn kom forskrivningstoppen ti år tidligere i Helse Nord (30–39 år) sammenlignet med de andre helseforetakene (40–49 år).

Gjennomsnittlig forskrevne klozapindose i 2016 for kvinner og menn i ulike aldersgrupper er vist i figur 3a og 3b. Aldersgruppen 20–24 år er ikke inkludert grunnet manglende data fra Reseptregisteret. Klozapin ble forskrevet i 1,4 ganger høyere doser i regionen med høyest gjennomsnittsdose (Helse Midt-Norge,

331 mg (95 % KI 313–349) sammenlignet med regionen med lavest gjennomsnittsdose (Helse Nord, 235 mg (95 % KI 215–255)). Helse Nord hadde lavest forskrevne gjennomsnittsdose i alle alderskategorier for både kvinner og menn, med unntak av aldersgruppen 60–69 år.

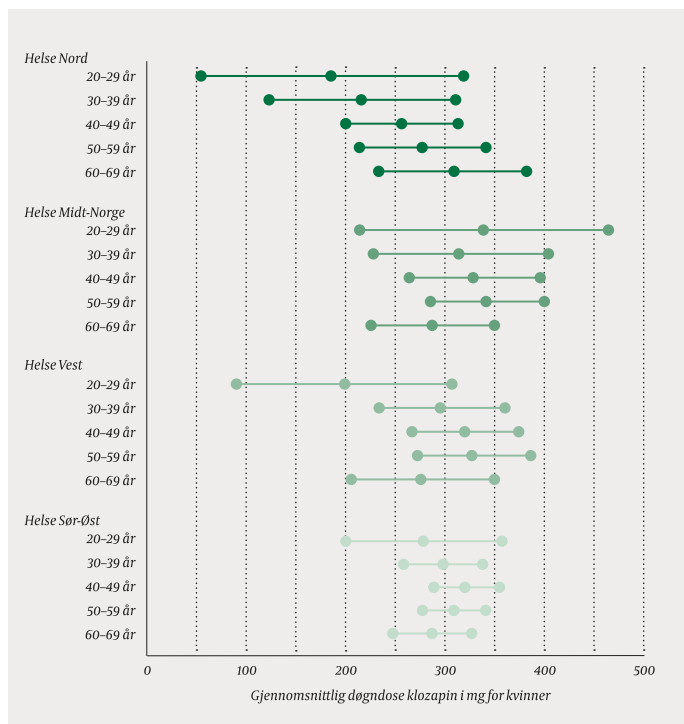
Forskrivningsraten per 100 000 innbyggere for antipsykotiske legemidler som gruppe var for Helse Nord 1 746 (95 % KI 1 709–1 783), Helse Midt-Norge 1 814 (95 % KI 1 783–1 845), Helse Vest 1 959 (95 % KI 1 933–1 985) og Helse Sør-Øst 2 319 (95 % KI 2 302–2 336). Klozapin utgjorde en liten andel av forskrivningen av antipsykotiske legemidler som gruppe: 4,2 % i Helse Nord, 3,3 % i Helse Midt-Norge, 2,4 % i Helse Vest og 1,9 % i Helse Sør-Øst.

## Diskusjon

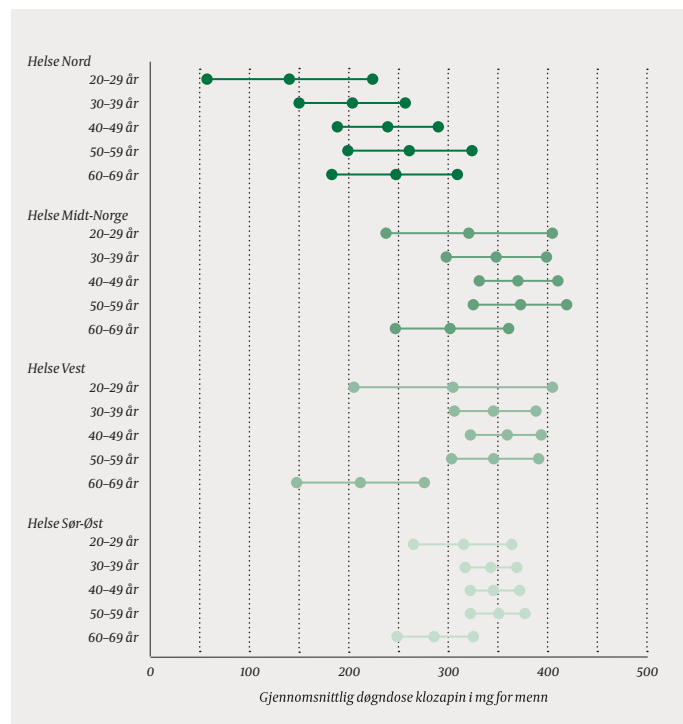
I denne studien beskrives geografiske variasjoner i forskrivningen av klozapin i Norge, både når det gjelder forskrivningsrate, gjennomsnittsdose og for hvilke kjønn og aldersgrupper medikamentet oftest anvendes.

## Forskjeller mellom norske fylker

Klozapin ble i 2016 forskrevet nesten dobbelt så hyppig i Nordland, Sør-Trøndelag og Troms som i Oslo og Akershus. En mulig forklaring på forskjellene kunne være ulik forekomst av diagnosen schizofreni. Etter en gjennomgang av data fra Norsk pasientregister finner vi imidlertid ikke noen signifikant sammenheng mellom forskrivningsrate av klozapin og andel av befolkningen som har oppfølging i spesialisthelsetjenesten for diagnosen schizofreni. I flere tidligere studier er det vist forhøyet risiko for utvikling av schizofreni for mennesker bosatt i urbane sammenlignet med rurale strøk (7, 17). Likevel finner vi at Oslo skiller seg ut med en lav forskrivning av klozapin. Mulige forklaringer kan være at den gjennomsnittlige pasient med schizofreni i Oslo har bedre behandlingsrespons på andre antipsykotiske legemidler eller har mindre alvorlige symptomer og derfor ikke forskrives klozapin. Geografiske variasjoner i behandlingsrespons er et lite utforsket tema. I en dansk registerstudie fant forfatterne at forekomsten av behandlingsresistens var lavere i urbane strøk (18), men det er uklart om dette handler



**Figur 3a** Gjenomsnittlig døgndose klozapin for kvinner i ulike aldersgrupper i regionale helseforetak. Midtpunkt og horisontal linje viser henholdsvis forskrivningsrate og 95 % konfidensintervall. Aldersgruppen 20-24 år ikke inkludert grunnet manglende data fra Reseptregisteret.



**Figur 3b** Gjenomsnittlig døgndose klozapin for menn i ulike aldersgrupper i regionale helseforetak. Midtpunkt og horisontal linje viser henholdsvis forskrivningsrate og 95 % konfidensintervall. Aldersgruppen 20-24 år ikke inkludert grunnet manglende data fra Reseptregisteret.

om faktiske sykdomsforskjeller eller om andre faktorer, som behandlingspraksis, spiller inn. Det kan også spekuleres i om pasienter med schizofreni i Oslo har en høyere forekomst av komorbide ruslidelser sammenlignet med andre deler av landet. En ustabil livsstil med manglende muligheter for å følge opp regelmessige blodprøvekontroller kan være en årsak til å velge bort medikamentet. Til sist kan også et relativt underforbruk, i betydning av at preparatet brukes sjeldnere i Oslo enn i andre fylker selv om alle andre pasientrelaterte forhold er like, forklare våre funn.

### Forskjeller mellom regionale helseforetak

Helse Nord skilte seg ut fra de andre regionale helseforetakene i flere henseender. De hadde den klart høyeste forskrivningsraten av klozapin, forskrev hyppigere klozapin til yngre pasienter og forskrev en lavere gjennomsnittlig dose sammenlignet med de andre helseforetakene. Disse tallene står i tilsynelatende motsetning til at Helse Nord har den laveste forskrivningen av antipsykotiske legemidler som gruppe.

En mulig fortolkning av tallene er at man i Helse Nord oftere kommer tidlig i gang med anbefalt medikasjon ved behandlingsresistent schizofreni (klozapin) og derfor trenger lavere doser og sekundært har et lavere totalforbruk av antipsykotiske legemidler. Det er imidlertid viktig å understreke at slutninger om behandlingskvalitet ikke kan trekkes ut fra observasjonelle registerstudier som denne. Andre mulige forklaringer på de lave gjennomsnittsdosene i Helse Nord kan være at kombinasjonsbehandling med flere antipsykotiske legemidler oftere anvendes eller at klozapin anvendes på andre indikasjoner (for eksempel Parkinsons sykdom der betydelig lavere doser er anbefalt (19)). Det lave totalforbruket av antipsykotiske legemidler som gruppe samt den forholdsvis lave forskrivningsraten og høye gjennomsnittsdosen av klozapin til de eldste pasientgruppene i Helse Nord taler imot disse forklaringene.

Tallene fra de regionale helseforetakene viser at forskrivningstoppen av klozapin kommer senere for kvinner enn for menn. Dette kan kanskje forklares av at schizofreni debuterer senere hos kvinner enn hos menn (20).

Videre viser tallene at kvinner forskrives klozapin sjeldnere enn menn. En forklaring på dette er at schizofreni generelt (8), og muligens også behandlingsresistens (20), er sjeldnere hos kvinner enn hos menn. Et viktig tema for fremtidig forskning er å avklare hvorvidt de beskrevne kjønnsforskjellene er et uttrykk for at kvinner får forskrevet klozapin sjeldnere enn menn selv når indikasjonen behandlingsresistent schizofreni foreligger.

Geografiske forskjeller i klozapinforskrivningen er også beskrevet i andre land (9, 21). Forfatterne av disse artiklene peker på lokale forskjeller i behandlingspraksis som en viktig årsak. Variasjoner i psykiateres holdninger til og kunnskaper om klozapin er trolig en viktig del av forklaringen (22). Med bakgrunn i at klozapin forskrives sjeldnere (9, 10, 21) og senere (12) i lørløpet enn anbefalt, er en tolkning av de geografiske forskjellene vist i denne studien at en andel pasienter med behandlingsresistent schizofreni ikke får en optimal medikamentell behandling.

Fremtidig forskning bør søke å avklare i hvilken grad klinikere har nok kunnskap om klozapin til at medikamentet blir et reelt

alternativ til pasienter med behandlingsresistent schizofreni. En mer ensartet praksis kan nås ved at man i utdannelsen av personell innen psykisk helsevern øker fokuset på identifisering av, og tiltak ved, behandlingsresistent schizofreni.

### Styrker og svakheter

Studiens styrke er at analysene er gjort på komplette nasjonale data på forskrivning av klopazapin utlevert fra apotek. Det omfattende materialet har muliggjort sammenligninger ikke bare mellom ulike regioner, men også mellom kjønn og aldersgrupper. En svakhet er at forskrivning fra sykehus, hvor oppstart av klopazapin oftest skjer (21), ikke er med i dataene. Vi kan ikke utelukke at klopazapin i fylker med lengre avstander til sykehus oftere utprøves poliklinisk. I så tilfelle ville dataene fra

Reseptregisteret overestimere den relative forskrivningen i fylker med lang avstand til sykehus. Videre kan våre data ikke si noe om indikasjon for forskrivning, kombinasjonsbehandling med andre antipsykotiske legemidler eller om preparatet er brukt som forskrevet. Et viktig poeng er også at klopazapin brukes ved andre kroniske psykoser som vrangforestillingslidelse (F22.0) og schizoaftaktiv lidelse (F25.0) og psykose ved Parkinsons sykdom. Vi valgte å hente ut data på andelen pasienter med diagnosen schizofreni i ulike regioner og inkluderte ikke de andre diagnosegruppene.

### Konklusjon

I nasjonale retningslinjer anbefales klopazapin til pasienter med schizofreni etter to mislyk-

kede behandlingsforsøk med andre antipsykotiske legemidler. I denne studien fant vi fylkesvise forskjeller i forskrivningen av klopazapin som ikke forklares av variasjoner i andelen av befolkningen som mottar behandling for diagnosen schizofreni. Pasienter med behandlingsresistent schizofreni har oftest alvorlige sykdomsforløp, og lokale retningslinjer må sikre at pasientene tilbys anbefalt medikamentell behandling.

Vi takker Arne E. Vaaler for kommentarer til artikkelen.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 18.2.2019, første revisjon innsendt 21.5.2019, godkjent 18.6.2019.

#### MORTEN BRIX SCHOU

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

#### OLE KRISTIAN DRANGE

er ph.d.-student og konstituert overlege.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har aksjer i Nordic Nanovector, som utvikler legemidler for hematologisk kreft. Selskapet har ingen relasjon til klopazapin eller andre legemidler for psykiske lidelser.

#### SVERRE GEORG SÆTHER

er ph.d., spesialist i psykiatri og overlege.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har aksjer i Nordic Nanovector, som utvikler legemidler for hematologisk kreft. Selskapet har ingen relasjon til klopazapin eller andre legemidler for psykiske lidelser.

#### LITTERATUR

- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951–62.
- Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. Lest 18.6.2019.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical Guideline cg178. Lest 18.6.2019.
- Kane J, Kishimoto T, Correl CU. Evaluation and management of treatment-resistant schizophrenia UpToDate versjon 11.0, 2018. Lest 18.6.2019.
- BMJ Best Practice. Schizophrenia, Treatment algorithm. Lest 18.6.2019.
- Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 136: 37–51.
- Castillejos MC, Martín-Pérez C, Moreno-Küstner B. A systematic review and meta-analysis of the incidence of psychotic disorders: the distribution of rates and the influence of gender, urbanicity, immigration and socio-economic level. *Psychol Med* 2018; 48: 1–15.
- McGrath J, Saha S, Chant D et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 67–76.
- Stroup TS, Gerhard T, Crystal S et al. Geographic and clinical variation in clozapine use in the United States. *Psychiatr Serv* 2014; 65: 186–92.
- Gotfredsen DR, Wils RS, Hjorthøj C et al. Stability and development of psychotic symptoms and the use of antipsychotic medication - long-term follow-up. *Psychol Med* 2017; 47: 2118–29.
- Kroken RA, Johnsen E, Ruud T et al. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 24.
- Howes OD, Vergunst F, Gee S et al. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 481–5.
- Pakkeforløp for utredning og behandling i psykisk helsevern, voksne [gjelder fra 1. januar 2019]. IS-2641. Oslo: Helsedirektoratet, 2018. Lest 18.6.2019.
- Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/reseptregisteret/> Lest 18.6.2019.
- World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Lest 31.5.2018.
- Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall, 1991.
- Vassos E, Agerbo E, Mors O et al. Urban-rural differences in incidence rates of psychiatric disorders in Denmark. *Br J Psychiatry* 2016; 208: 435–40.
- Wimberley T, Pedersen CB, MacCabe JH et al. Inverse association between urbanicity and treatment resistance in schizophrenia. *Schizophr Res* 2016; 174: 150–5.
- Wilby KJ, Johnson EG, Johnson HE et al. Evidence-based review of pharmacotherapy used for Parkinson's disease psychosis. *Ann Pharmacother* 2017; 51: 682–95.
- Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22: 417–28.
- Nielsen J, Røge R, Schjerning O et al. Geographical and temporal variations in clozapine prescription for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 818–24.
- Nielsen J, Dahm M, Lublin H et al. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 965–71.

**ELISABETH TALLAKSEN ULSETH***elisabeth.tallaksen.ulseth@sshf.no*  
Barne- og ungdomsavdelingen  
Sørlandet sykehus Kristiansand**ANNE FREUCHEN**Avdeling for barn og unges psykiske helse  
Sørlandet sykehus Kristiansand**UNNI METTE STAMNES KÖPP**Barne- og ungdomsavdelingen  
Sørlandet sykehus Kristiansand

# Akutt forgiftning blant barn og ungdom i Agder

## BAKGRUNN

Selvpåførte forgiftninger er vanlig hos ungdom og en risikofaktor for selvmord. Formålet med studien var å kartlegge ulike forhold ved pasienter 0–18 år som ble innlagt grunnet akutt forgiftning.

## MATERIALE OG METODE

Alle innleggelser grunnet akutte forgiftninger ved Barne- og ungdomsavdelingene ved Sørlandet Sykehus (Arendal og Kristiansand) i perioden 1.8.2014–31.7.2015 ble registrert prospektivt ved hjelp av et eget skjema som ble fylt ut under innleggelsen.

## RESULTATER

Det var totalt 88 innleggelser fordelt på 68 ungdommer (gjennomsnittsalder 15,5 år, SD 1,5) og 13 barn (gjennom-

snittsalder 2,8 år, SD 2,8). Forgiftningen kunne kategoriseres som selvskadende atferd hos 32 (47%) av ungdommene, mens 35 (52%) var rusrelaterte. 37 (54%) av ungdommene hadde vært eller var i behandling ved Avdeling for barn og unges psykiske helse (ABUP). Totalt ble 15 (22%) av ungdommene vurdert som suicidale. Videre oppfølging ved Avdeling for barn og unges psykiske helse ble tilbudt 30 (94%) av ungdommene som oppgav selvskadning som hensikt med forgiftningen, og 7 (20%) i gruppen med rusrelaterte forgiftninger.

## FORTOLKNING

Ungdommene som oppga selvskadning som hensikt ble i stor grad tilbudt videre oppfølging, mens ungdom med rusrelaterte forgiftninger fikk lite tilbud om oppfølging.



**HOVEDFUNN**

Kartleggingen av innleggelser grunnet akutt forgiftning blant barn og ungdom i Agder-fylkene viste at legemidler var hyppigst brukte substans etterfulgt av alkohol

Om lag halvparten av forgiftningene hos ungdom var uttrykk for selvskading, den andre halvparten var rusrelaterte

54 % av ungdommene var eller hadde vært i behandling ved Avdeling for barn og unges psykiske helse, og 22 % ble vurdert som suicidale under innleggelsen

Ungdommene med rusrelatert forgiftning fikk lite tilbud om oppfølging

**S**elvpåførte og aksidentelle akutte forgiftninger er en vanlig årsak til innleggelse i barne- og ungdomsavdelinger (1–3). Studier viser at ungdom som skader seg selv har langt høyere risiko for å begå selvmord enn i befolkningen for øvrig (1). Av ungdom som har vært innlagt én gang grunnet akutt forgiftning, vil 15–19 % reinnlegges med ny forgiftning (1, 3). Riktig oppfølging etter første innleggelse er derfor viktig for å hindre ytterligere risikoatferd og i verste fall selvmord.

Det er gjort få norske prevalensstudier som spesifikt viser antall barn og ungdom som legges inn i barneavdelinger grunnet akutt forgiftning (3). De fleste barne- og ungdomsavdelinger har nå hevet sin øvre aldersgrense fra 16 til 18 år. Da insidensen av selvpåførte forgiftninger øker gjennom ungdomsalderen og inn i ung voksen alder (2–4), vil den økte aldersgrensen trolig medføre flere innleggelser grunnet selvpåførte forgiftninger. Dette stiller krav til økt kunnskap om denne pasientgruppen i barne- og ungdomsavdelinger.

Studiens formål var å kartlegge pasienter i alderen 0–18 år som ble innlagt grunnet akutt forgiftning ved Barne- og ungdomsavdelingene ved Sørlandet sykehus i Kristiansand og Arendal gjennom ett år. I tillegg til demografiske forhold ville vi få oversikt over hvilke typer legemidler og/eller rusmidler som ble inntatt og i hvilken hensikt forgiftningen ble gjort. Videre ønsket vi å undersøke om det ble

gjort vurdering av selvmordsfare og hvilken oppfølging som ble tilbudt ungdommene etter utskrivning.

**Materiale og metode**

I perioden 1.8.2014–31.7.2015 ble alle innleggelser grunnet forgiftning ved barne- og ungdomsavdelingene ved Sørlandet sykehus i Kristiansand og Arendal registrert prospektivt. Avdelingene dekker en barnepopulasjon på ca. 65 000 og hadde i 2015 til sammen 3 980 innleggelser av pasienter 0–19 år (ikke medregnet innleggelser på nyfødt intensiv). I løpet av innleggelsen fylte barnelege ut et skjema som kartla ulike forhold (appendiks på tidsskriftet.no). Med unntak av utfyllingen av skjemaet var behandlingen av de inkluderte pasientene den samme som til vanlig. I forkant av og underveis i prosjektperioden fikk alle legene ved avdelingene informasjon om hvilke pasienter som skulle inkluderes og hvordan skjemaet skulle fylles ut.

Alle skjemaene ble gjennomgått i etterkant. I flere tilfeller manglet opplysninger, og disse ble da hentet fra pasientens journal fra innleggelsen. Dersom opplysningene verken var å finne i skjema eller journal fra innleggelsen, ble dette registrert. For å sikre at alle innleggelser ble registrert i materialet, ble det gjort gjentatte diagnosekodesøk i løpet av og etter prosjektperioden (diagnosekoder T4n-T50, F10-F19 og X6n). I de tilfellene der pasienter som passet inklusjonskriteriene ble oppdaget ved diagnosekodesøk, men hvor skjema ikke hadde blitt fylt ut under innleggelsen, ble opplysningene hentet fra pasientens journal fra innleggelsen. Dersom en pasient ble innlagt flere ganger i prosjektperioden, ble kun den første innleggelsen inkludert.

Skjemaet kartla alder og kjønn. Vi registrerte barnets/ungdommens bosituasjon i følgende kategorier: samlet familie (bor med begge foreldre), splittet familie (foreldre skilt eller bor hos eneforsorger), fosterhjem, institusjon eller aleneboende.

I skjemaet registrerte vi substansene i kategoriene alkohol, narkotika, paracetamol og annet. Da andre legemidler enn paracetamol var inntatt i mange tilfeller, endret vi kategoriene til følgende i arbeidet med dataene: legemidler (reseptbelagte og håndkjøpspreparater), illegale rusmidler, alkohol, blandingsforgiftninger (legemidler eller illegale rusmidler kombinert med alkohol) og andre/ukjent (der substansen var vanskelig å kategorisere). I de fleste tilfellene hadde legen

som fylte ut skjemaet, spesifisert hvilken substans som var inntatt under «annet». Der det ikke var spesifisert i skjemaet, ble opplysningen hentet fra journal.

Skjemaet kartla ikke hvordan ungdommene hadde fått tilgang på legemidlene de inntok. Dette anså vi som et interessant poeng. Basert på journal registrerte vi om legemidlene var ungdommens egne terapeutiske eller om de var funnet i hjemmet. Hvis dette ikke var journalført, søkte vi i medikamentmodul for å kartlegge om legemidlet var skrevet ut til ungdommen. Der man ikke kunne vite dette med sikkerhet, ble det registrert som ukjent.

Skjemaet hadde tre avkrysningsmuligheter for hensikt med intoksikasjonen: «ulykke» der substansen ble inntatt ved en feil, eksempelvis der små barn fant medisiner på badet, «selvskading» der forgiftningen var ledd i selvskadende atferd, eller «annet» som var ment å dekke rusrelaterte forgiftninger og andre vanskelig definerbare situasjoner. Mange av pasientene med rusrelaterte forgiftninger ble imidlertid feilaktig plassert i gruppen «ulykke» av legen som fylte ut skjemaet, og pasientenes journaler ble derfor gjennomgått i ettertid for å sikre at pasientene ble plassert i riktig gruppe. I den følgende presentasjonen er disse kategorier brukt: ulykke, selvskading, rusrelaterte forgiftninger og annet.

Det ble registrert om ungdommen hadde tegn til annen selvskading, for eksempel arr etter kutting, og vi kartla om ungdommen tidligere var utsatt for vold eller overgrep. Man registrerte om det ble bedt om tilsyn fra Avdeling for barn og unges psykiske helse under innleggelsen og om disse vurderte selvmordsfaren som forhøyet. Opplysninger om hvilke ungdommer som var eller hadde vært i behandling ved Avdeling for barn og unges psykiske helse, ble hentet fra avsnittet «tidligere sykdommer» i inntaksjournalen i etterkant av prosjektperioden. Eventuell oppfølging etter utskrivning ble også registrert.

Alle data ble samlet og bearbeidet i SPSS versjon 23.

Prosjektet ble forankret i ledelsen for Medisinsk klinikk og Avdeling for barn og unges psykiske helse ved Sørlandet sykehus og godkjent som kvalitetssikringsprosjekt i Norsk senter for forskningsdata. Prosjektet ble godkjent uten innhenting av samtykke.

**Resultater**

I ettårsperioden registrerte vi 88 innleggelser fordelt på 81 pasienter. Pasientene fordelte seg

i to grupper: 13 barn (16 %) 0–8 år (gjennomsnittsalder 2,8 år, SD 2,8) og 68 ungdommer (84 %) 13–18 år (gjennomsnittsalder 15, 5 år, SD 1,5). Noen ungdommer ble innlagt flere ganger i løpet av perioden. Kun den første innleggelsen er inkludert. I barnegruppa avdekket vi kun aksidentelle forgiftninger med varierende substanser, og gruppa presenteres ikke nærmere.

Sentrale kjennetegn ved ungdomsgruppa presenteres i tabell 1. Jenter var overrepresentert med 48 innleggelser (71 %). Legemiddelforgiftninger var hyppigste årsak til innleggelse (29 tilfeller, 43 %) etterfulgt av alkohol (26 tilfeller, 38 %). Alkohol var vanligste substans blant guttene (10 tilfeller, 50 %).

Legemidler var involvert i 32 (47 %) av forgiftningene, hvorav 29 rene legemiddelforgiftninger og tre som ledd i blandingsforgiftning. Paracetamol var inntatt i 16 (24 %) av tilfellene. Jentene utgjorde 24 av 29 tilfeller med rene legemiddelforgiftninger. Der legemidler var inntatt, var det benyttet egne terapeutiske legemidler i 14 (44 %) tilfeller, mens legemidlene i 16 (50 %) av tilfellene var funnet i hjemmet.

Selvskading ble oppgitt som hensikt ved forgiftningen i 32 (47 %) av tilfellene. Rusrelaterte forgiftninger var årsak til 35 (52 %) av innleggelsene.

Hos 24 (35 %) var det registrert tidligere/annen selvskading, nesten utelukkende hos jenter. Tidligere forgiftninger var registrert hos 13 ungdommer (19 %).

Totalt hadde 37 (54 %) av ungdommene et avsluttet eller aktivt behandlingstilbud ved Avdeling for barn og unges psykiske helse. Dette var tilfellet for 28 (88 %) av ungdommene som oppga selvskading som hensikt ved forgiftningen, og for åtte (23 %) av tilfellene der forgiftningen var rusrelatert. Tilsyn for vurdering av selvmordsfare ble rekvisitert ved 37 (54 %) av innleggelsene og alltid når selvskading eller suicidforsøk var oppgitt som hensikt ved forgiftningen. Det ble bedt om tilsyn ved 28 (97 %) tilfeller av legemiddelforgiftninger og ved tre (12 %) tilfeller av alkoholforgiftninger. Totalt ble 15 (22 %) av ungdommene vurdert til å ha forhøyet selvmordsfare, 11 (23 %) jenter og fire (20 %) gutter.

Opplysninger om ungdommen hadde vært utsatt for vold eller overgrep var i 60 tilfeller (88 %) ikke registrert, verken på skjema eller i journal.

Totalt ble 37 ungdommer (54 %) fulgt videre ved Avdeling for barn og unges psykiske helse etter utskrivning fra Barne- og ungdomsavdelingen, 9 (12 %) av disse med akutt innleggelse. Fastlegen eller andre deler av primærhelsetjen-

esten ble aldri skissert som oppfølgingsinstans i epikrisene.

## Diskusjon

I løpet av ett år ble 81 barn og ungdom innlagt med forgiftning. Blant barna dreide det seg utelukkende om aksidentelle forgiftninger. Hos ungdommene fant vi at inntak av legemidler var vanligere hos jenter, mens alkohol dominerte som årsak hos guttene. Imidlertid hadde også 33 % av jentene inntatt alkohol. Som i flere europeiske studier fant vi at paracetamol var det hyppigst forekommende legemiddelet (4). Foruten paracetamol brukte ungdommene i stor grad egne, terapeutiske legemidler. Å eliminere tilgang til metoder er vist å være et viktig tiltak for å hindre gjentatt selvskading og selvmord (2). Veiledning til foreldre om oppbevaring og administrering av legemidler kan være et viktig forebyggende tiltak.

Dysfunksjonelle familieforhold er en risikofaktor for selvskadende atferd (5). Det er verdt å merke seg at 25 % av ungdommene bodde utenfor foreldrehjemmet, enten alene, i institusjon eller i fosterhjem.

I ungdomsgruppen var nesten halvparten av forgiftningene knyttet til selvskading, mens rundt halvparten av innleggelsene var rusrelaterte. Underliggende psykisk lidelse er en kjent risikofaktor for selvskadende atferd hos ungdom (5, 6). Dette samsvarer med vårt materiale, hvor 54 % av ungdommene tidligere hadde vært eller var i aktiv behandling ved Avdeling for barn og unges psykiske helse. I de tilfellene der selvskading ble oppgitt som hensikt med forgiftningen, førte Avdeling for barn og unges psykiske helse alltid tilsyn etter anmodning. Imidlertid var det kun bedt om tilsyn i syv av 37 (19 %) tilfeller med rusrelaterte forgiftninger. Det kan virke som inntak av alkohol og illegale rusmidler ikke blir ansett som risikoatferd, men som normal ungdomsoppførsel. Dette til tross for at Hodgins og medarbeidere i 2009 viste at det var signifikant økt risiko for død, psykisk lidelse og videre misbruk hos svensk ungdom som søkte hjelp for misbruk av rusmidler (7). Gruppen med rusrelaterte forgiftninger utgjør en stor del av vårt materiale, og vi tror innleggelser med akutt forgiftning gir en god mulighet til å kartlegge ungdoms drikke- og rusvaner, enten under innleggelsen eller hos fastlegen.

I vårt materiale ble hele 15 (22 %) av ungdommene vurdert til å ha forhøyet selvmords-

**Tabell 1** Ungdom innlagt ved Barne- og ungdomsavdelingene ved Sørlandet sykehus pga. forgiftning perioden 1.8.2014–31.7.2015. ABUP = Avdeling for barn og unges psykiske helse.

Variabel	Antall innleggelser (%)
Kjønn	
Jente	48 (71)
Gutt	20 (29)
Bosituasjon	
I samlet familie	26 (38)
I splittet familie	22 (32)
I fosterhjem	5 (7)
I institusjon	5 (7)
Alene	7 (10)
Ikke journalført	3 (4)
Inntatt substans	
Legemidler	29 (43)
Alkohol	26 (38)
Illegale rusmidler	< 5
Blandingsforgiftning	8 (12)
Andre/ukjent	< 5
Tilgang legemidler	
Egne terapeutiske legemidler	14 (21)
Funnet hjemme	16 (24)
Ukjent/ikke journalført	2 (3)
Ikke relevant	36 (53)
Hensikt	
Selvskading	32 (47)
Rusrelatert forgiftning	35 (52)
Annet	< 5
Tidligere/annen selvskading	
Ja	24 (35)
Nei	44 (65)
Tidligere forgiftning	
Ja	13 (19)
Nei	55 (81)
Har vært/er pasient i ABUP	
Ja	37 (54)
Nei	31 (46)
Mottatt tilsyn fra ABUP	
Ja	37 (54)
Nei	31 (46)
Vurdert som suicidal av ABUP	
Ja	15 (22)
Nei	22 (32)
Ikke vurdert	31 (46)
Planlagt oppfølging	
Innleggelse i ABUP	8 (12)
Poliklinisk i ABUP	29 (43)
Ingen	31 (46)

fare. Selvpåførte forgiftninger er ikke en vanlig selvmordsmetode hos ungdom (2, 8, 9). Imidlertid undersøkte Tørmoen og medarbeidere i 2012 en norsk ungdomspopulasjon og fant at 1/3 av ungdom som hadde skadet seg selv, også oppga tidligere selvmordsforsøk (10). En studie fra Finland om selvmord blant barn og ungdom viste at 17 % av kvinnene som begikk selvmord, tidligere hadde vært innlagt med selvpåført forgiftning (9). Dette understreker viktigheten av å se selvpåførte forgiftninger som en risikofaktor for selvmord.

Da tidligere vold og overgrep er kjente trigger for risikoatferd i ungdomstiden (11) og er vist å kunne forklare opp mot en tredjedel av selvskading hos kvinner (12), ønsket vi spesielt å kartlegge om ungdommene hadde blitt utsatt for vold eller overgrep. En interessant observasjon var at det i 88 % av tilfellene ikke fantes opplysninger om dette i journal eller i skjemaet. Det kan se ut til at dette er tema vi ikke tar opp med ungdommene, noe som er interessant i lys av Barnevoldsutvalgets rapport fra mai 2017 (13) som nettopp understreker at alle deler av hjelpeapparatet gjør for lite for å avdekke vold, overgrep og omsorgssvikt mot barn og ungdom. Det kan argumenteres

med at dette er tema Avdeling for barn og unges psykiske helse forventes å ta opp og som dermed ikke hører hjemme i en somatisk journal, men studier har vist at denne typen opplysninger ofte blir mangelfullt kartlagt også etter langvarig oppfølging ved avdelingen (14). Barneleger skal selvfølgelig ikke kartlegge dette hos alle barn og ungdom som legges inn med akutt forgiftning uansett årsak, men hos ungdom med alvorlig risikoatferd kan man diskutere om dette bør undersøkes mer rutinemessig. I så tilfelle bør riktig instans for denne kartleggingen avklares, slik at allerede sårbare ungdommer ikke faller mellom to stoler.

Mangelen på kunnskap om hvilken oppfølging denne pasientgruppen har mest nytte av, understrekes i store oversiktsartikler (2). I vårt materiale ble 47 % skrevet ut uten noen form for oppfølging. Særlig gjelder dette gruppen med rusrelaterte forgiftninger, der andelen uten oppfølging var 80 %. Særlig oppsiktsevkende er det at fastlegene, som burde kunne ha en nøkkelrolle i videre kartlegging og oppfølging av ungdom med risikoatferd, aldri nevnes som aktuell oppfølgingsinstans i epikrisen.

### Begrensninger

Materialet er lite, men vi ser ikke at det er grunn til å tro at ungdom i Agder skiller seg vesentlig fra annen ungdom i Norge. Det er ikke registrert pasienter som vurderes på legevakst eller hos fastlege.

Da vi ikke tester rutinemessig for andre rusmidler enn alkohol med mindre det har betydning for videre behandling, kan andelen forgiftninger med illegale rusmidler eller blandingsforgiftninger være underestimert.

I arbeidet med dataene kom det frem flere interessante poeng som burde vært kartlagt i skjemaet, men som vi måtte få oversikt over gjennom pasientens journal. Slik ble vi oppmerksomme på det som i våre øyne er studiens største begrensning: at mange opplysninger er mangelfullt journalført, noe som gjorde at ikke alle data kunne kartlegges med så stor nøyaktighet som ønsket. I lys av at studiet er definert som et kvalitetsforbedringsprosjekt, kan mangelfull journalføring sees som et interessant funn i seg selv.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 21.12.2017, første revisjon innsendt 14.5.2018, godkjent 20.6.2019.

#### ELISABETH TALLAKSEN ULSETH

er lege i spesialisering i barnesykdommer ved Sørlandet sykehus Kristiansand.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### ANNE FREUCHEN

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

#### UNNI METTE STAMNES KÖPP

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

#### LITTERATUR

- Hawton K, Bergen H, Kapur N et al. Repetition of self-harm and suicide following self-harm in children and adolescents: findings from the Multicentre Study of Self-harm in England. *J Child Psychol Psychiatry* 2012; 53: 1212–9.
- Hawton K, Saunders KE, O'Connor RC. Self-harm and suicide in adolescents. *Lancet* 2012; 379: 2373–82.
- Fadum EA, Stanley B, Qin P et al. Self-poisoning with medications in adolescents: a national register study of hospital admissions and readmissions. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36: 709–15.
- Diggins E, Kelley R, Cottrell D et al. Age-related differences in self-harm presentations and subsequent management of adolescents and young adults at the emergency department. *J Affect Disord* 2017; 208: 399–405.
- Nistor N, Jitareanu C, Frasinariu OE et al. Epidemiologic profile and triggering factors of voluntary poisoning in teenagers. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e5831.
- Bennardi M, McMahon E, Corcoran P et al. Risk of repeated self-harm and associated factors in children, adolescents and young adults. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 421.
- Hodgins S, Larm P, Molero-Samuleson Y et al. Multiple adverse outcomes over 30 years following adolescent substance misuse treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 484–93.
- Freuchen A, Kjelsberg E, Grøholt B. Suicide or accident? A psychological autopsy study of suicide in youths under the age of 16 compared to deaths labeled as accidents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2012; 6: 30.
- Lahti A, Harju A, Hakko H et al. Suicide in children and young adolescents: a 25-year database on suicides from Northern Finland. *J Psychiatr Res* 2014; 58: 123–8.
- Tørmoen AJ, Rossow I, Larsson B et al. Nonsuicidal self-harm and suicide attempts in adolescents: differences in kind or in degree? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013; 48: 1447–55.
- Norman RE, Byambaa M, De R et al. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012; 9: e1001349.
- Moore SE, Scott JG, Ferrari AJ et al. Burden attributable to child maltreatment in Australia. *Child Abuse Negl* 2015; 48: 208–20.
- Norges offentlige utredninger. Svikt og svik: gjennomgang av saker hvor barn har vært utsatt for vold, seksuelle overgrep og omsorgssvikt. NOU 2017:12. Lest 20.6.2019.
- Reigstad B, Jørgensen K, Wichstrøm L. Diagnosed and self-reported childhood abuse in national and regional samples of child and adolescent psychiatric patients: prevalences and correlates. *Nord J Psychiatry* 2006; 60: 58–66.

NICOLAY BLIX WERNER  
*nico\_werner@hotmail.com*  
Akershus universitetssykehus

KJERSTI MYHRE  
Avdeling for fysikalsk medisin og rehabilitering  
Oslo universitetssykehus

ERIK L. WERNER  
Sørlandet sykehus Arendal  
Det medisinske fakultet  
Universitetet i Oslo

# Tverrfaglig behandlingstilbud til pasienter med ryggsmarter ved et lokalsykehus

## BAKGRUNN

Ryggsmarter regnes som den hyppigste enkeltårsaken til sykefravær. Ved Sørlandet sykehus Arendal ble det i 2010 gjennom Raskere tilbake-ordningen etablert et tverrfaglig behandlingstilbud basert på gjeldende retningslinjer for ryggpasienter. I denne studien presenteres erfaringer fra seks år med behandlingstilbudet.

## MATERIALE OG METODE

Pasienter som ble henvist til Sørlandet sykehus Arendal i perioden 2011–16 på grunn av langvarige ryggplager, fikk tilbud om tverrfaglig behandling. Dette inkluderte individuell samtale med lege, fire uker gruppebasert ryggskole og fysioterapeutledet trening samt åtte uker med enten fysioterapeutveiledet trening eller egentrening. Sykmeldingsgrad og funksjonsnivå gjennom skår på Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) ble rapportert ved start og etter 4 og 12 uker.

## RESULTATER

Totalt 433 yrkesaktive pasienter gjennomførte behandlingstilbudet. Gjennomsnittsalderen var 41,9 år og 52 % var kvinner. 57 % var sykmeldt ved start og de øvrige ble vurdert å ha høy risiko for å bli sykmeldt. 7,5 % av disse ble sykmeldt i løpet av observasjonsperioden, mens 28,5 % av de sykmeldte ble helt friskmeldt. 52,7 % av pasientene hadde klinisk signifikant reduksjon i RMDQ-skår (> 3,5 poeng).

## FORTOLKNING

Det tverrfaglige behandlingstilbudet synes å bedre funksjonen og redusere sykefraværet hos pasienter med langvarige ryggplager. Denne studien har kort oppfølgingstid og ingen kontrollgruppe, så observasjonene må derfor tolkes med forsiktighet.

**HOVEDFUNN**

433 yrkesaktive pasienter med korsryggssmerter fullførte et Raskere tilbake-tilbud ved Sørlandet sykehus Arendal i perioden 2011–16.

Over halvparten hadde en klinisk signifikant bedret funksjonsskår etter 12 uker

Nesten halvparten av de sykmeldte gikk helt eller delvis tilbake til jobb

**R**ygglager er et helseproblem for den enkelte og for samfunnet. Ingen annen lidelse rammer så mange og fører til mer arbeidsuførhet (1). Direkte og indirekte kostnader er 13–15 milliarder kroner årlig i Norge (2).

Akutte, uspesifikke korsryggssmerter går som regel over av seg selv innen få uker (2–4). Ved varighet over 6–8 uker anbefaler man både i norske og i europeiske retningslinjer en tverrfaglig behandling med fysisk trening og kognitiv terapi (2, 5).

Sørlandet sykehus Arendal var i 1997 blant de første i Norge som opprettet en ryggpoliklinikk (6). Man ønsket en felles dør inn til spesialisthelsetjenesten for alle ryggpasienter. Pasientene ble undersøkt av lege og/eller fysioterapeut og deretter vurdert for kirurgisk behandling eller konservativ behandling i treningsgrupper (6). I perioden 2010–18 var tilbudet organisert som et Raskere tilbake-tiltak.

I denne studien ønsket vi å kartlegge eventuelle endringer i funksjon og sykefravær hos pasientene som gjennomførte behandlingstilbudet.

**Materiale og metode**

Dette er en deskriptiv gjennomgang av data fra pasienter med langvarige korsryggssmerter som fikk behandlingstilbud ved Sørlandet sykehus Arendal i tidsrommet 15.8.2011–31.12.2016.

Publisering av dataene er vurdert av Regional etisk komité Sør-Øst (REK) som ikke-søknadspiktig, og Norsk senter for forskningsdata (NSD) har ikke hatt innsigelser.

**Deltakere**

Alle pasientene var henvist til ryggpoliklinikken fra fastlegen på grunn av korsryggssmerter som hadde vart mer enn 4–6 uker, og som

var eller hadde høy risiko for å bli sykmeldt. Pasientene fikk først en klinisk undersøkelse av fysioterapeut, som i samråd med en nevrolog avgjorde om pasienten skulle tilbys konservativ behandling eller vurderes i tverrfaglig ryggmøte med ortoped og radiolog med tanke på operasjon. Pasientene som ble anbefalt konservativ behandling, ble invitert til å delta i ryggtilbudet. De pasientene som først ble sendt til vurdering for operasjon, men som i tverrfaglig møte ble anbefalt konservativ behandling, ble også invitert til å delta i ryggtilbudet. Pasientene kunne ha korsryggssmerter med eller uten nerverotaffeksjon, men var uten operasjonsindikasjon, og man hadde utelukket alvorlig underliggende årsak til smertene.

Siden Raskere tilbake er knyttet til sykefravær, var det noen pasienter som falt utenom disse kriteriene. Det gjaldt pensjonister, studenter, arbeidsledige, hjemmeverende og de som allerede hadde arbeidsavklaringspenger eller uføretrygd. Disse fikk delta i tiltaket dersom det var ledige plasser på kursene. Dette gjaldt for 101 pasienter, som ikke omtales nærmere i denne artikkelen.

**Behandlingstilbudet**

Pasientene som valgte å delta i behandlingstilbudet møtte først til en 30 minutters konsultasjon med lege med lang erfaring med ryggplager. Formålet med konsultasjonen var å få frem eventuelle negative tanker, yrkesaktivitetshindringer og feiloppfatninger som kunne tenkes å bidra til å kronifisere plagene. Deretter ble pasientene inkludert i grupper på seks til åtte personer som møttes tre ganger i løpet av tre uker. Det var ingen stratifisering til gruppene. Møtene var ledet av to erfarne fysioterapeuter og besto først av to timer undervisning i anatomi og smertefysiologi samt gruppesamtale om ryggplagens påvirkning på dagliglivet og uhensiktsmessige tolkninger av smertene. Deretter var det en time med bevegelsestrening. Fysioterapeutenes oppgave var å veilede pasientene og å gjøre dem oppmerksomme på eventuelle avvergingsbevegelser og unngåelsesatferd. Når pasientene stoppet opp for å unngå smerte, ble de oppfordret til å fortsette. Målet var å gjøre dem trygge på å kunne være i normal aktivitet.

Etter de fire ukene møtte pasientene til en times individuell konsultasjon med en av fysioterapeutene. Her ble de viktigste punktene fra undervisningen gjennomgått på nytt, i tillegg til at pasienten skrev ned egne mål for videre trening og arbeid de neste åtte ukene. I disse åtte ukene kunne pasientene velge mel-

lom egentrening og å fortsette ukentlig trening i fysioterapiledet gruppe. Alle møtte til en endelig evaluering med fysioterapeut til slutt.

**Registreringer**

Vi registrerte kjønn og alder, status for yrkesaktivitet og grad av sykmelding. I tillegg registrerte vi funksjonssvikt ved hjelp av Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ), som er et selvutfyllingsskjema med 24 utsagn som beskriver fysiske begrensninger grunnet ryggssmerter (7). For å forsikre seg om at svaret er relatert til ryggsmertene, inneholder hvert utsagn «på grunn av min ryggsmerte...», og det er den aktuelle situasjonen på svartidspunktet som gjelder. Hvert utsagn gir ett poeng, og pasienten får en skår mellom 0 og 24. Jo høyere skår, jo større funksjonssvikt.

**Utfallsmål**

Det primære utfallsmålet var endring av funksjon besvart ved RMDQ-skjemaet. I tråd med nyere studier valgte vi å anse en endring på 3,5 poeng som klinisk signifikant (8, 9). Det sekundære utfallsmålet var endring i sykmeldingsstatus. Pasientene rapporterte selv i hvilken grad de var sykmeldt.

Både RMDQ-skår og sykmelding ble registrert ved start, ved fire uker og ved 12 uker.

Vi ønsket også å se om det var forskjell mellom pasientene som valgte egentrening og de som valgte å fortsette ukentlig gruppetrening i de siste åtte ukene.

**Statistikk**

Data er registrert fortløpende i studieperioden og analysert i SPSS (IBM SPSS, versjon 23, SPSS inc., Chicago, IL, USA).

Endring i RMDQ-skår ble registrert som kontinuerlig variabel. Vi brukte parett-test for å undersøke endringene. For å undersøke forskjell i gruppene med egentrening versus gruppetrening brukte vi uavhengig t-test og khikvadrattest.

I Raskere tilbake-gruppen talte vi opp antall pasienter som var sykmeldt eller ikke. Sykmeldingsprosenten ble registrert ved oppstart og etter 12 uker. I gruppen som var sykmeldt ved oppstart, undersøkte vi en eventuell korrelasjon mellom endring i RMDQ-skår og endring i sykmeldingsprosent med lineær regresjonsanalyse. Endring i sykmeldingsprosent fra start til 12 uker var den avhengige variabelen, mens endring i RMDQ-skår fra start til 12 uker var uavhengig variabel. Vi kontrollerte for alder, kjønn og aktuell sykmeldingsprosent på starttidspunktet. Signifikansnivået ble satt til 5 %.

## Resultater

Totalt 563 pasienter påbegynte ryggtilbudet ved Sørlandet Sykehus Arendal fra høsten 2011 til og med 2016. Antall pasienter økte per år, fra 41 i 2011 til 109 i 2016. Vi har ikke data på de pasientene som takket nei til tilbudet. Det var fire pasienter som avbrøt behandlingen og vi mangler 12 ukers data for 25 pasienter. Totalt ble 433 pasienter inkludert. Tabell 1 viser demografiske data for disse pasientene ved inklusjonstidspunktet.

Ved oppstart var gjennomsnittlig RMDQ-skår 9,5 poeng hos kvinner og 9,1 poeng hos menn ( $p = 0,28$ ). 126 av de 209 mennene (60,3 %) og 120 av de 224 kvinnene (53,6 %) var sykmeldt ved inklusjon ( $p = 0,19$ ).

Gjennomsnittlig RMDQ-skår for de 433 pasientene var 9,3 (SD 4,4) ved start, 6,3 (SD 4,2) etter fire uker og 5,3 (SD 4,5) etter 12 uker. Gjennomsnittlig endring fra start til fire uker var 3,0 poeng (95 % KI 2,7–3,4) og fra start til 12 uker 4,0 poeng (95 % KI 3,6–4,5) (begge  $p < 0,001$ ).

228 pasienter (52,7 %) hadde en klinisk signifikant reduksjon ( $> 3,5$  poeng) i RMDQ-skår etter 12 uker. Det var 13 (3,0 %) som hadde en klinisk signifikant økning, mens 192 (44,3 %) hadde ingen endring.

Pasienter med egentrening ( $n = 172$ ) hadde en gjennomsnittlig bedring av RMDQ-skår på 3,5, sammenliknet med 4,5 for de som hadde gruppetrening ( $p = 0,026$ ).

Av 246 sykmeldte var det 16 (6,5 %) som hadde økt sykmeldingsgrad etter 12 uker, 118 (48 %) var helt ( $n = 70$ ) eller delvis ( $n = 48$ ) friskmeldt. 14 av de 187 (7,5 %) ikke-sykmeldte ved start var sykmeldt etter 12 uker.

Vi fant ingen signifikant sammenheng mellom egentrening versus gruppetrening og reduksjon i sykmeldingsprosenten blant de sykmeldte pasientene ( $p = 0,588$ ).

Resultat fra den lineære regresjonsanalysen er vist i tabell 2. Verken alder eller kjønn var signifikant assosiert med endring i sykmeldingsprosenten etter 12 uker. En reduksjon i RMDQ-skår ved 12 uker var signifikant assosiert med en reduksjon i sykmeldingsprosenten. Vår modell forklarte 23 % av sykefraværets variabilitet.

## Diskusjon

I denne studien har vi vist at ryggpasienter som deltok i et gruppebasert behandlingstilbud ved sykehuset, reduserte funksjonssvikten, og at halvparten av deltagerne hadde gjenopptatt yrkesaktivitet helt eller delvis 12 uker etter behandlingsstart.

Det er viktig å bemerke at ryggtilbudet ved Sørlandet Sykehus Arendal ble etablert som et Raskere tilbake-tilbud og ikke som et forskningsprosjekt. Vi har derfor ingen kontrollgruppe og kan ikke si noe sikkert om effekten av behandlingstilbudet sett mot det naturlige forløpet. Vi mangler også data på varighet av ryggsmertter og sykefravær før inklusjon og har heller ikke registrert komorbiditet eller andre demografiske, sosiale eller psykologiske faktorer som kan påvirke forekomst og varighet av ryggplager og sykefravær (10, 11). Andre faktorer enn bedret funksjon kan også ha hatt betydning for reduksjon av sykefraværet. Alle data i denne studien er selvrapportert, hvilket kan innebære mindre pålitelige data enn man har i offentlige registre. Studien har en kort observasjonstid og blir derfor mest å betrakte som et situasjonsbilde.

Til tross for disse begrensningene mener vi at denne studien har interessante funn, da dette er data fra en klinisk virkelighet i et mye benyttet behandlingstilbud. Tilsvarende tilbud er nå etablert ved de fleste sykehus i Norge. Vi registrerte mange pasienter, hadde lite frafall og benyttet enkle inklusjons- og eksklusjonskriterier som reflekterer den heterogene pasientgruppen som henvises til slike tilbud. Det har i tillegg vært få behandlere i prosjektet, og innholdet har ikke blitt vesentlig endret i løpet av observasjonsperioden.

Vi fant at 28,5 % av pasientene som var sykmeldt ved inklusjon, var tilbake i 100 % jobb etter 12 uker. Dette samsvarer med resultatene fra en prospektiv kohortstudie av 71 sykmeldte ryggpasienter som deltok i et Raskere tilbake-tiltak ved Ålesund sjukehus, der 31 % var tilbake i jobb 12 uker etter inklusjon (12).

I en klyngerandomisert studie fra osloregionen i 2016, COPE-studien, ble andelen sykmeldte redusert fra 36 % ved inklusjon til 9 % etter 12 uker i intervensjonsgruppen, mens andelen sykmeldte i kontrollgruppen ble redusert fra 28 % til 15 % (13). Dette er imidlertid en studie fra primærhelsetjenesten, der pa-

**Tabell 1** Yrkesaktive pasienter ( $N = 433$ ) som fullførte ryggbehandlingstilbudet ved Sørlandet sykehus Arendal i perioden 2011–16 og takket ja til å bli med i studien. Antall (%) dersom annet ikke er angitt. RMDQ = Roland Morris Disability Questionnaire, skala 0–24 (7).

	Pasienter (N = 433)
Gjennomsnittlig alder, år (SD)	41,9 (11,0)
Kvinner	224 (51,7)
Gjennomsnittlig RMDQ-skår ved start (SD)	9,3 (4,4)
Yrkesstatus ved start	
I arbeid	187 (43,2)
Sykmeldt < 20 %	9 (2,1)
Sykmeldt 20–80 %	84 (19,4)
Sykmeldt > 80 %	153 (35,3)

sientene ikke nødvendigvis er like de som er henvist til spesialisthelsetjenesten. Sammenligning med andre norske studier er vanskelig fordi studiene har benyttet ulike utfallsmål og gjort sine målinger på forskjellige tidspunkt (14, 15).

Pasientene hadde en gjennomsnittlig bedring i funksjon på 4,0 RMDQ-poeng i løpet av 12 uker. Til tross for at RMDQ-skår er hyppig benyttet som uttrykk for funksjon hos ryggpasienter, er det fortsatt usikkert hvor stor endring som er klinisk relevant (7–9, 16–17). Vår vurdering om endring på 3,5 poeng som klinisk signifikant, baserer seg på en oversiktsartikkel fra 2005 (8).

Mens COPE-studien også benyttet RMDQ som funksjonsskår, brukte Ålesund-studien Oswestry Disability Index (ODI). For dette funksjonsmålet regnes en reduksjon over 10 poeng som klinisk signifikant (8). Vi kan ikke direkte sammenligne disse skalaene, men begge gir uttrykk for pasientens egenrapporterte funksjon. Også i studien fra Ålesund

**Tabell 2** Lineær regresjonsanalyse med endring av RMDQ-skår som prediktor og endring i sykmeldingsprosent etter 12 uker som avhengig variabel hos sykmeldte pasienter med ryggsmertter som fullførte ryggbehandlingstilbudet ved Sørlandet sykehus Arendal 2011–16 ( $n = 246$ ). Vi har justert for alder, kjønn og sykmeldingsprosent ved oppstart. RMDQ = Roland Morris Disability Questionnaire. Både endring i sykmeldingsprosent og RMDQ-skår er kontinuerlige variabler, positiv verdi på endring av RMDQ er bedring i funksjon, positiv verdi på endring i sykefravær tilsvarer redusert sykmeldingsprosent.

Variabel	$\beta$ (95 % KI)
Alder (år)	0,035 (-0,29–0,551)
Kjønn (mann vs. kvinne)	0,109 (-0,271–17,88)
Sykmeldingsprosent ved studiestart	0,215 (0,153–0,494)
Endring RMDQ-skår (0–12 uker)	0,386 (2,31–4,20)

fant man en klinisk signifikant reduksjon (21,2 poeng) etter 12 uker. Studien hadde i likhet med vår studie ingen kontrollgruppe (12). I COPE-studien ble RMDQ-skår rapportert etter 4–5 uker. Både pasientene i intervensjonsgruppen og i kontrollgruppen hadde en bedring i funksjon på henholdsvis 4,1 og 4,3 poeng (13), som er noe bedre enn blant våre pasienter (3,0 etter fire uker). I COPE-studien ble likheten mellom gruppene forklart med at også kontrollgruppen gjennomgikk en intervensjon som i praksis var svært lik innholdet i intervensjonsgruppen (13).

En studie fra en tverrfaglig ryggpoliklinikk i Bergen i 2011 viste en noe mindre reduksjon i RMDQ-skår (2,9 poeng) (18). Tiltaket skiller seg imidlertid fra vår studie ved at det kun varte i tre og en halv uke, var mer intensivt og ved hjelp av kognitiv atferdsterapi spesifikt rettet mot frykt og unngåelsesatferd. En randomisert kontrollert studie fra Oslo universitetssykehus med 250 pasienter med degenerative korsryggssmerter viste ingen forskjell i behandling med glukosaminer eller placebo

i 12 uker (19). Disse pasientene hadde en reduksjon i RMDQ-skår på henholdsvis 3,4 og 3,2 poeng og kan indikere det naturlige forløpet hos pasientgruppen (19).

En oppdatert oversiktsartikkel fra Cochrane om ryggskole, definert som undervisning og trening, viser ingen sikker effekt av intervensjoner på verken funksjon, smerte eller sykmelding, verken ved akutte, subakutte eller kroniske ryggplager i forhold til annen behandling, placebo eller ingen behandling (20, 21). Det påpekes imidlertid at ingen av de inkluderte studiene i denne oversikten var av høy kvalitet. Høy heterogenitet gjør også sammenligninger svært vanskelig (20, 21).

I en annen oversiktsartikkel fra Cochrane om tverrfaglig biopsykososial behandling, som sannsynligvis er mer sammenlignbart med vårt behandlingstilbud, ble det funnet effekt på både funksjon, smerte og sykmelding for subakutte ryggplager, sammenlignet med standard behandling. Effekten av denne behandlingsmetoden sammenlignet med andre er mer usikker (22). For kroniske rygg-

plager er slik behandling mer effektiv på smerte og funksjon enn standard behandling og fysioterapi, mens den for sykmelding kun er mer effektiv enn fysioterapi (23).

Vi har i denne observasjonsstudien beskrevet erfaringer fra drøyt fem år med et behandlingstilbud i spesialisthelsetjenesten som er basert på gjeldende retningslinjer og i hovedsak er det konservative tilbudet som ryggpasienter i Norge får. Studiedesignet gjør at vi ikke kan trekke sikre konklusjoner med hensyn til effekt, men vi konstaterer at pasientene har bedret sin funksjon og at nesten halvparten ble helt eller delvis friskmeldt etter 12 uker.

*Artikkelen er levert som prosjektoppgave ved Universitetet i Oslo, men er ikke tidligere publisert.*

*Vi takker Liv Eikli og Ellen Askland i ryggtilbudet ved Sørlandet sykehus Arendal for verdifull hjelp til registrering og datainnsamling til denne studien.*

*Mottatt 23.1.2018, første revisjon innsendt 21.9.2018, godkjent 15.5.2019.*

#### NICOLAY BLIX WERNER

er lege i spesialisering og daglig leder i Sono Education.

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

#### KJERSTI MYHRE

er ph.d. og overlege.

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

#### ERIK L. WERNER

er ph.d., lege og professor i allmenntidmedisin.

*Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har hatt 10 % stilling som lege i Ryggpoliklinikken og fått støtte til kongress fra Ryggtilbudet.*

#### LITTERATUR

- Hoy D, March L, Brooks P et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 968–74.
- Lærum EBJ, Storheim K, Espeland A et al. Nasjonale retningslinjer for Korsryggssmerter med og uten nerverotaffeksjon. Oslo: Formidlings- og forskningsenheten for muskel- og skjelettlidelser (FORMI) og Sosial- og helsedirektoratet, 2007. Lest 15.5.2019.
- Pengel LH, Herbert RD, Maher CG et al. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *BMJ* 2003; 327: 323.
- van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 (suppl 2): S169–91.
- Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006; 15 (suppl 2): S192–300.
- Soldal D, Reiso H. Ryggpoliklinikk-foreløpige erfaringer fra Aust-Agder. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1797–9.
- Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine* 2000; 25: 3115–24.
- Ostelo RW, de Vet HC. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 593–607.
- Kovacs FM, Abaira V, Royuela A et al. Minimal clinically important change for pain intensity and disability in patients with nonspecific low back pain. *Spine* 2007; 32: 2915–20.
- Grotle M, Vøllestad NK, Veierød MB et al. Fear-avoidance beliefs and distress in relation to disability in acute and chronic low back pain. *Pain* 2004; 112: 343–52.
- Oyeflaten I, Hysing M, Eriksen HR. Prognostic factors associated with return to work following multidisciplinary vocational rehabilitation. *J Rehabil Med* 2008; 40: 548–54.
- Grotle MKL, Kopperstad A. Sykefravær og «Raskere tilbake»: En prospektiv klinisk studie av pasienter med langvarige ryggssmerter. *Fysioterapeuten* 2016; 83: 26–31.
- Werner EL, Storheim K, Løchting I et al. Cognitive patient education for low back pain in primary care: A cluster randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Spine* 2016; 41: 455–62.
- Myhre K, Marchand GH, Leivseth G et al. The effect of work-focused rehabilitation among patients with neck and back pain: a randomized controlled trial. *Spine* 2014; 39: 1999–2006.
- Storheim K, Brox JJ, Holm I et al. Predictors of return to work in patients sick listed for sub-acute low back pain: a 12-month follow-up study. *J Rehabil Med* 2005; 37: 365–71.
- Stratford PW, Binkley JM, Riddle DL et al. Sensitivity to change of the Roland-Morris Back Pain Questionnaire: part 1. *Phys Ther* 1998; 78: 1186–96.
- Monticone M, Baiardi P, Vanti C et al. Responsiveness of the Oswestry Disability Index and the Roland Morris Disability Questionnaire in Italian subjects with sub-acute and chronic low back pain. *Eur Spine J* 2012; 21: 122–9.
- Strand LL, Anderson B, Lygren H et al. Responsiveness to change of 10 physical tests used for patients with back pain. *Phys Ther* 2011; 91: 404–15.
- Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O et al. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 45–52.
- Parreira P, Heymans MW, van Tulder MW et al. Back Schools for chronic non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD011674.
- Poquet N, Lin CW, Heymans MW et al. Back schools for acute and subacute non-specific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD008325.
- Marin TJ, Van Eerd D, Irvin E et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for subacute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD002193.
- Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h444.

**ESPEN WALDERHAUG***espswal@ous-hf.no*

Seksjon rus- og avhengighetsbehandling ung  
Klinikk psykisk helse og avhengighet  
Oslo universitetssykehus

**KARL JOHAN SEIM-WIKSE**

Bedriftshelsetjenesten  
Akershus universitetssykehus

**ASLE ENGER**

Avdeling rus- og avhengighetsbehandling  
Klinikk psykisk helse og avhengighet  
Oslo universitetssykehus

**OLEG MILIN**

Seksjon rus- og avhengighetsbehandling ung  
Klinikk psykisk helse og avhengighet  
Oslo universitetssykehus

# Blandingsmisbruk – forekomst og registrering

**BAKGRUNN**

Kombinasjon av narkotiske stoffer er hovedårsak til dødelig overdose, og blandingsmisbruk er assosiert med større behandlingsbehov. Denne studien ser på registrering og prevalens av avhengighet til flere stoffer.

**MATERIALE OG METODE**

Rusdiagnoser på 147 døgnpasienter ved Seksjon rus- og avhengighetsbehandling ung, Oslo universitetssykehus, ble registrert og revurdert med fokus på ICD-10-diagnosen F19 (kaotisk inntak av flere rusmidler). Deretter ble diagnostikk utført i henhold til ICD-11.

**RESULTATER**

116 av 147 (79 %) hadde avhengighet til to eller flere rusmidler. Kun 22 av 147 (15 %) var diagnostisert med F19, men dette tallet økte til 52 av 147 (35 %) etter revurdering. Ved å bruke ICD-11 fant vi en prevalens av diagnosen 6C4F (avhengighet til flere forskjellige stoffer) på 79 %.

**FORTOLKNING**

Vi fant en underrapportering av ICD-10-diagnosen F19. Det er viktig å sette diagnosen F19, fordi blandingsmisbruk er underrapportert samtidig som det predikerer overdose, prognose og behandlingsbehov.



## HOVEDFUNN

ICD-10-diagnosen F19 (kaotisk inntak av flere rusmidler) var betydelig underrapportert (15 % vs. 35 %) i innkostjournal og epikrise hos rusmisbrukere innlagt til døgnbehandling

79 % av et utvalg på 147 pasienter hadde rusavhengighet til to eller flere narkotiske stoffer

**B**landingsmisbruk er vanlig og øker risikoen for negative helseeffekter (1). En studie som undersøkte alle (N = 194) overdosedødsfallene i Norge i 2012, fant i gjennomsnitt 4,9 forskjellige narkotiske stoffer per obduksjon og konkluderte at kombinasjonen av narkotiske stoffer (spesielt opioider + benzodiazepiner) er hovedårsaken til dødelig overdose (2). Blant de 194 døde var det ingen tilfeller der heroin ble påvist alene (2).

Rapportering av overdoser baserer seg i stor grad på ICD-10, den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer (3). Ett enkelt stoff, for eksempel heroin, blir som regel valgt som hovedårsak til død (2). Dette kan gi feil fremstilling fordi rusmiddelrelaterte dødsfall sjeldent skyldes kun ett enkelt rusmiddel (4). Vårt inntrykk er at overdosedødsfall skyldes et rusmønster preget av kaotisk bruk av flere forskjellige rusmidler. Blandingsmisbruk er også assosiert med dårligere prognose og høyere rater av komorbiditet med andre psykiske lidelser (5) samt høyere krav til behandlingens innhold og lengde (1, 5).

Man kan kommunisere bruk og avhengighet til flere stoffer med ICD-10-diagnosen F19 (3), men terskelen for å bruke den ser ut til å være høy. I veilederen for F19 står det: «Bare i tilfeller der mønsteret for stoffinntaket er kaotisk og tilfeldig, eller der man ikke kan skille effekten av forskjellige psykoaktive stoffer fra hverandre, skal diagnosen lidelser som skyldes bruk av flere stoffer (F19-) brukes.» Det ser ut til at de strenge kriteriene for diagnostisering av avhengighet til flere forskjellige stoffer avvikes i fremtiden. ICD-11 (6) skal etter planen avløse ICD-10 fra 2022. I ICD-11 skal man sette koden 6C4F hvis pasienten har et avhen-

ghetssyndrom til flere forskjellige stoffer, uten hensyn til bruksmønster.

I den kliniske hverdagen kan F19 varsle om høyere behandlingskrav og risiko, men vårt inntrykk er at kaotisk rusmiddelbruk forekom oftere enn det ble registrert. Denne studien undersøker rusdiagnoser i et utvalg døgnpasienter i tverrfaglig spesialisert behandling av ruslidelser (TSB). Prevalensen av ICD-10-diagnosen F19 registrert i pasientjournal ble sammenliknet med prevalensen av F19 ved journalgjennomgang.

## Materiale og metode

Vi gikk gjennom journalene til pasienter (N = 147) som hadde signert informert samtykke tilknyttet forskningsprosjektet «Youth Addiction Treatment Evaluation Project» (YATEP). Alle pasientene var innlagt til døgnbehandling i tidsrommet 1.1.2011–31.12.2017 ved Seksjon rus- og avhengighetsbehandling ung ved Oslo universitetssykehus. For å bli henvist må man være diagnostisert med rusavhengighet, og behandlingen har vanligvis en varighet på tre til seks måneder. Studien er godkjent av regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (2017/1536 REK sør-øst B) og personvernombudet ved Oslo universitetssykehus.

Innkostjournal og epikrise ble gjennomgått i detalj av en psykologspesialist og en legespesialist. Rusdiagnoser i ICD-10 (F10–F19, med unntak av tobakksavhengighet (F17)) for hver deltager ble registrert slik de fremkom i journal. Vi gjennomgikk deretter journalen på nytt og registrerte hvilke pasienter som passet inn i en streng forståelse av F19.

## Resultater

Utvalget besto av 93 (63 %) menn og 54 (37 %) kvinner. Deltagerne var i gjennomsnitt 23,6 (SD = 2,9) år og hadde fullført 10,8 (SD = 1,5) års utdanning (tabell 1).

Vi fant ICD-10-koden F19 registrert i journal hos 22 (15 %) av pasientene, men dette tallet økte til 52 (35 %) etter revurdering av to spesialister i konsensus. 116 av 147 (79 %) pasienter hadde to eller flere rusdiagnoser. Det vil si at 79 % av utvalget kvalifiserte for ICD-11-definisjonen på avhengighetssyndrom til flere forskjellige stoffer (6C4F).

**Tabell 1** Prevalens av ICD-10-rusdiagnoser i innkostjournal og epikrise ved Seksjon rus- og avhengighetsbehandling ung, Oslo universitetssykehus, for 147 pasienter innlagt til døgnbehandling i tidsrommet 1.1.2011–31.12.2017.

	Antall (kumulativ prosent)
F19 registrert i journal	22 (15 %)
F19 ved gjennomgang <sup>1</sup>	52 (35 %)
≥ 3 rusdiagnoser i journal	87 (61 %)
≥ 2 rusdiagnoser i journal	116 (79 %)
≥ 1 rusdiagnoser i journal	147 (100 %)

<sup>1</sup> F19 kodet retrospektivt av to spesialister

## Diskusjon

I lys av dokumentasjon ovenfor mener vi å ha påvist et underforbruk av ICD-10-kode F19. Klinikere ser ut til å registrere diagnosene på flere enkelte rusmidler fremfor å bruke F19 der den ville vært mest treffende. Dette kan delvis forklares ved at diagnosekoden F19 blir oppfattet unøyaktig, og ikke som en korrekt beskrivelse av et kaotisk rusmiddelbruk. Det er også et poeng at F19-diagnosen alene ikke oppgir hvilke stoffer pasienten har problemer med. Dette kan løses ved å sette F19 i tillegg til diagnosene på enkeltstoffene som inngår i avhengighetssyndromet, noe som også vil være nyttig for å tilpasse seg fremtidige kodeveiledere. Vi håper ICD-11 får et velfungerende system for registrering av avhengighetssyndromet til flere forskjellige stoffer, der man også kan legge til hvilke konkrete stoffer det dreier seg om («post-coordination»). Vi håper også at ICD-11 kan legge til rette for en endring i gjeldende praksis rundt klassifisering av dødsfall, ettersom narkotikaoverdoser som regel er forårsaket av kombinasjonsinntak (4).

Denne studien har begrensninger, da den baserer seg på journalinformasjon, og utvalget ikke nødvendigvis er representativt for pasientgruppen. Det kan heller ikke utelukkes at ICD-11-kodene på rusavhengighet endrer seg frem mot implementering. Sprikende praksis og mangelfull registrering av F19 er ikke et lokalt fenomen, men noe som forekommer i hele Europa (7). Foreløpige tall viser at ruspasienter som oppsøker behandling, har en spredning i prevalensen av blandingsmisbruk fra over 95 % (Kypros og Polen) til

under 5 % (Malta og Slovenia). Tall fra Norge foreligger ikke i dette materialet pga. manglende registrering av blandingsmisbruk (7). Fremtidig forskning burde i større grad undersøke prevalens og konsekvens av blandingsmisbruk samt nyttiggjøre seg data fra Norsk pasientregister. Den kliniske praksisen rundt koding av blandingsmisbruk burde harmoniseres og kvalitetssikres. Blandingsmisbruk er sannsynligvis en økende trend, og 6C4F kan bli den vanligste rusdiagnosen i

fremtidens tverrfaglig spesialiserte behandling av ruslidelser.

## Konklusjon

Denne studien undersøkte prevalensen av avhengighet til flere stoffer definert ut fra F19 (ICD-10) og 6C4F (ICD-11) i et utvalg rusavhengige døgnpasienter. Vi fant en underrapportering av ICD-10-diagnosen F19, og en høy pre-

valens av ICD-11-diagnosen 6C4F. Det er viktig å sette diagnosen F19 når den forekommer, fordi den predikerer overdose, prognose og behandlingsbehov.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 25.3.2019, første revisjon innsendt 16.5.2019, godkjent 18.6.2019.

### ESPEN WALDERHAUG

*espwal@ous-hf.no*

er dr.psychol. og forskningskoordinator.

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

### KARL JOHAN SEIM-WIKSE

er spesialist i klinisk barne- og ungdomspsykologi og er avdelingsleder.

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

### ASLE ENGER

er spesialist i rus- og avhengighetsmedisin og i infeksjonssykdommer og er medisinsk faglig rådgiver.

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

### OLEG MILIN

er spesialist i psykiatri og i rus- og avhengighetsmedisin og er overlege.

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

## LITTERATUR

- 1 Selected issue on polydrug use: patterns and responses. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009. Lest 3.6.2019.
- 2 Edvardsen HE, Tverborgvik T, Frost J et al. Differences in combinations and concentrations of drugs of abuse in fatal intoxication and driving under the influence cases. *Forensic Sci Int* 2017; 281: 127–33.
- 3 The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization, 1993.
- 4 Simonsen KW, Edvardsen HME, Thelander G et al. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2012. *Forensic Sci Int* 2015; 248: 172–80.
- 5 McCabe SE, West BT. The three-year course of multiple substance use disorders in the United States: A national longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e537–44.
- 6 World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (11th Revision). Lest 3.6.2019.
- 7 Montanari L, Guarita B. Polydrug use among drug treatment clients in Europe. What implications for treatment? Presentasjon på EMCDDA teknisk konferanse, Lisboa, 22.09.2015. 3.6.2019.

SOLVEIG E.J. DALBRO

soejac@ous-hf.no

Nevrologisk avdeling

Sykehuset Østfold Kalnes

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

EMILIA KERTY

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus

Universitetet i Oslo

# Atypisk optikusnevritt

*Typisk optikusnevritt er en demyeliniserende betennelse i synsnerven ofte assosiert med multippel sklerose og med relativt god prognose. En liten andel optikusnevritter har avvikende kliniske karakteristika og en annen underliggende etiologi. Disse atypiske optikusnevrittene må behandles mer intensivt og følges tettere for å bevare synsfunksjonen. Det er viktig å være oppmerksom på de atypiske trekkene, slik at riktig utredning og behandling blir igangsatt.*

**S**ymptomer, kliniske funn og naturlig forløp ved typisk optikusnevritt er godt karakterisert, og prognosen er relativt god både med og uten behandling. En liten andel av optikusnevrittene har imidlertid kliniske karakteristika som avviker fra dette og som gir pekepinn på at det er annen underliggende

etiologi. Disse kalles atypiske optikusnevritter. Slike må behandles mer intensivt og følges tettere hvis pasienten skal få beholde synsfunksjonen. Formålet med denne artikkelen er å gi en kort oversikt over atypiske optikusnevritter. Kunnskapsgrunnlaget for artikkelen er basert på forfatternes kliniske erfaring samt skjønnsmessig litteraturutvalg.

## Typisk optikusnevritt

Typisk optikusnevritt er en akutt betennelse i synsnerven som oftest affiserer unge, ellers friske personer. Insidensen i Sentral-Europa er 5/100 000 personer per år, gjennomsnittsalderen er 36 år og tilstanden er sjelden hos de under 18 år eller over 50 år (1). Den er som regel ensidig, og kvinner er hyppigst affisert. Typiske symptomer er subakutte retrobulbære smerter ved øyebevegelser, etterfulgt av synsnedsettelse enten samtidig eller i løpet av noen dager. Fargesynet er som oftest påvirket, og pasientene beskriver gjerne at det de ser blir blassere og mindre kontrastfylt. Visus kan variere fra lett tåkesyn til manglende lyssans. To av tre pasienter har dårligere visus enn 0,5, og 3 % er helt blinde på det affiserte øyet (1).

Omtrent en av ti har ikke smerter, ettersom inflammasjonen sitter i det intrakraniale forløpet av synsnerven. Det naturlige forløpet er som oftest gradvis synsreduksjon i 1–2 uker før synet bedres. Ved undersøkelse i akutfasen finner man nesten alltid en relativ afferent pupilldefekt. Dette undersøkes ved å belyse pupillene vekselvis og observere reaksjonen på hvert øye mens den belyses. Pupillen på normal side trekker seg sammen, mens pupillen på affisert side paradoksalt utvider seg fordi direkte belysning genererer mindre pupillreaksjon enn indirekte. Relativ afferent pupilldefekt er vanskelig å se hos pasienter med tidligere gjennomgått optikusnevritt eller med en mild affeksjon også av det andre øyet. Perimetri, synsfeltundersøkelse, avdekker gjerne et sentralt eller «centrocecal» skotom, som er et ovalt horisontalt synsfeltutfall som involverer både den blinde flekken og fiksasjonspunktet. Papillen er oftest normal, men hos en tredel er den lett ødematøs. Prognosen for synsfunksjonen er stort sett god. 60 % av pasientene får tilbake normalt visus innen to måneder (1), og over 90 % oppnår visus bedre eller lik 0,5.

Diagnosen optikusnevritt stilles oftest av en øyelege etter henvisning fra fastlege. Ved gjen-

nomgått optikusnevritt er det etter 15 år en akkumulativ risiko på ca. 50 % for å utvikle multippel sklerose (2). Denne risikoen er høyere ved funn av demyeliniserende lesjoner på MR eller ved funn av oligoklonale bånd i spinalvæsken. Øyeleger samarbeider med nevrologer om den videre utredningen som består av anamnese og klinisk undersøkelse med tanke på andre systemsykdommer, tidligere synsnervebetennelser eller nevrologiske forstyrrelser.

Supplerende undersøkelser som MR med kontrast av hodet, orbita og ryggmarg samt spinalpunksjon er indisert ved typisk optikusnevritt for å kunne si noe om risikoen for å utvikle multippel sklerose og for å utelukke andre differensialdiagnoser. Ytterligere utredning med blant annet antistoffer mot akvaporin-4, myelinoligodendrocytt-glykoprotein (MOG) og antinukleære antistoffer gjøres vanligvis ikke ved en helt typisk optikusnevritt.

## Atypisk optikusnevritt

En rekke atypiske trekk i sykehistorie og ved undersøkelse bør føre til en bredere utredning og mer aggressiv behandling av optikusnevritt (tabell 1). Hos barn og pasienter over 50 år med optikusnevritt bør det gjøres en bred utredning med tanke på underliggende etiologi. Dette gjelder også for pasienter med ikke-kaukasisk bakgrunn. Bilateral simultan eller rask sekvensiell synsnedsettelse er atypiske trekk ved optikusnevritt. Smertefri debut eller kraftige smerter og smerter som varer mer enn to uker er også atypisk. At synet fortsetter å forverre seg to uker etter debut, eller pasienten ikke merker noen som helst bed-

ring etter tre uker, er også atypisk og bør føre til mer aggressiv behandling. Atypiske funn ved undersøkelse av øyebunnen er uttalt papilleødem, eksudater, blødninger og makulaforandringer.

De vanligste årsakene til optikusnevritt etter demyeliniserende betennelse er nevroretinitt, neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser, kronisk residiverende immunmediert optikusnevropati og optikusaffeksjon ved andre systemsykdommer (1). Av disse kan nevroretinitt skiller tidlig fra andre optikusnevritter fordi det vil være funn av stjerneformede eksudater i makula. Nevroretinitt er ikke assosiert med sykdom andre steder i nervesystemet, blir behandlet av øyelege og vil ikke bli omtalt videre her. De resterende tilstandene er assosiert med affeksjon av nervesystemet, og er nærmere beskrevet under.

### Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser

Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser (NMOSD) er en sjelden, men alvorlig sykdom med prevalens på 0,52–4,4/100 000. Tilstanden affiserer oftest voksne i 30–40-årene og hyppigst kvinner (4). Den står for 1–3 % av alle tilfeller med optikusnevritt (1, 4). Oppdaterte diagnostiske kriterier for denne tilstanden ble publisert i 2015 (5), og inkluderer nå tilfeller med optikusnevritt og myelitt som skyldes antistoffer mot akvaporin-4 eller myelinoligodendrocytt-glykoprotein, samt seronegative tilfeller. Pasientene har et felles klinisk sykdomsbilde grunnet optikusnevritt, myelitt og/eller area postrema-syndrom (akutt kvalme, oppkast og hikke). Forløpet er oftest attackvis og gir økende funksjonstap ved gjentatte angrep.

Ved neuromyelitis optica med akvaporin-4

antistoffer, som utgjør den største gruppen (80 %), er synsnedsettelsen mer uttalt, oftere bilateral og det er sjelden papilleødem. MR viser langstrakt kontrastladning av nervus opticus intrakranielt. I den seronegative gruppen er pasientene eldre, kvinner og menn er like hyppig affisert og symptomene er noe mildere. Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser med myelinoligodendrocytt-glykoprotein-antistoffer utgjør ca. 20 % av de akvaporin-4-seronegative tilfellene og er stadig bedre karakterisert. Flere mener at myelinoligodendrocytt-glykoprotein-antistoffrelatert sykdom er en distinkt sykdomsentitet (6). Disse pasientene har oftere bilateral synsaffeksjon, et monofasisk forløp og bedre prognose (7). Papilleødem ses ofte og er mer uttalt enn ved demyeliniserende optikusnevritt. MR viser langstrakt kontrastladning i den intraorbitale delen av synsnerven samt perinevral oppladning. Menn og barn er oftest affisert, og myelinoligodendrocytt-glykoprotein-antistoffer kan påvises hos opptil halvparten av barn med optikusnevritt (8). Myelinoligodendrocytt-glykoprotein og akvaporin-4-antistoffene kan variere i forekomst og titer i sykdomsforløpet. Man bør derfor gjøre gjentatte målinger av disse for å sikre riktig diagnose.

### Kronisk residiverende inflammatorisk optikusnevropati

Dette er en sjelden, men viktig diagnose, ettersom den responderer forskjellig på behandling fra de andre formene for optikusnevritt. Kronisk residiverende inflammatorisk optikusnevropati gir smertefullt visustap, ofte med papilleødem. Den kan debutere ensidig, men affiserer etter hvert ofte synet på det andre øyet. Det er normale funn ved MR av neuroaksen og ved undersøkelse av spinal-

Tabell 1 Kliniske karakteristika ved typisk og atypisk optikusnevritt (1, 3).

Variabel	Typisk optikusnevritt	Atypisk optikusnevritt
Alder	Ung voksen	< 18 år eller > 50 år
Etnisitet	Kaukasier	Ikke-kaukasier
Side	Unilateral	Bilateral eller rask sekvensiell
Smerter	Mild retrobulbær smerte som forverres ved øyebevegelse	Sterke smerter som vekker pasienten fra søvn Smerter som varer mer enn to uker Smertefrihet
Visus	Lett til moderat visustap som bedres spontant	Alvorlig visustap til < 0,1 Ingen bedring tre uker etter debut, eller ytterligere forverring av visus ut over to uker fra debut
Funn	Normal eller lett ødematøs papill	Uttalt papilleødem, stjerneformet eksudat i makula, papilleblødninger, inflammasjon i fremre til bakre segment, retinale eksudater

væske. Ubehandlet gir den uttalt irreversibel skade, en av tre får visus dårligere enn 0,1. Den kan i starten ligne mye på en demyeliniserende optikusnevritt, men den spontane visusbedringen uteblir. Et kjennetegn og diagnostisk kriterium for denne tilstanden er god respons på steroidbehandling og residiv ved seponering av steroider (9). En del av disse pasientene har myelinoligodendrocytt-glykoprotein-antistoffer (10).

### Optikusnevritt

#### ved andre autoimmune sykdommer

Sarkoidose, systemisk lupus erythematosus (SLE) og Wegeners granulomatose kan også gi optikusnevritt med atypisk presentasjon. Disse tilstandene omtales ikke nærmere i denne artikkelen.

### Behandling av optikusnevritt

Typisk optikusnevritt kan gå i regress spontant, men ofte gis akuttbehandling med metylprednisolon 1 000 mg intravenøst i 3-5 dager for å oppnå en raskere bedring av synsfunksjonen (1).

Kunnskapsgrunnlaget for behandling av atypiske optikusnevritter er relativt lavt. Det finnes foreløpig svært få randomiserte kontrollerte studier, og data er hovedsakelig hentet fra observasjonsstudier (3).

Behandlingen av neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser er delt i akuttbehandling av attack og forebyggende behandling. I akuttfasen er intravenøst administrert høydose steroider effektivt, særlig hvis det blir gitt tidlig i forløpet. Som ved typisk optikusnevritt gis metylprednisolon 1 000 mg intra-

venøst i 3-5 dager, men her gis som regel også peroral prednisolon etter avsluttet intravenøs behandling. Hvis responsen uteblir en uke etter avsluttet metylprednisolonbehandling, bør tidlig plasmaferese startes (11). I akuttfasen er raskt igangsatt behandling det mest avgjørende for synet (12). Plasmaferese kan også være førstebehandling ved svært alvorlige angrep, og et par studier viser at plasmaferese i kombinasjon med steroider gir bedre utfall enn ved steroider alene (13).

Ettersom neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser gir økende funksjonstap ved gjentatte angrep, bør forebyggende behandling startes så fort en slik diagnose er satt. Både azatioprin, mykofenolatmofetil, rituksimab, metotreksat, mitoksantron og ciklosporin A har vært brukt til forebygging (14). Vi har erfaring med å bruke azatioprin og mykofenolatmofetil i kombinasjon med perorale steroider som førstevalg. Oppstår det en forverring under denne behandlingen, bytter vi til rituksimab. En åpen randomisert studie som sammenlignet azatioprin med rituksimab, konkluderer med at begge er effektive, men at rituksimab er signifikant bedre til å redusere årlig tilbakefallsrate (15). Denne kan også brukes om førstelinjebehandling, særlig ved alvorlig sykdomsforløp.

Det er flere studier med andre monoklonale antistoffer under utprøving. Sannsynligvis er det nødvendig med immunsuppressiv behandling over flere år for å forebygge nye angrep, spesielt hvis det er påvist akvaporin-4-antistoffer. Å differensiere mellom multipel sklerose-relatert optikusnevritt og neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser er viktig, da multipel sklerose-terapi med betainterferon, natalizumab, dimetylfumarat, alemtuzumab

og fingolimod enten er uten effekt eller kan forverre neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser (11).

Kronisk residiverende inflammatorisk optikusnevropati behandles langvarig, ofte over flere år, med steroider i lavest mulig dose og eventuelt med steroidsparende immunsuppressiver (9).

### Kontrollopplegg

Vår erfaring er at oppfølgingsopplegget ikke alltid skiller mellom de typiske og de atypiske optikusnevrittene, noe som kan føre til sterkt forsinket behandling av de atypiske optikusnevrittene og dårligere sluttresultat. Ved typisk optikusnevritt anbefales vanligvis visusundersøkelse 3-4 uker etter metylprednisolonkur med tanke på akseptabel bedring til i alle fall visus 0,6 ved Snellens tavle. Ved atypisk optikusnevritt bør pasienten nøye instrueres i at hvis synsbedringen uteblir 5-7 dager etter avsluttet metylprednisolonbehandling eller forverres etter en forbigående bedring, bør nevrolog kontaktes. Ved påviste akvaporin-4-antistoff, eller mistanke om optikusnevritt med sjelden etiologi, bør pasienten kontrolleres etter en uke for eventuelt å kunne starte med plasmaferese. Rask og adekvat intensiv behandling bør iverksettes for å bevare synet. Dette er enda viktigere i tilfellene der det siste seende øyet rammes.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 16.12.2018, første revisjon innsendt 10.4.2019, godkjent 18.6.2019.

#### SOLVEIG E. J. DALBRO

er lege i spesialisering i nevrologi, ansatt ved Sykehuset Østfold, men for tiden i gruppe 1-tjeneste ved Oslo universitetssykehus.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### EMILIA KERTY

er spesialist i øyesykdommer og i nevrologi, med spesialfelt nevrooftalmologi. Hun er overlege og professor emerita.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### LITTERATUR

- 1 Wilhelm H, Schabet M. The diagnosis and treatment of optic neuritis. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 616-25, quiz 626.
- 2 Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008; 65: 727-32.
- 3 Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014; 13: 83-99.
- 4 Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 195-200.
- 5 Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177-89.
- 6 Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol* 2019; 266: 1280-6.
- 7 Gaier ED, Boudreaux K, Rizzo JF et al. Atypical optic neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15: 76.
- 8 Duignan S, Wright S, Rossor T et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies are highly specific in children with

- acquired demyelinating syndromes. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60: 958–62.
- 9 Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported. *J Neurol* 2014; 261: 17–26.
- 10 Lee HJ, Kim B, Waters P et al. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION): a manifestation of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *J Neuroinflammation* 2018; 15: 302.
- 11 Romeo AR, Segal BM. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31: 250–5.
- 12 Bonnan M, Valentino R, Debeugny S et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 346–51.
- 13 Abboud H, Petrak A, Mealy M et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler* 2016; 22: 185–92.
- 14 Cabre P, Mejdoubi M, Jeannin S et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: a 2-year prospective multicenter study. *J Neurol* 2018; 265: 917–25.
- 15 Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol* 2017; 264: 2003–9.



Illustrasjonsfoto: iStock

## Medisinen i bilder

I DENNE SPALTEN ER BILDET  
DET BÆRENDE ELEMENTET

Send inn bilde ledsaget av en kort tekst.

Se forfatterveiledningen på [tidsskriftet.no](http://tidsskriftet.no).

**BJØRN BLOMBERG**

*bjorn.blomberg@uib.no*  
 Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske  
 infeksjonssykdommer  
 Haukeland universitetssjukehus  
 Klinisk institutt 2  
 Universitetet i Bergen

**KARL ERIK MÜLLER**

Medisinsk avdeling  
 Drammen sykehus  
 Klinisk institutt 2  
 Universitetet i Bergen

**LARS HELGELAND**

Avdeling for patologi  
 Haukeland universitetssjukehus  
 Klinisk institutt 1  
 Universitetet i Bergen

**CATHRINE FLADEBY**

Avdeling for mikrobiologi  
 Oslo universitetssykehus, Ullevål

**KRISTINE MØRCH**

Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske  
 infeksjonssykdommer  
 Haukeland universitetssjukehus  
 Klinisk institutt 2  
 Universitetet i Bergen

# En mann i 80-årene med leddgikt og vedvarende feber

*En mann i 80-årene ble syk med feber, nattesvette og vekttap under opphold i sitt sommerhus i Spania. To uker etter at han kom hjem, ble han innlagt med det som ble oppfattet som lungebetennelse. Han hadde stor milt og pancytopeni. Tross behandling med bredspektrede antibiotika og soppmidler ble han stadig dårligere, og var nærmest moribund da riktig diagnose ble stilt.*

**E**n norsk mann i 80-årene ble under et opphold i Spania syk med feber opp mot 39 °C, frostbyger, nattesvette og dårlig allmenntilstand. Mannen hadde fått diagnosen anti-CCP-positiv revmatoid artritt 13 måneder før den aktuelle hendelsen. Initialt ble han behandlet med prednisolontabletter, etter tre måneder også med metotreksatetabletter og den siste tiden med 20 mg metotreksat ukentlig i monoterapi. Screening før igangsatt anti-revmatisk behandling hadde ikke påvist tuberkulose eller andre kroniske infeksjoner.

Ti dager etter hjemkomst var han fortsatt i dårlig allmenntilstand og var også blitt tungpustet. Fastlegen fant normale lungefysikalia og CRP 58 mg/l (referanseområde < 5), og gav penicillintabletter for mistenkt lungebetennelse. Fastlegen bestilte røntgen av lungene, som ble tatt samme dag og var normalt. Behandlingen hadde ingen effekt, og fastlegen la pasienten inn på medisinsk avdeling fire dager senere.

Ved innleggelsen var mannen i redusert allmenntilstand, men våken og klar. Temperatur i øret var 38,9 °C. Han fikk frostbyger under mottak. Han hadde blodtrykk 157/84 mm Hg, regelmessig puls 98 slag/minutt, respirasjonsfrekvens 18 pust/minutt og lett forlenget ekspirium. Han angav vekttap fra 98 til 94 kg de siste to uker. Ved klinisk undersøkelse ble det ikke funnet sikkert infeksjonsfokus. Prøver til mikrobiologisk undersøkelse ble tatt fra blod, urin og nasopharynx. Blodprøver viste hemoglobin 10,0 g/dl (13,4–17,0 g/dl), SR 66 mm/t (1–20 mm/t), CRP 99 mg/l (< 5), leukocytter  $1,6 \cdot 10^9/l$  ( $3,5\text{--}11 \cdot 10^9/l$ ), blodplater  $110 \cdot 10^9/l$  ( $145\text{--}348 \cdot 10^9/l$ ), D-dimer > 4 mg/l (< 0,50 mg/l), ferritin 518 µg/l (34–300 µg/l) og normale elektrolytt-, leverenzym-, bilirubin- og kreatininverdier. Pasienten hadde en SOFA-skår (sequential organ failure assessment) på ett poeng og oppfylte ikke

kriteriene for sepsis, som er definert ved SOFA-skår på to poeng eller mer. Røntgen thorax var normalt.

Vakthavende lege oppfattet tilstanden som lungebetennelse, men vurderte differensialdiagnostisk metotreksatutløst lungefibrose og lungeemboli, og bemerket dessuten beinmargsdepresjon. På grunn av terapivikt med peroral penicillin og nylig opphold i land med høy forekomst av resistente bakterier fikk pasienten bredspektret antibiotikabehandling med cefotaksim 2 g × 3 intravenøst.

Neste dag var pasientens tilstand uendret, og postlege la til levofloksacin 750 mg × 1 intravenøst som dekning for legionella. Blodkulturer og antigenest for pneumokokker og legionella i urin påviste ikke agens. PCR på penselprøve fra nasopharynx og hals påviste ikke Legionella, Mycoplasma, Chlamydia, kikkoste, influensa, parainfluensa, respiratorisk syncytialt virus (RSV) eller humant metapneumovirus.

Etter tre dager var mannen fremdeles høyfebril. Allmenntilstanden ble dårligere, og blodprøvene viste økt CRP på 137 mg/l og ferritin på 960 µg/l samt ytterligere fall i hemoglobin til 8,9 g/dl, leukocytter  $0,9 \cdot 10^9/l$ , nøytrofile granulocytter

$0,3 \cdot 10^9/l$  og blodplater  $75 \cdot 10^9/l$ . Anemien var normocytær med MCV-, MCH- og MCHC-verdier innenfor referanseområdene. Det var normale verdier for retikulocytter og haptoglobin, og lett forhøyet laktatdehydrogenase 318 U/l (115–255 U/l). Det ble ikke funnet oppvekst ved dyrkning av blodkulturer eller urin.

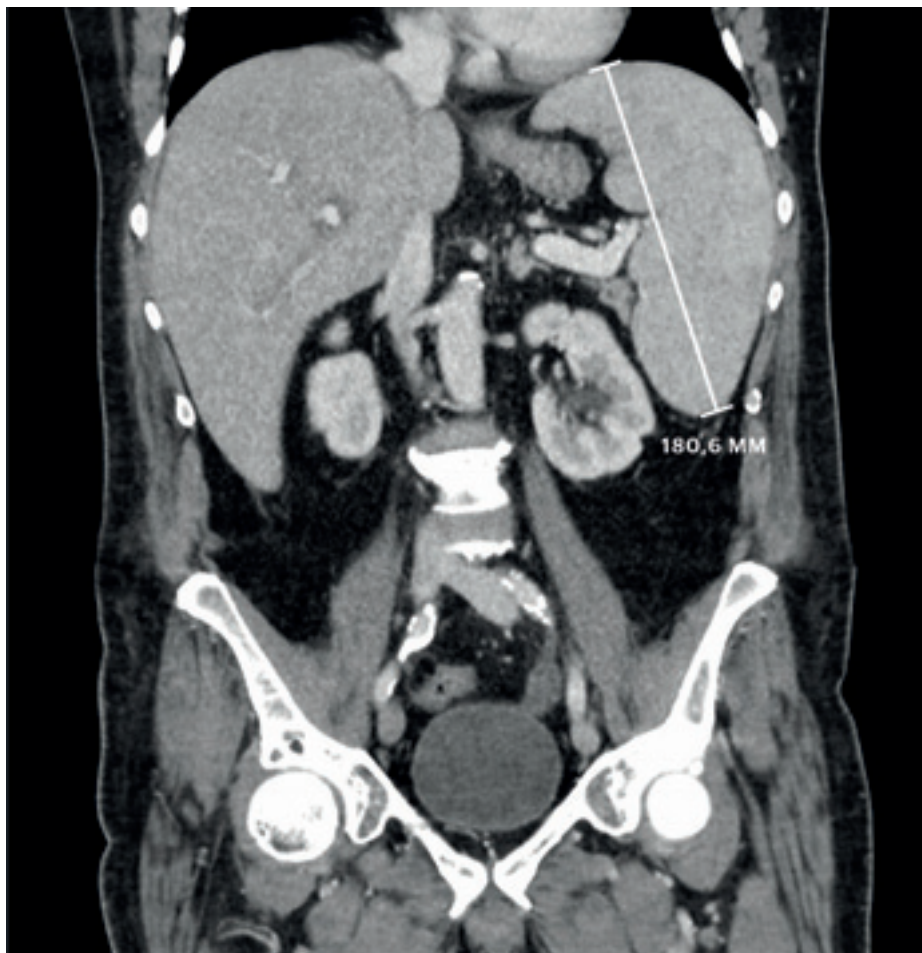
Pasienten hadde pancytopeni. Normale hematologiske verdier ved rutinekontroll to måneder tidligere under pågående behandling med metotreksat gjorde det lite sannsynlig at metotreksat var årsak til pancytopenien. Man mistenkte kreftsykdom, særlig blodkreft. CT thorax på dag 3 viste ingen forstørrede lymfeknuder eller svulst, men lette fibrøse drag i lungene og forstørret milt med aksial diameter på 16,8 cm, som kunne være forenlig med lymfom eller leukemi. Den forhøyde ferritinverdien ble tillagt ferritins egenskap som akuttfasereaktant. Postlege vurderte pneumoni forårsaket av resistente bakterier som mer sannsynlig og endret antibiotikabehandlingen til meropenem 1 g  $\times$  3 intravenøst.

Pasienten var vedvarende høyfebril, oftest med to daglige febertopper på  $40,5^\circ\text{C}$ , og hallusinerte når feberen var som høyest. Mellom febertoppene var han mentalt klar. Dag 7 hadde CRP økt til 173 mg/l og leukocytter falt til  $0,5 \cdot 10^9/l$ , hemoglobin til 7,6 g/dl og blodplater til  $50 \cdot 10^9/l$ . Nytt lungeøntgen var normalt. Dag 8 fikk pasienten blodtransfusjon med økning av hemoglobin fra 7,6 til 8,8 g/dl, men fallt til 7,8 g/dl en uke senere. Han fikk filgrastim 48 millioner enheter på dag 8, 12, 13 og 14 med forbigående effekt på granulocyttnivået ( $0,3\text{--}2,8\text{--}0,3 \cdot 10^9/l$ ).

Blodutstryk ble vurdert, men ikke utført etter som infeksjon fremdeles virket sannsynlig. Leukopenien gjorde pasienten utsatt for opportunistisk infeksjon. Han fikk flukonazol 800 mg intravenøst dag 8, deretter 400 mg  $\times$  1 for mulig systemisk soppinfeksjon. Dag 9 vurderte man pneumoni med *Pneumocystis jirovecii*, men fant ikke dette sannsynlig nok til å forsvare behandling med kotrimoksazol, som kunne forverre pancytopenien.

Mannen ble ikke allment bedre etter oppstart av flukonazolbehandling, men CRP-fall fra 212 til 99 mg/l gav inntrykk av at systemisk soppinfeksjon var riktig spor.

Pasienten ble henvist til MR av lever for å lete etter mikroabscesser som kan ses ved systemisk candidiasis. MR av lever dag 12 viste ingen abscesser, men mulig miltinfarkt. For å



Figur 1 CT tatt dag 13 viste forstørret milt (18 cm) og lever.

avklare dette ble CT thorax/abdomen/bekken med kontrastvæske tatt dag 13. Bildene bekreftet miltinfarkt og økende miltstørrelse til 18 cm (figur 1). Leveren var forstørret uten at dette var kommentert i primærbeskrivelsen. Miltinfarkt gav mistanke om endokarditt. Klinisk undersøkelse dag 13 påviste ingen bilyd eller endokardittstigmata. Ved transtorakal ekkokardiografi dag 15 var det ingen holdpunkter for endokarditt. Dag 21 ble antibiotikabehandlingen stoppet for å øke sjansen for positive blodkulturer. For å utelukke infeksjon ble det under oppholdet totalt tatt 28 sett à 4 flasker. Disse hadde ikke oppvekst av verken sopp eller bakterier.

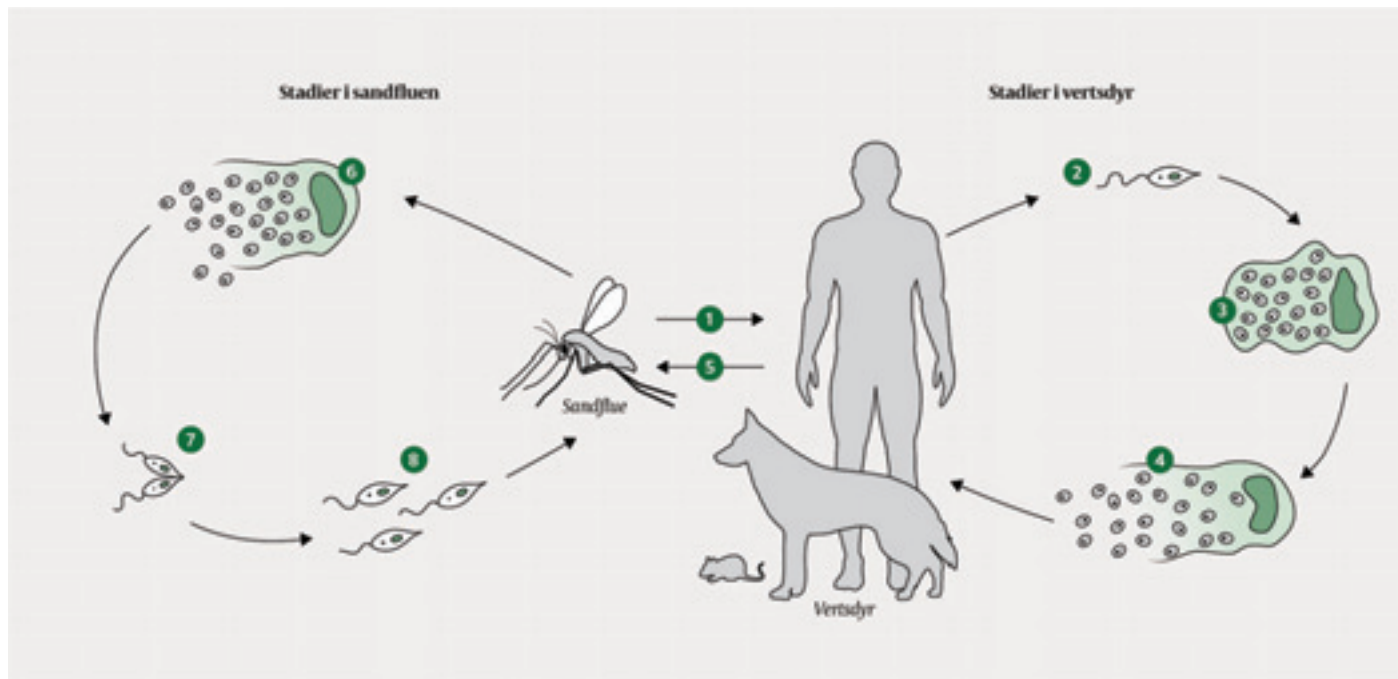
Pasienten ble tiltagende avmagret med et samlet vekttap på 13 kg, og parenteral ernæring ble derfor startet dag 18. Hiv-test dag 19 var negativ. Dag 21 var mannen fremdeles høyfebril og i stadig dårligere allmenntilstand. Blodtransfusjoner hadde kun forbigående effekt. Han hadde for-

høyet immunglobulin IgG på 35 g/l (6–15 g/l), normal IgM 1,2 g/l og IgA 2,1 g/l. Proteinelektroforese viste ingen monoklonal immunglobulin.

Sykehusoppholdet var midt i fellesferien, og det var diskontinuitet i legedekningen i forbindelse med ferieavvikling. Etter tre uker ble sykehistorien gjennomgått med friske øyne. Hovedtrekkene i sykehistorien var feber, fallende allmenntilstand, vekttap, forstørret milt og lever, pancytopeni, hypoalbuminemi og hypergammaglobulinemi. Disse funnene utgjør kardinaltegnene på visceral leishmaniasis (også kalt kala-azar), en livstruende parasittsykdom, som man ikke hadde sett på sykehuset siste 20 år.

Dag 20 sendte vi blod til Folkhälsomyndigheten i Stockholm for undersøkelse for leishmaniasis-antistoffer, med en forventet svartid på to uker. Beinmargsprøve tatt dag 21 viste lett fibrose, men ingen tegn til kreft eller parasitter. Dag 25 ble det





**Figur 2** Leishmaniaparasittens livssyklus. 1) Bitt fra en infisert sandflue overfører leishmaniaparasitten til vertsdyr. 2) Promastigote parasittformer infiserer makrofagene. 3) I makrofagene omformes parasitten til amastigot form. 4) Amastigotene deler seg og infiserer celler, særlig i det retikuloendoteliale system. 5) Nye sandfluer blir smittet ved blodmåltid fra infisert vertsdyr. 6) Infiserte makrofager slipper fri amastigoter i tarmen til sandfluen. 7) Amastigoter omformes til promastigoter som formerer seg. 8) Promastigotene flytter seg til sandfluens probiskus slik at de kan overføres videre til nye individer. Figuren er utarbeidet av Tidsskriftet etter en illustrasjon av Bjørn Blomberg.

tatt miltpoksi som sammen med EDTA-blod ble sendt til Ullevål for PCR-undersøkelse for *Leishmania*. Ved mikroskopi av miltpoksi den dag 26 så vi ett-to elementer som lignet *leishmania* amastigoter, men funnet var usikkert.

Dag 25 fortalte pasienten om et tuberkulose-utbrudd i barndommen, der alle i nabohuset ble smittet, og han selv ble «omslager». Reaktivering av latent tuberkulose ble derfor vurdert som en aktuell differensialdiagnose. Mikroskopi og PCR av indusert sputum dag 26 påviste ingen mykobakterier. IGRA-prøve (*interferon-gamma release assay*) ble besvart som «inkonklusiv». Luftveisprøver og urin ble sendt til tuberkulosedyrkning, noe som kan ta opptil seks uker. Vi vurderte å starte empirisk tuberkulosebehandling, men besluttet oss for å avvente. Viral infeksjon ble fremdeles ansett som en mulig differensialdiagnose, men PCR av blod viste ikke-detekterbart cytomegalovirus og maksimal verdi på 7250/ml for Epstein-Barr-virus.

Feber, leddplager og økning av ferritin fra 518 µg/l ved innkomst til 11 502 µg/l på dag 25 kunne passe med Stills sykdom, men pasienten hadde lite leddplager nå og manglet leukocytose, forhøyede aminotransferaseverdier

og typisk lakserødt utslett. Feltys syndrom, karakterisert ved leddgikt, splenomegali og leukopeni, kunne ikke forklare sykdomsbildet, da tilstanden ikke gir feber. Vi startet ikke empirisk behandling mot revmatologisk sykdom, siden steroider kunne ha forverret en infeksjon og maskert symptomer på lymfom. Kreftmistanken var stor selv om billediagnostikken verken påviste primærtumor, metastaser eller forstørrede glandler.

*Pasienten fallerte ytterligere. Han var delirisk og virket moribund. Dag 27 startet vi behandling mot mistenkt visceral leishmaniasis med liposomalt amfotericin B 300 mg intravenøst daglig (3,5 mg/kg kroppsvekt).*

Senere samme dag fikk vi telefon fra Ullevål om at PCR bekreftet *Leishmania*-art i miltpoksi og EDTA-blod. Senere sekvensering identifiserte parasitten som *Leishmania infantum*. Serologisk undersøkelse viste «mellomhøyt» antistofftiter mot *Leishmania*, tolket som «sannsynlig positiv».

*Etter ett døgn med behandling med liposomalt amfotericin B var pasienten feberfri og i klinisk bedring. Han fikk siste blodtransfusjon da han*

*startet behandlingen, denne gangen med varig effekt. Blodplateverdiene normaliserte seg på fem dager, leukocytene etter tre uker. Mannen ble utskrevet dag 46 i fin bedring, men trengte flere måneder rekonvalesens i hjemmet før han var tilbake i vanlig form.*

## Diskusjon

Denne sykehistorien viser at kunnskap om tropesykdommer er nyttig. Selv om pasienten hadde alle kardinaltegn på visceral leishmaniasis, tok det nesten en måned fra innleggelsen til diagnosen ble stilt. Forsinkelsen av diagnosen er forståelig siden dette er en sjelden tilstand som krever spesifikke tester for bekreftelse. I en studie fra England var median tid fra symptomer til diagnose hele seks måneder (1), noe som ville vært katastrofalt for vår pasient. Visceral leishmaniasis diagnostiseres ved serologi, PCR eller funn av parasitter i miltpoksi, blod eller beinmarg. Vi sendte beinmarg, miltpoksi og EDTA-blod til mikrobiologisk avdeling ved Ullevål universitetssykehus for påvisning av *Leishmania* ved PCR og artsbestemmelse ved sekvensering.

PCR direkte på blod er en rask og enkel prøve å ta dersom det skulle være kontraindikasjon mot miltbiopsi i form av alvorlig trombocytopeni og/eller blødningsfare.

Leishmaniaparasitter overføres av sandfluer, som i sin tur har blitt infisert gjennom å bite infiserte mennesker eller vertsdyr, for eksempel hunder i middelhavsområdet (figur 2) (2). Etter en inkubasjonstid på uker til måneder får pasienten feber, vekttap, forstørret milt og lever, pancytopeni, ødemer, hypoalbuminemi og hypergammaglobulinemi.

Visceral leishmaniasis er en neglisjert tropisk sykdom. Den rammer hardest mennesker i ressursfattige land der behandling ofte er utilgjengelig. Av 300 000 årlige tilfeller forekommer 90 % i Nordøst-India, Nepal, Bangladesh, Sudan og Brasil (2, 3). Målrettede programmer det siste tiåret har ført til bedre pasientbehandling, vektorkontroll og redusert forekomst i høyendemiske land (4). For reiseglade nordmenn er det interessant å vite at *Leishmania infantum* forekommer i middelhavsområdene, inkludert Spania, der vår pa-

sient har sommerhus, og at den forårsaker flere hundre årlige tilfeller av visceral leishmaniasis i Sør-Europa (5).

Pasienten fikk intravenøs behandling med liposomalt amfotericin B (3 mg/kg kroppsvikt) etter retningslinjer (6). Immunkompetente anbefales totaldose på 21 mg/kg fordelt over syv doser dag 1–5, 14 og 21. Vi behandlet etter anbefaling for immunsupprimerte med 40 mg/kg fordelt over ti doser i løpet av 38 dager, og pasienten fikk behandling dag 1–6, 11, 17, 24 og 31. Medikamentet er effektivt, men dessverre så dyrt (cirka 60 000 kroner per kur) at det er utilgjengelig i mange ressursfattige områder. En enkeltdose liposomalt amfotericin B (5 mg/kg) etterfulgt av en uke peroral miltefosin brukes som et rimeligere behandlingsalternativ i Asia med god effekt (6). Ikke-liposomal amfotericin B er rimeligere, men gir ofte nyresvikt. Pentavalent antimon (grunnstoff 51), tilgjengelig som natriumstiboglukonat og megluminantimoniat, var tidligere viktigste behandling, men er nå lite brukt grunnet resistens og toksisitet, bortsett

fra Øst-Afrika, der amfotericin B er mindre effektivt. Vår pasient hadde biokjemisk, men ikke klinisk effekt av flukonazol, som brukes mot visse typer kutan leishmaniasis, men som ikke er anbefalt ved visceral leishmaniasis.

Immunsuppresjon med metotreksat kan ha vært en risikofaktor for sykdom hos vår pasient (1, 2). Mange norske pensjonister som oppholder seg i middelhavsområdene, kan være immunsupprimerte på grunn av medikamenter eller sykdom. Norske leger bør vurdere muligheten for visceral leishmaniasis ved uavklart febersykdom i denne pasientgruppen og hos andre reisende fra endemiske områder, og eventuelt henviser til spesialisthelsetjenesten for diagnostikk og behandling.

Takk til thoraxradiolog Siri Marie Blomberg for hjelp med tolkning av bilder.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 27.6.2018, første revisjon innsendt 16.2.2019, godkjent 18.6.2019.

#### BJØRN BLOMBERG

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

#### KARL ERIK MÜLLER

er stipendiat og lege i spesialisering i indremedisin.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### LARS HELGELAND

er dr.med., spesialist i patologi og overlege.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredrags-honorar og reisestøtte fra AstraZeneca og honorar fra Pfizer.

#### CATHRINE FLADEBY

er dr.scient. og molekylærbiolog.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### KRISTINE MØRCH

er ph.d., førsteamanuensis, spesialist i infeksjonssykdommer, overlege og leder for Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske infeksjonssykdommer.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### LITTERATUR

- Fletcher K, Issa R, Lockwood DN. Visceral leishmaniasis and immunocompromise as a risk factor for the development of visceral leishmaniasis: a changing pattern at the hospital for tropical diseases, London. *PLoS One* 2015; 10: e0121418.
- Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet* 2018; 392: 951–70.
- Alvar J, Vélez ID, Bern C et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One* 2012; 7: e35671.
- Hirve S, Kroeger A, Matlashewski G et al. Towards elimination of visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent-Translating research to practice to public health. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005889.
- Ehehalt U, Schunk M, Jensenius M et al. Leishmaniasis acquired by travellers to endemic regions in Europe: a EuroTravNet multi-centre study. *Travel Med Infect Dis* 2014; 12: 167–72.
- Aronson N, Herwaldt BL, Libman M et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis* 2016; 63: e202–64.

Begrenset antall  
**EarlyBird**  
**kr. 299,-**  
(ord. kr. 599,-)

# FREMTIDENS HELSEPERSONELL

Onsdag 16. oktober 2019 | 15:30 - 21:30 | Forskningsparken

Norges første karrierekonferanse for helsepersonell der du vil få innsikt i hva som skjer innen innovasjon, entreprenørskap og helseteknologi. Få overblikk over ulike karrieremuligheter, og møt kollegaer på tvers av arbeidssted og yrke.



Marie Louise Sunde



Ingeborg Senneset



Ole Trond Berg

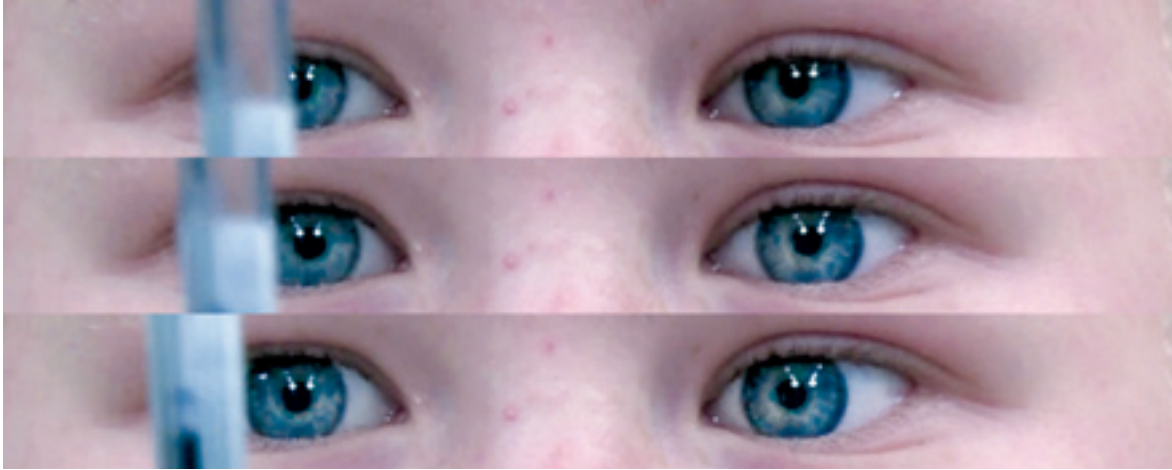
Møt også:

Erik Fosse - Ishita Barua - Johnny Advocaat-Vedvik  
Andreas Auensen - Ida Susanna Fattah  
Sunnaas Sykehus - Oslo kommune

Program og påmelding  
[www.medevent.no](http://www.medevent.no)

# Sjenerende øyebevegelser

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no



En tidligere frisk jente i barneskolealder oppsøkte øyelege på grunn av lesevaner og stadig flere «leksefeil» som skyldtes raske, små, horisontale øyebevegelser som oppsto ved fiksering av blikket når hun skulle konsentrere seg. Klinisk undersøkelse viste bilateral, rask, horisontal nystagmus ved fiksering på nært hold, som forsvant ved fiksering på avstand. Pasienten hadde verken dobbeltsyn eller andre øyemotilitetsforstyrrelser. MR-undersøkelse viste en kontrastladende oppfylning tilsvarende høyre sideventrikkels bakhorn, best forenlig med plexus chorioideus-papillom, vurdert i samarbeid med nevrokirurg som bifunn.

Pasienten ble innlagt på barnenevrologisk avdeling for videre utredning. Verken klinisk eller nevrofysiologisk undersøkelse kunne påvise patologiske avvik. Grunnet vedvarende usikkerhet rundt symptomenes opphav ble pasienten henvist videre til nevrooftalmolog, som stilte diagnosen voluntær nystagmus. Vår pasient ble svært beroliget over å høre at dette var en benign, ufarlig tilstand uten sammenheng med systemisk sykdom. Hun slappet mer av og hadde ikke lenger problemer med lesing og lekser.

Voluntær nystagmus starter ofte med en konvergensbevegelse og er kjennetegnet av raske (10–20 Hz), horisontale, konjugerte, pendulære øyebevegelser med lav amplitude (1). Voluntær nystagmus skiller seg fra andre typer nystagmus fordi den bare sees ved nærfiksering og ikke fiksering på avstand. Den forekommer heller ikke ved horisontale eller

vertikale øyebevegelser. Bevegelsene starter og stopper voluntært, men kan ikke opprettholdes i mer enn 40–50 sekunder. Ved gjentatte forsøk vil episodene bli kortere og kortere (2). Vibrering av øyelokkene kan ofte observeres (3).

Øyebevegelsene fører til at pasienten får en illusjon av at stillestående objekter beveger seg (oscillopsi) (3). Under anamneseopptak er øyemotiliteten vanligvis upåfallende, men ved undersøkelse blunker pasienten hyppig og grimaserer for å gi uttrykk for anstrengelse (4). Undersøkelser viser at opptil 8 % av skolebarn klarer å fremkalle voluntær nystagmus og bruker den som «partytriks» (4).

En viktig differensialdiagnose er okulær flutter, som kan sees ved paraneoplastisk syndrom. Tilstanden kjennetegnes av kortvarige, raske, konjugerte, horisontale øyebevegelser, uten intersakkadisk intervall, som er til stede under hele konsultasjonen og oftest ledsaget av andre nevrologiske utfall.

Voluntær nystagmus behandles ved å berolige pasienten og pårørende gjennom å opplyse om at øyemotorikken er intakt, at tilstanden ikke er sykkelig og at prognosen er god. Unødvendige utredninger kan gjøre situasjonen verre. I noen tilfeller kan behandling hos ortoptist være til hjelp (5).

*Pasienten og foresatte har gitt samtykke til at artikkelen med video blir publisert.*

*Artikkelen er fagfellevurdert.*

*Mottatt 15.3.2019, første revisjon innsendt 30.4.2019, godkjent 22.7.2019.*

## MARI OPPEBØEN

*maropp@ous-hf.no*

er spesialist i barnesykdommer, overlege og stipendiat.

Barneavdelingen for nevrofag

Oslo universitetssykehus

*Forfatteren har fylt ut ICJME-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.*

## EMILIA KERTY

er dr.med. og spesialist i øyesykdommer og i nevrologi, med nevrooftalmologi som spesialfelt. Hun er overlege og professor emerita.

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus

*Forfatteren har fylt ut ICJME-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.*

## LITTERATUR

- 1 Blair CJ, Goldberg MF, Von Noorden GK. Voluntary nystagmus. Electro-oculographic findings in four cases. *Arch Ophthalmol* 1967; 77: 349–54.
- 2 Blumenthal H. Voluntary nystagmus. *Neurology* 1973; 23: 223–5.
- 3 Bassani R. Images in clinical medicine. Voluntary nystagmus. *N Engl J Med* 2012; 367: e13.
- 4 Zahn JR. Incidence and characteristics of voluntary nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 617–23.
- 5 Kaski D, Bronstein AM. Functional eye movement disorders. *Handb Clin Neurol* 2016; 139: 343–51.

Video på tidsskriftet.no

# Fishers eksakte test – hvordan smaker teen?

*Et enkelt eksperiment med te og melk kan ha inspirert den britiske statistikeren Ronald Aylmer Fisher (1890–1962) til å lage en av verdens mest kjente statistiske tester.*

En gruppe menn og kvinner er samlet til ettermiddagste på Rothamsted forsøksstasjon for landbruk i slutten av 1920-årene. Psykologen Muriel Bristol hevder hun kan smake om det er teen eller melken som er blitt skjenket i koppen først. For å sjekke om hun har rett, skal Fisher ha servert henne åtte kopper te i randomisert rekkefølge – fire med melk først og fire med te først (1, s. 2 og s. 8). Historien står sentralt i Fishers egen bok *Design of Experiments* (2). Vi tenker oss at Bristol fikk vite at nøyaktig fire av åtte kopper var skjenket med melk først. Et mulig resultat av dette eksperimentet er vist i tabell 1. Radsummene er bestemt på forhånd (fire av hver type). Bristol vil annonsere hvilke fire kopper hun mener fikk melk først, altså er kolonnesummene også bestemt på forhånd. Greide hun å få flere riktige enn man kunne forvente av tilfeldig gjeting? La oss først anta at hun markerte fire av koppene med «melk først» helt tilfeldig. Hvor sannsynlig er det at hun ville få rett på minst tre av dem, slik som vist i tabell 1? I dette esemplet blir p-verdien lik 0,243 med en ensidig Fishers eksakte test (3, kap. 4). Dette resultatet er ikke overbevisende evidens for at hun har rett i påstanden.

## Studier med få pasienter

Tabell 2 viser resultatet av et randomisert kontrollert forsøk (4). Hvis tallene hadde vært større, kunne vi brukt Pearsons khikvadrat-test. Men her er det laveste forventede antallet  $34 \cdot 8 / 68 = 4$ , altså mindre enn 5, som er Cochrans kriterium, og testen kan ikke brukes. Nullhypotesen er at sannsynligheten for suksess (her: 24 timers overlevelse) er den samme i de to behandlingsgruppene. Men problemet er at denne felles sannsynligheten er ukjent selv om nullhypotesen er sann, og

**Tabell 1** Et mulig resultat av Muriel Bristols blindtesting av te.

Skjenket	Gjettet melk først	Gjettet te først	Sum
Melk først	3	1	4
Te først	1	3	4
Sum	4	4	8

vi trenger den for å beregne p-verdien. Dette problemet løses i Fishers eksakte test ved å late som om det totale antallet suksesser er bestemt på forhånd. Denne teknikken kalles å betinge på kolonnesummene. Resonnementet er at hvis de to behandlingene var nøyaktig like gode, så ville det totale antallet suksesser (her: 8) bli det samme uansett hvilken behandling de enkelte pasientene ble allokert til. Dermed kan forsøket analyseres på tilsvarende måte som blindtestingen av te: Dersom det var like sannsynlig at suksessene kom i den ene eller andre behandlingsgruppen, ville den ensidige p-verdien bli sannsynligheten for at 7 eller flere (dvs. 8) suksesser var i den første behandlingsgruppen, hvilket blir  $p = 0,027$ . Men i medisinsk forskning beregner man vanligvis en tosidig p-verdi. Det er flere måter å beregne denne på, men den mest vanlige er å sette den lik to ganger den ensidige p-verdien, her  $p = 2 \cdot 0,027 = 0,054$ . Hvis man setter grensen for statistisk signifikans ved 0,05, viser dette ikke en statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene.

Denne fremgangsmåten kan også brukes på 2x2-tabeller med andre design, som en kasus-kontroll-studie eller en tverrsnittstudie.

## Finnes det bedre tester i små utvalg?

Fishers ide om å betinge på kolonnesummene er en snedig løsning på problemet med den

ukjente felles sannsynligheten. Men det finnes alternative løsninger som gir andre tester som er bedre for små utvalg, fordi de har høyere statistisk styrke enn Fishers eksakte test. Dette vil vi beskrive i den siste av tre artikler om testing i 2x2-tabeller i Medisin og tall.

## 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.

## MORTEN WANG FAGERLAND

er ph.d. og leder for Seksjon for biostatistikk og epidemiologi ved Oslo universitetssykehus.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

## PETTER LAAKE

er professor emeritus ved Avdeling for biostatistikk ved Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo, og professor II ved Avdeling for helse- og sosialfag ved Høgskolen i Molde.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

## LITTERATUR

- Salsburg D. The lady tasting tea: How statistics revolutionized science in the twentieth century. W.H. Freeman / Owl Book, 2001.
- Fisher RA. The design of experiments. 8. utg. Edinburgh/London: Oliver & Boyd, 1966.
- Fagerland M, Lydersen S, Laake P. Statistical analysis of contingency tables. Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC, 2017.
- Perondi MBM, Reis AG, Paiva EF et al. A comparison of high-dose and standard-dose epinephrine in children with cardiac arrest. N Engl J Med 2004; 350:1722–30.

**Tabell 2** Behandling av barn med hjertestans. Høy dose versus standard dose adrenalin (4).

Behandling	24 timers overlevelse		Sum
	Ja	Nei	
Standard dose	7	27	34
Høy dose	1	33	34
Sum	8	60	68

# Jernmangel og hemoglobin i retikulocytter

*Hemoglobin i retikulocytter er en god markør for jernmangel og kan være et alternativ til jernparametre som ferritin og transferrinreseptorer i serum. Hemoglobin i retikulocytter er velegnet ved diagnostikk av jernmangel hos barn, gravide og pasienter med kronisk nyresvikt, og kan også brukes til tidlig kontroll av behandlingseffekt ved jernsubstitusjon.*

Jern er nødvendig for en rekke ulike biokjemiske prosesser i kroppen, som oksygentransport, oksidativ fosforylering og for normal funksjon av enzymer i sitronsyresyklusen. Adekvat jernstatus er derfor viktig. Mesteparten av jernet i kroppen er enten lagret i ferritin eller inkorporert i sirkulerende hemoglobin. Anemi (lav Hb-konsentrasjon) og mikrocytose (små erytrocytter, lav MCV) er sterkt assosiert med jernmangel. Mikrocytær anemi oppstår imidlertid først etter lengre tids jernmangel og kan også ha andre årsaker, som talassemi.

Gullstandard for å vurdere kroppens jernstatus er farging av beinmargsutstryk, men mindre invasive prosedyrer bør foretrekkes. Ferritin i serum (s-ferritin) er vanligvis proporsjonalt med jernlageret, og lave s-ferritinverdier er et sikkert tegn på jernmangel (1). Ferritin er imidlertid også et akutfaseprotein som øker ved inflammatoriske tilstander. Ved dialysekrevene nyresvikt kan ikke jernmangel utelukkes selv ved betydelig forhøyet s-ferritin (2). Motsatt er s-ferritin fysiologisk lavt hos barn og gravide, noe som også vanskeliggjør diagnostikken.

Et alternativ er å måle jernbehovet. Erytrocytt-forstadiene har rikelig med transferrinreseptorer på overflaten, slik at de kan ta opp transferrinbundet jern, og et fragment av reseptorene blir etter hvert frigjort til blodbanen. Ved jernmangel øker antallet transferrinreseptorer på celleoverflaten, og dermed også mengden løselige transferrinreseptorer i serum (3). På den andre siden øker antall transferrinreseptorer i serum også ved tilstander med høy erytropoese, som svangerskap og barnealder. Dette er livsfaser med stort vekst-

behov og høy forekomst av jernmangel (4), så hvilke andre jernparametre kan vi bruke?

## Hemoglobin i retikulocytter

Retikulocytter er unge erytrocytter som nylig er frigjort fra beinmargen. Ved å måle hemoglobin i retikulocytter får vi et mål på jerntilbudet for hemoglobinproduksjon de siste 48 timene. Lavt nivå av retikulocytthemoglobin kan skyldes absolutt eller funksjonell jernmangel (5).

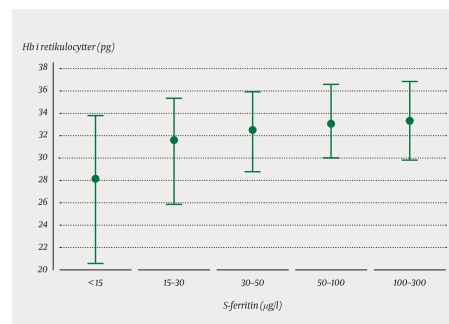
Retikulocytthemoglobin påvirkes ikke av inflammasjon, og er blant annet egnet ved diagnostikk av jernmangel hos barn, gravide og ammende og ved kronisk nyresvikt samt til å vurdere om det er jernbegrenset erytropoese ved bruk av erythropoietin. Innholdet av hemoglobin i retikulocytter kan også brukes til tidlig monitorering av behandlingseffekt ved jernsubstitusjon, siden dette endres allerede to–fire dager etter at en jernmangel oppstår eller korrigeres (5). Dette er spesielt aktuelt når jerntilskudd blir gitt diagnostisk.

Måle metodene for retikulocytter varierer noe mellom ulike hematologiske analyseinstrument. Hvert laboratorium bør derfor etablere sine egne referanseområder. Figur 1 illustrerer relasjonen mellom ferritinnivået og retikulocytthemoglobin hos pasientprøver analysert på Haukeland universitetssjukehus. Barn har mindre erytrocytter enn voksne, og har derfor lavere aksjonsgrense for retikulocytthemoglobin enn voksne. Hos gravide og ammende kan en derimot bruke samme aksjonsgrense som for voksne. To nylige artikler foreslår mulige aksjonsgrenser for retikulocytthemoglobin hos barn (6) og gravide (7), mens aksjonsgrenser hos voksne er diskutert i britiske retningslinjer (2).

Måling av retikulocytthemoglobin har noen diagnostiske begrensninger. Innholdet av hemoglobin i retikulocytter kan være lavt ved talassemi og hemoglobinopater som kan gi mikrocytose, og forhøyet ved høy MCV og/eller kobalamin- eller folatmangel (5). Ved nyresvikt og erythropoietinbehandling er andelen hypokrome erytrocytter også en god markør for jernmangel (2).

## Anbefalinger

Det finnes ingen ideell markør for jernmangel. Ved mistanke om jernmangel måles primært ferritin, Hb, MCV, CRP og eventuelt transferrinreseptorer i serum (8). Retikulocytthemoglobin er et alternativ når de andre parametrene ikke gir tilstrekkelig informasjon, spesielt hos barn, gravide og pasienter med kronisk nyresvikt.



**Figur 1** Hemoglobin i retikulocytter (gjennomsnitt med 2,5- og 97,5-prosentil) ved ulike ferritinnivå hos voksne pasienter med CRP < 5 mg/l, basert på 6 206 pasientprøver analysert med Siemens Advia på Haukeland universitetssjukehus mellom januar 2016 og oktober 2018.

## ANNE-LISE BJØRKE MONSEN

er spesialist i barnesykdommer og i medisinsk biokjemi og er overlege i medisinsk biokjemi ved Haukeland universitetssjukehus.

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

## PAUL KJETEL SOLDAL LILLEMOEN

paul.kjetel.soldal.lillemoen@helse-bergen.no er lege i spesialisering i medisinsk biokjemi ved Haukeland universitetssjukehus.

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

## LITTERATUR

- Guyatt GH, Oxman AD, Ali M et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145–53.
- Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013; 161: 639–48.
- Infusino I, Braga F, Dolci A et al. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol* 2012; 138: 642–9.
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 1832–43.
- Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol* 2008; 83: 307–10.
- Vázquez-López MA, López-Ruzafa E, Ibáñez-Alcalde M et al. The usefulness of reticulocyte haemoglobin content, serum transferrin receptor and the sTfR-ferritin index to identify iron deficiency in healthy children aged 1-16 years. *Eur J Pediatr* 2019; 178: 41–9.
- Levy S, Schapkaiz E. The clinical utility of new reticulocyte and erythrocyte parameters on the Sysmex XN 9000 for iron deficiency in pregnant patients. *Int J Lab Hematol* 2018; 40: 683–90.
- Hagve TA, Kravdal G. Utredning av anemi. I: Hagve TA og Berg JP, red. *Klinisk biokjemi og fysiologi*. 5. utg. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2015.

# Lagspilleren

---

*– Jeg er en arbeidshingst, ikke et naturtalent. Jeg innså tidlig at jeg måtte jobbe intenst for å nå mine mål. Og standhaftighet har jeg heldigvis nok av, sier Thomas Mildestvedt når han skal fortelle om sitt liv.*

---

**H**an ankommer til avtalt møte-  
sted litt forsinket fordi noen  
kamerater lokket ham med  
på sykkelturn Osterøya rundt.  
– Jeg måtte si ja i dette fantas-  
tiske været, sier han og prater  
ustoppelig mens bilen snor seg langs grus-  
veien til Mildestvedt, et idyllisk småbruk  
godt gjemt i det kupert landskapet bare  
ti minutter fra Flesland.

– Er det ikke litt slitsomt med så lang  
arbeidsvei? spør jeg som alltid har gledet  
meg over gangavstand til jobben.

Han forstår ikke spørsmålet. – Nei, da får  
jeg jo en fin sykkelturn begge veier. Sykling  
og trening er viktig for å skape overskudd  
til hverdagen.

Thomas er vokst opp på gård på Totland,  
en liten bygd med to hundre sjeler knappe

to mil sørøst for Bergen. – Da vi begynte på  
ungdomsskolen hadde vi knapt sett folk,  
braker jeg å si.

Familien drev hovedsakelig med sau.  
I deler av barndommen drev han gården  
sammen med moren.

– Jeg lærte meg verdien av praktisk arbeid,  
det var kjekt.

Han inviterer ut i den halvferdige hage-  
stuen, der gamle, umalte vinduer fra tidlig  
1950-tall utgjør veggene mens en gedigen  
pizzaovn troner mot nordveggen.

– Den kom opp i en fei da min kreative  
og noe impulsive kone meldte oss på Tid for  
hjem på TV2, forteller han tydelig stolt, men  
litt liksomoppgitt. – Vi utfyller hverandre, for  
å si det sånn, sier han og fortsetter å fortelle  
om sin bakgrunn:

– Jeg lar meg fort inspirere av forbilder. En

naturfaglærer på ungdomsskolen brukte  
svineslakt når vi skulle lære anatomi. Jeg ble  
så fascinert at jeg bestemte meg for å bli  
lege der og da. Det var et uvanlig valg i vår  
familie som var blottet for akademikere.

### **Fastlege og forsker**

At han ble fastlege, handler mye om erfaringer  
fra studentvikariatet. – Jeg jobbet både  
på sykehjem og i hjemmesykepleien og  
trivdes. Jeg følte at alle var med i et team.  
Det var også mye god energi hos dem som  
underviste i allmennmedisin. De brant for  
faget, og det smittet over på meg.

Han oppdaget fort at fastlegejobben lett  
kunne føre til utbrenthet og valgte å jobbe  
halvt som fastlege og halvt som forsker.

– Jeg visste ikke hva jeg signerte på da  
mine mentorer ved faggruppe for allmenn-



Alle foto: Magne Sandnes



medisin rekrutterte meg til et doktorgradsarbeid. Da jeg studerte, var jeg sikker på én ting: Forsker skulle jeg aldri bli. Nå sier jeg heller: Du skal aldri si aldri. Også i faggruppen fikk jeg gode forbilder, de var en flott gjeng. De skal ha æren for at jeg endte opp med å bli deltidsakademiker.

### Frivillig arbeid

Thomas har hele livet bidratt mye i frivillig arbeid. Sammen med kona og et annet legepar har de i snart 20 år drevet Familie-skolen, en stiftelse som holder kurs og tema-kvelder om par- og familieforhold. Han berømmer kona, Anine, som administrer dette prosjektet.

– Vi tror det er en styrke at vi som ektepar formidler. Det blir mer ekte og vi er ikke redd for å bruke eksempler fra egne liv.

Familien er også med i en vennegjeng som driver et leirsted i Indre Sogn. Etter mange år med intenst restaureringsarbeid kunne han i påskea for første gang være der flere dager uten å ta i en hammer.

– Det er personlig rekord i avslapning, kommenterer kona som kommer ut og spanderer herlig, velsmakende pizza fra den vedfyrte pizzaovnen.

Jeg er akkurat i ferd med å spørre om han har tid til noen hobbyer.

– Ja, sier han, de siste årene har jeg vært med på å utvikle et konsept som heter Exercise is medicine. Det handler om hvordan vi kan motivere folk til å være fysisk aktive.

Her bryter kona inn på nytt, mildt belærende: – Det kan ikke kalles hobby, Thomas, det er en jobb.

Han bøyer ydmykt nakken, men fortsetter ufortrødent: – Like i nærheten her ligger Hjellestadklinikken for rusavhengige. Det var her Bill Miller først beskrev motivasjonsintervjuet. De erfarte hvor lett det er å skape motstand mot livsstilsendringer når man overkjører klientene med gode grunner til å endre livsstil. Som veiledere må vi innta en holdning som signaliserer at vi er her og kan hjelpe deg hvis du vil. Denne modellen for motiverende samtaler er overførbart til de fleste av livets arenaer.

Interessen for livsstil kom inn med morsmelken. Moren jobbet i 30 år for Grete Roede, og familien var generelt svært skeptiske til medikamentelle løsninger på helseproblemer. Nå er søsteren regionsjef på Vestlandet i Roede AS.

– Det er veldig spennende å utforske hva som gjør at vi velger det vi gjør i livene våre. Motivasjon gir energien til endring og håndtering av vanskelige livssituasjoner. Vi ser at akkurat det samme skjer på idrettsarenaen, forteller han med solid bakgrunn som idrettsleder, trener og oppmann på utallige



### THOMAS MILDESTVEDT

Født 1972

Cand.med. Universitetet i Bergen 1998

Spesialist i allmennmedisin 2007

Ph.d. Universitetet i Bergen 2008

Fastlege fra 2001

Førsteamanuensis Universitetet i Bergen fra 2011

fotball- og basketballag. – Det er en fin måte å være sammen med barna på, konstaterer han.

Interessen for forskning og frivillig arbeid flyter sammen med utfordringer han ser i fastlegejobben. – Som fastlege erfarer jeg ofte at hovedproblemet i mange folks liv er deres relasjoner. Jeg har lyst til å forske på fastlegens rolle i samlivsspørsmål. Vi involveres uansett fordi pasientene ofte ikke vet hvor de skal gå når livet butter imot, men er vi rette instans?

### Årets underviser 2018

Forskere er ikke alltid så glad i å undervise studenter, men Thomas stortrives med det og ble ikke ufortjent kåret til Årets underviser på Medisinsk fakultet i Bergen i 2018.

– Undervisning er så konkret, i motsetning til forskningen som krever et møysommelig arbeid over lang tid før man ser resultater. Til tider var det undervisningen som dro meg gjennom doktorgradsarbeidet. Vi har virkelig oppnådd noe hvis studentene har lært ting de kan ha nytte av videre i yrkeslivet, sier han.

– Når jeg tenker på hvorfor forbildene jeg hadde i studietiden betød så mye for meg, handler det om at de levendegjorde selve legerollen. Jeg tenkte at slik som de fremsto ville jeg bli når jeg ble lege.

Disse tankene tar han med seg inn i arbeidet med den nye studieplanen i medisin i Bergen.

– Vi har en egen søyle for profesjonalitet der vi har særlig fokus på hva som gjør at legen får tillit hos pasientene og i samfunnet. Det er kanskje den viktigste egenskapen vi kan finslippe. Her tror jeg rollemodeller er de som best lærer studentene hva en god doktor faktisk er.



Han trekker fram utplassering i praksis der man får være med på legearbeid over tid og ikke minst skape relasjoner i et arbeidsmiljø, som en av de aller beste læringsarenaene.

– Vi er utrolig takknemlig for alle de flotte fastlegene som stiller opp som rollemodeller for våre studenter. Vi er inne i en tid der vi må gjøre mer for å legge til rette for at studentene får gode læringsopplevelser. Dette er helt nødvendig for å sikre rekrutteringen av morgendagens fastleger.

Dagens studenter henter mye av sin kunnskap på internett. Thomas mener at undervisningen må penses bort fra servering av faktakunnskap og over på dialoger rundt faglige temaer.

– Trenden er nå at man i praktiske prøver vektlegger studentens evne til dialog og vurdering av kasuistikkene. Vi vil bort fra karakterer og har innført en allmennmedisinsk praktisk prøve et halvt år før eksamen der studenten skal undersøke og foreslå utredning og behandling av en konkret pasient. Så skal vi samtale etterpå om hva som gikk bra og hvor studenten bør arbeide videre.

– Vi i Norge har på mange måter sovet i timen. Studentene kommer til oss uansett. I utlandet er konkurransen om studentene hard, og de har derfor lagt seg i selen for å drive god undervisning. Jeg tror det å undervise vil få styrket status i årene som kommer, også her i Norge.

### Lagbyggeren

Den røde tråden i alt han driver med er fokus på det å gjøre andre bedre og på samarbeid. – Skal vi få en gruppe til å jobbe godt sammen, må vi spille med de kortene vi har. Det er veldig gøy å se hvor forskjellig mennesker fungerer i en gruppe. En er kanskje

god på omsorg, en annen på å utføre praktiske oppgaver, mens andre igjen er gode på strategisk tenkning. Nøkkelen til å nå målet ligger i hvordan vi jobber sammen.

– Det er de samme mekanismene i arbeidslivet som i frivillig arbeid: La folk jobbe med det de er gode på.

Vi snakker om hans store arbeidsglød. Han tror det handler om at han nyter stor frihet til å velge hva han skal jobbe med.

– Dette er en diskusjon vi har i akademien: Skal vi forskere få lov til å følge våre særinteresser eller skal vi enes om felles forskningsagendaer? For egen del vet jeg at jeg jobber best når den indre motivasjonen er på topp, men min indre lagspiller sier meg at det også kan bli for mye autonomi.

Den store arbeidskapasiteten tilskriver han oppveksten på gård med korte ferier. I påsken var det lamming, om sommeren slåttonn, mens høstferien gikk med til saueklipping og inngjerding av beiteland.

– En bonde har sjelden fri. Dyra må føres hver dag vinteren igjennom. Det var rett og slett ikke rom for ferie i min ungdom. Nå skal jeg ikke unnså at vi hadde rikelig med fritid innimellom, men den ble ofte også fylt med aktivitet, ikke minst idrett. Jeg er nok miljøskadd når jeg trives med å stå opp tidlig for å få mest mulig ut av dagen.

Han forteller at det er først de siste årene han har klart å ta ferie uten å ha noe arbeid på dagsordenen. – Min kone er en «human being» mens jeg er en «human doing». Uten henne hadde jeg nok aldri lært meg å slappe av.

### Arbeidsmauren

Det er tvilsomt om han faktisk har lært seg kunsten å slappe av. På gårdsplassen foran

huset ligger det en svær vedhaug ved siden av huggestabben, klar for kløyving.

Dette er et prosjekt han deler med sønnen. – Jeg er privilegert som har sett mye tradisjonell gårdsdrift, men det lar seg ikke så lett overføre til neste generasjon, sier han med beklagelse i stemmen. Som botemiddel har han etablert en liten bedrift der sønnen står for vedproduksjon og far hjelper til med salg og ikke minst frakt av ved til kundene. Kundene strømmer til, og far og sønn har nok å henge fingrene i.

– Blir du aldri sliten?

Han må tenke seg om, svaret kommer ikke like raskt som tidligere i samtalen.

– Når jeg blir kvalm av å slå på PC-en, tar jeg det som et tegn på at jeg må ut i frisk luft og gjøre noe praktisk. Jeg blir sjelden fysisk sliten, men jeg har oppdaget hvor viktig relasjonene er for å makte arbeidspresset. Der har jeg vært veldig heldig. Jeg og kona klarer å støtte hverandre selv om vi også har hatt våre utfordringer gjennom livet og ekteskapet. Både fra eget liv og Familieskolen ser jeg hvor viktig et sterkt parforhold er. Det er en energikilde vi kan støtte oss til når det røyner på.

– I selvbildet mitt er det liksom ikke plass til å være sliten, og jeg har jo vært heldig som har god helse. Jeg innbiller meg at jeg likevel er ydmyk og ikke har en illusjon om at jeg aldri kan bli utbrent, selv om jeg er lite forberedt på noe slikt. Kanskje er det ikke nødvendig å forberede seg heller, man får ta det hvis det kommer, avslutter han.

JANNIKE REYMERT

*Jannike.reymert@gmail.com*

# Norgesmester i hjemmedialyse

*Man kan leve et langt og godt liv selv uten nyrer. Det er Leiv Rafdal et godt eksempel på, og vi kan lære mye av historien hans.*

**H**istorien om Leiv Rafdals nyresykdom begynte da han i 1963, 11 måneder gammel, fikk proteinuri etter en halsbetennelse. Gjennom oppveksten levde gutten og familien hans med vissheten om at han hadde en nyresykdom og at han en gang i fremtiden ville trenge dialyse eller nyretransplantasjon.

Leiv hadde likevel en helt vanlig oppvekst og følte seg ikke syk. De første symptomene på nyresykdom merket han først i 15–16-årsalderen da han ble mye trøtt og hadde lett for å fryse. I denne artikkelen beskrives Leivs liv som dialysepasient gjennom nesten 40 år, der Leiv er medforfatter og den viktigste kilden til faktaopplysningene som er gjengitt.



Nederlandske Willem Kolff startet arbeidet med den første kunstige nyren i 1939, og den roterende trommelnyren sto klar i 1941. Den pågående krigen begrenset ressurstilgangen. Maskinen ble derfor bygd av en vask, en trommel av tre, en elektrisk motor og et semigjennomtrengelig pølseskinn til å rense blodet. Foto: Werner Groß / Wikimedia commons, lisensiert under CC BY 4.0.

## Første nyretransplantasjon og dialysestart

Da Leiv var i slutten av tenårene steg kreatininnivået raskt fra 300 til 700  $\mu\text{mol/l}$ , og nyrelege Norman Anderssen (1925–2009) i Skien startet forberedelser til nyreerstatende behandling. Leiv fikk anlagt en arteriovenøs fistel, deretter begynte planleggingen av en nyretransplantasjon. I april 1980 fikk Leiv transplantert nyre fra sin mor, Gerd Rafdal (f. 1939). Dessverre var ikke transplantasjonen vellykket. Etter to avstøttingsreaksjoner måtte transplantatet fjernes tre måneder senere. Leiv startet i dialyse, og først i august samme år kunne han dra hjem fra Rikshospitalet.

Leiv, som da hadde fylt 18 år, bodde hjemme hos mor og far og fikk dialysebehandling ved Telemark sentralsjukehus tre ganger i uken. Han hadde gått ned 25 kg under oppholdet på Rikshospitalet, og hverdagen dreide seg om å komme tilbake i form. Likevel klarte han å ta førerkort på slutten av året, og våren 1981 gikk han på skole de dagene han ikke hadde dialyse. På dette tidspunktet dukket idéen om hjemmedialyse opp. Avdelingssykepleieren ved intensivavdelingen på sykehuset i Skien hadde kommet over et kompendium om hjemmedialyse fra begynnelsen av 1970-årene. Den gang så man for seg at de fleste dialysepasienter kunne behandles hjemme. Det viste seg imidlertid å være vanskelig å gjennomføre, da utstyret i liten grad kunne sies å være brukervennlig. Pasienten måtte blant annet «pakke» platenyrene selv.

## Hjemmedialyse

I 1980 var dialysemaskinene betydelig mer primitive enn de vi har i dag. Den ble koblet direkte til springen uten noen form for vannrensing, og man brukte acetatbasert dialysevæske. For å trekke væske fra pasienten måtte det lages et negativt trykk i dialysevæsken ved hjelp av en pumpe som sugde dialysevæske gjennom systemet. Væske ble så sugd ut av blodbanen som en følge av hydrostatisk

trykkforskjell mellom dialysevæske og blod. Ved hjelp av en kran kunne man manuelt regulere det negative trykket i dialysevæsken og således justere væsketrekket (1).

Etter at sykepleier Solveig Sætre (f. 1944) ved dialyseavdelingen hadde stått for opplæringen, overtok Leivs mor ansvaret for å bistå sønnen. Hun var på den tiden hjelpepleier på intensivavdelingen, og etter en del år ble hun ansatt som assistent for Leiv i en 50 % stilling lønnet av sykehuset. Moren var en viktig støtte og bidro til at Leiv fikk leve tilnærmet normalt til tross for sykdommen. Han kjørte motorsykkel med en hemoglobinverdi på 6 g/dl, og Gerd sto klar med dialysemaskinen midt på natten slik at Leiv kunne få dialysebehandling umiddelbart etter at han kom hjem fra guttetur i Danmark. Han kunne dermed rekke jobben neste dag.

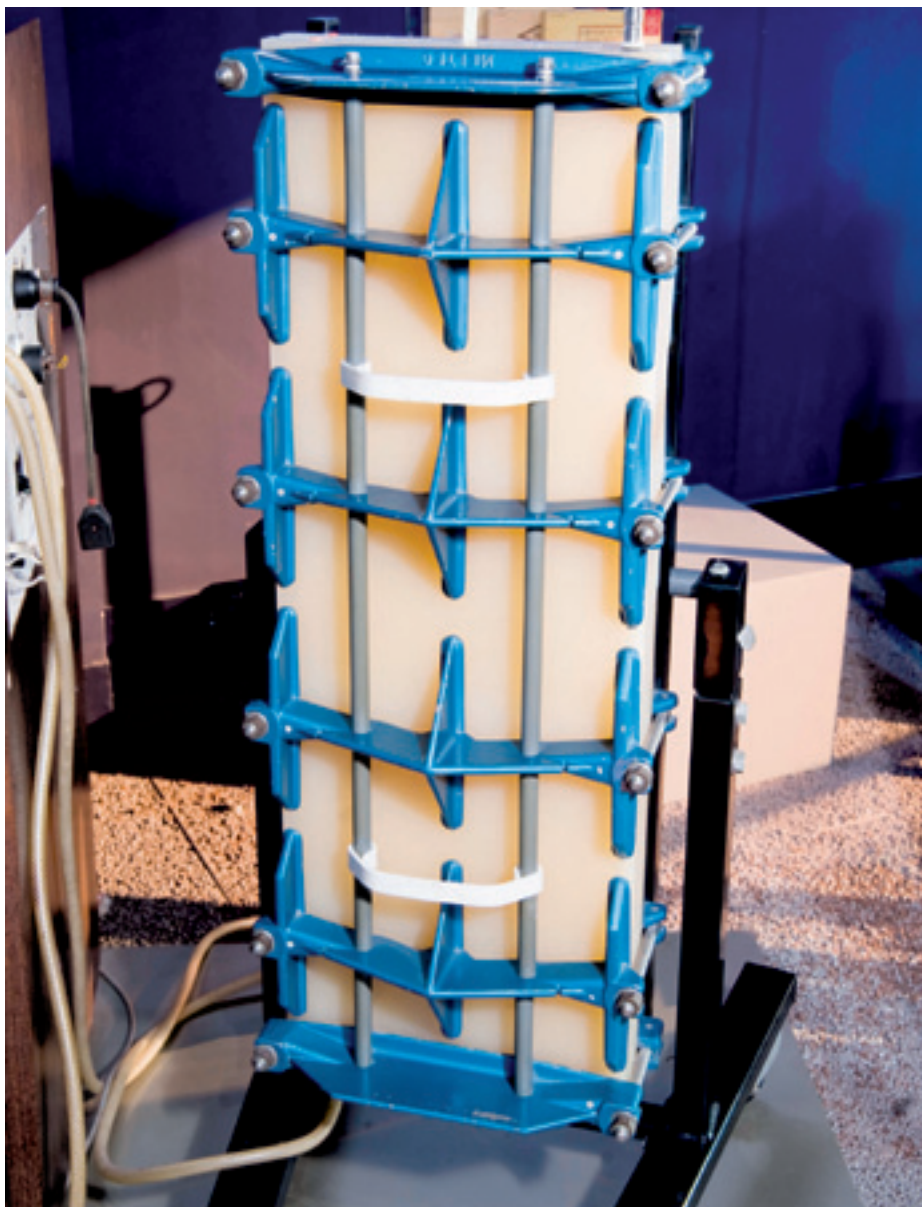
Med hjemmedialyse ble det lettere å delta i livet utenfor sykehuset. Han jobbet som lærling ved Union papirfabrikk i Skien. Dialysebehandlingen innebar imidlertid en del utfordringer. Både den acetatbaserte dialysevæsken og dialysemembranene var lite vevsvennlige, noe som ga betydelig aktivering av immunforsvaret, og Leiv ble svært sliten etter behandlingen.

I seks år ble Leiv dialysert med vann rett fra springen. I løpet av en behandling på fire timer ble han eksponert for 120 liter vann med bestanddeler som sand, jernoksider, pyrogener, bakterier, sopp, parasitter, kalsium, aluminium, fluor, kobber m.m. Sur nedbør fra England medførte i tillegg høye aluminiumskonsentrasjoner i drikkevannet (2). Da det ble påvist sammenheng mellom aluminium og utvikling av demens blant dialysepasienter (3), forsto man at renseanlegg for vann var viktig. I årene før han fikk renseanlegg, måtte Leiv behandles med deferoksaminmesilat for å binde aluminium og fjerne det fra kroppen.

### Andre og tredje nyretransplantasjon

I 1984 hadde medikamentet ciklosporin blitt tilgjengelig, og Leivs leger mente det var verdt å forsøke en ny nyretransplantasjon, denne gang med Leivs onkel som donor. Leiv ønsket å fullføre utdanningen og fikk utsatt operasjonen til høsten. Etter å ha fått fagbrevet på en fredag ble han innlagt etterfølgende mandag for å få plasmaferese, en behandling som ble gitt i fire uker før transplantasjonen.

Heller ikke denne gangen var transplantasjonen en suksess. Leiv fikk en ny avstøt-



I 1961 introduserte norske Frederik Kiil en dialysemaskin liten nok til å brukes hjemme. Maskinen hadde åtte cellofanmembraner for å filtrere blod. Større membranområder betød bedre filtrering av blodet. Pasientene måtte selv demontere og sterilisere maskinen hjemme. Foto: Science Museum London, lisensiert under CC BY 4.0.

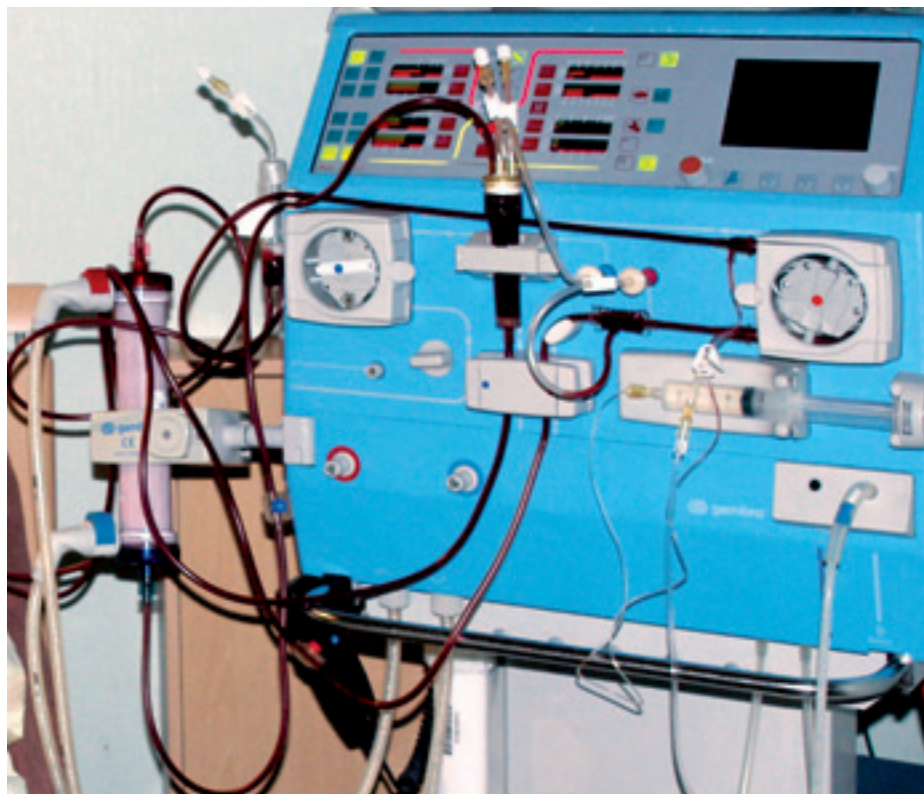
ningsreaksjon og måtte ha dialyse allerede fem dager etter operasjonen. Han utviklet også epileptiske anfall som muligens hadde sammenheng med ciklosporinbehandlingen. Tilstanden ble vurdert som så alvorlig at familien ble tilkalt. Leiv ble værende på Rikshospitalet i tre måneder før transplantatet ble fjernet. Deretter var han innlagt tre måneder på lokalsykehuset.

Selv etter to mislykkede transplantasjoner valgte man å gjøre ytterligere et forsøk, nå med nyre fra avdød giver. Men også denne

gangen fikk han en akutt reaksjon uten å ha vært fri fra dialyse. I tiden etter transplantasjonen var han mye plaget med hypotensjon med systolisk blodtrykk rundt 50–60 mm Hg. Etter tre måneder valgte man nok en gang å fjerne transplantatet, og Leiv måtte for tredje gang reise hjem etter transplantasjon uten fungerende nyre.

### EPO-revolusjonen

I perioden 1982–88 måtte Leiv ofte få dialyse på sykehuset på grunn av teknisk svikt med



I 1999 tok Rafdal i bruk dialysemaskinen Gambro AK200, som i 2008 ble oppgradert til Gambro AK200S.  
Foto: Werner Groß / Wikimedia commons, lisensiert under CC BY 4.0

hjemmeapparatet. Dette førte til mer fravær fra jobb enn sykdommen i seg selv. Formen svingte opp og ned – mest ned. Etter at Leiv startet i dialyse, fikk han behov for blodtransfusjoner. Hver gang hemoglobinverdiene falt til 3,5–4 g/dl, fikk han to poser blod, noe som skjedde omtrent én gang i måneden. Fram til 1988 mottok Leiv til sammen 149 blodtransfusjoner med ikke-filtrert blod. Det førte til omfattende antistoffdannelse, som vanskeliggjorde mulige fremtidige transplantasjoner. I 1988 begynte han med erythropoietin (EPO) som en av de aller første i Norge. Siden den gang har han kun fått fem transfusjoner: tre i 1999 og to i 2000. For Leiv var det å begynne med EPO-behandling som å få livet i gave. Endelig hadde han fått en kropp som virket, både fysisk og mentalt.

En fungerende blodtilgang er en av de viktigste forutsetningene for god dialysebehandling. Opp gjennom årene har Leiv fått anlagt fire arteriovenøse fistler, to vene-protoser, to protoser i kunststoff (Gore-Tex) og et dialysekateeter. Den nåværende arteriovenøse fistelen fra 2000 fungerer fortsatt utmerket. Det har vært viktig å følge funk-

sjonen tett og intervensere ved tegn til funksjonssvikt. Leiv pleier å si at han har en åre igjen i låret som han skal spare til hjerteproblemene kommer.

### «Gerd sto klar med dialysemaskinen midt på natten slik at Leiv kunne få dialysebehandling umiddelbart etter at han kom hjem fra guttetur i Danmark»

#### Teknologisk utvikling

I 1989 hadde Telemark sentralsjukehus fått nye og bedre dialysemaskiner. Leiv og moren fikk låne en maskin på sykehuset om kvelden etter stengetid. Slik kunne Leiv få god dialyse tre kvelder i uken samtidig som han var i full jobb. Etter avsluttet behandling reiste Leiv hjem, mens moren ble igjen til dialysemaskinen var ferdig renset.

For at Leiv på nytt skulle få mulighet til å ha en velfungerende dialysemaskin

hjemme, ble det på initiativ fra sykepleier Grete Holtskog (f. 1959) startet en kronerulling i 1991. Leivs arbeidskolleger ved Union papirfabrikk ga sitt julegratiale, og bedriften bidro med samme beløp som de ansatte. Innsamlingen ga nok penger til at man kunne kjøpe en ny og moderne dialysemaskin av merket Miro-Clav. Denne maskinen var den første modellen hvor ønsket væsketrekk kunne programmeres inn.

I 1999 ble Miro-Clav-maskinen byttet ut med en Gambro AK 200-dialysemaskin, samme maskin som man hadde på sykehuset. For at blodet skulle renses bedre, ønsket man å gi hemodiafiltrasjon, men renseanlegget til Leiv var ikke effektivt nok. Løsningen ble ferdiglaget erstatningsløsning, til en ekstra kostnad på rundt 100 000 kroner i året.

I 2008 ble Leivs mor pensjonist, og Leiv flyttet da behandlingen hjem til seg selv. Han fikk en ny maskin (AK 200S) og nytt høyeffektivt renseanlegg, slik at han nå kunne få hemodiafiltrasjon. Som en ekstra trygghet ble det etablert en telemedisinsk løsning til AMK-sentralen i Tønsberg. Da det telemedisinske utstyret gikk i stykker i 2014, hadde det ikke vært brukt én eneste gang, og utstyret ble derfor ikke erstattet.

Med stadig bedre dialyse kombinert med bedre medisinsk behandling kunne Leiv delta i arbeid og fritidsaktiviteter omtrent som andre. Jobben ble et lyspunkt, og han merket også at fysisk aktivitet ga økt livskvalitet (4).

#### Arbeid

Leiv startet som lærling ved Union papirfabrikk, ble automatiker i 1984, tok fagbrev som svakstrømsmontør og var i 100 % jobb helt fram til 2002. Da ble dialysetiden økt fra seks timer tre ganger i uken til fire timer fem ganger i uken. For å få til det måtte han bli 50 % uføretrygdet. I 2006 ble Union papirfabrikk, Leivs arbeidsplass i 24 år, nedlagt. Etter en kort periode som arbeidsledig begynte han med arbeidstrening før han på nytt fikk 50 % fast stilling ved en annen lokal bedrift. Da denne ble nedlagt i 2013, ble han 100 % uføretrygdet etter å ha vært sammenhengende i jobb i 29 år.

#### Økt dialysemengde

Da Leiv sluttet i arbeid, ble det mulig å intensivere behandlingen ytterligere. I 2014 ble dialysetiden økt til fire timer seks dager i uken, og i oktober 2018 begynte han med nattdialyse. I begynnelsen fikk han nattdia-

lyse seks timer seks netter i uken, men på dette regimet var han så godt dialysert at han ble «skyldig urinstoff» og måtte få fosfattilskudd. Det ble derfor nødvendig å redusere dialysedosen. Erfaringsmessig har økt dialysedose hatt meget god virkning på Leivs uremiske plager, men det har tatt opp til tre måneder før effekten har kommet. I dag har Leiv dialyse seks timer fem dager i uken, og dette har virket positivt på formen. Han har reist på ferier i Norge og i utlandet og hatt gjestodialyse alle steder. Han har gått Skarverennet og tatt turen til Trolltunga.

De siste tretten årene har Leiv vært leder av Landsforeningen for nyresyke og transplanterte i Telemark og har gjennom dette vært en ambassadør for hjemmedialyse. Han er også medlem av det såkalte «ekspertpanelet» av erfarne pasienter som deltar i opplæringen av nye pasienter på nyreskolen ved Sykehuset Telemark. Leiv beskriver hjemmemodialyse som «grunnfjellet

i livet», en behandling som er unik og som har gjort det mulig å ha et godt voksenliv. I perioder han av forskjellige årsaker har måttet få sykehusdialyse og dermed vært bundet til faste tider, har han slitt med å opprettholde livsgleden.

Til nå har Leiv fått rundt 8 500 dialysebehandlinger i løpet av 39 år som dialysepasient. I denne perioden har han vært helt anurisk – han har ikke tisset en dråpe på nesten 40 år. I 38 år har han gjennomført dialysene hjemme eller på sykehuset med assistanse fra sin mor. Leiv er nok norgesmester i dialyse.

### Hjemmedialyse til flere

Nyretransplantasjon er ansett som det klart beste behandlingsalternativet for pasienter med avansert kronisk nyresykdom (5–7). Imidlertid er det mange som av ulike årsaker ikke kan transplanteres og som dermed blir avhengige av dialysebehandling livet ut.

Andelen dialysepasienter med hjemmedialyse er en nasjonal kvalitetsindikator, der målsetningen er en andel på minst 30 %. I 3. tertial 2018 var gjennomsnittlig andel for hele landet 22,2 %, og det var kun tre av 18 sykehus som hadde oppnådd målet (8). Det kan være vanskelig å motivere pasienter med dialysetrengende nyresvikt til å ta ansvar for egen behandling hjemme. Særlig hemodialyse virker skremmende. Leivs historie viser at det er mulig å få det til, selv i en tid da utstyret var svært primitivt. Den pionervirksomheten som Leiv og hans mor har gjort sammen med dedikerte og innovative leger og sykepleiere, har banet vei for at dette i dag er et tilbud som kan tas imot av mange pasienter. Vi håper Leivs historie kan bidra til at flere pasienter velger hjemmedialyse, helst hemodialyse, som sannsynligvis er den beste formen for dialysebehandling som kan gis (9).

#### KRISTIAN HELDAL

hkri@ous-hf.no

er spesialist i indremedisin og nyresykdommer og overlege ved Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo universitetssykehus. Han var tidligere avdelingsleder/overlege ved Sykehuset Telemark. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### METTE ELLINGSEN

er klinisk spesialist i sykepleie ved nyrepolikliniken, Sykehuset Telemark. Hun har vært Leiv Rafdals kontaktsykepleier de siste 22 årene. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### LARS ULRIK BROCH

er spesialist i indremedisin og nyresykdommer og overlege ved Sykehuset Telemark. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### JULIE SUNDSETH

er spesialist i indremedisin og nyresykdommer og overlege ved Sykehuset Telemark. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### HARDI TOFIQ HAMA HUSSEIN

er spesialist i indremedisin og i nyresykdommer og overlege ved Sykehuset Telemark. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### PER TORE LYNGDAL

er spesialist i indremedisin og i nyresykdommer og pensjonert overlege ved Sykehuset Telemark. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### LEIV RAFDAL

er hjemmedialysepasient og har vært leder av Landsforeningen for nyrepasienter og transplanterte i Telemark siden 2006. Han har fagbrev som automatiker og svakstrømsmontør. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### LITTERATUR

- Westlie L, red. Norsk nyremedisin. Et moderne eventyr. Oslo, Norsk nyremedisinsk forening, 1999.
- Vogt T. Vannkvalitet og helse. Analyse av en mulig sammenheng mellom aluminium i drikkevann og aldersdemens. Oslo: Statistisk sentralbyrå, 1986.
- Edwardson JA, Candy JM. Aluminium and the pathogenesis of senile plaques in Alzheimer's disease, Down's syndrome and chronic renal dialysis. *Ann Med* 1989; 21: 95–7.
- Gimnes L, Evensen L. Are løper for moro skyld – Leiv løper for livet. *VG* 2.10.1990.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725–30.
- Dobbels F, De Bleser L, De Geest S et al. Quality of life after kidney transplantation: the bright side of life? *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 370–8.
- Kontodimopoulos N, Niakas D. An estimate of lifelong costs and QALYs in renal replacement therapy based on patients' life expectancy. *Health Policy* 2008; 86: 85–96.
- Helsedirektoratet. Andel pasienter som har hjemmedialyse. Lest 25.7.2019.
- Rydell H, Ivarsson K, Almquist M et al. Improved long-term survival with home hemodialysis compared with institutional hemodialysis and peritoneal dialysis: a matched cohort study. *BMC Nephrol* 2019; 20: 52.

# Kunstig intelligens krever sunn fornuft

*Begrepet kunstig intelligens (artificial intelligence, AI) høres overalt. Men hva har det med oss leger å gjøre? Antagelig temmelig mye, og du kan påvirke hvordan det vil prege helsevesenet fremover.*

Som fersk lege i spesialisering i medisinsk biokjemi, er en av arbeidsoppgavene mine å tolke elektroforeseanalyser. Jeg ser på kurver på en dataskjerm, og bedømmer hvorvidt mønstrene som fremtrer kan tyde på underliggende patologi. Jeg kunne formelig kjenne en robot puste meg i nakken – oppgaven fremstår som et typisk eksempel på arbeid maskiner vil overta.

Kunstig intelligens kan benytte algoritmer og datakraft til å skanne gjennom enorme datamengder. Gjennom maskinlæring og såkalt dyplæring (deep learning) kan dataprogrammene lære av data. For eksempel kan du laste inn millionvis av røntgenbilder med tilhørende diagnose, og maskinen vil etter hvert forstå hva som skiller et normalt røntgenbilde fra et patologisk. Siden maskinene kan «se» flere bilder enn et menneske noensinne vil rekke, og fordi de aldri begår slurvfeil eller har en dårlig dag på jobben, kan de bli oss overlegne på slike oppgaver.

Kunstig intelligens brukes allerede til å identifisere ondartede føyflekker, oppdage diabetisk retinopati, og finne kreftceller i vevsbiopsier. I Norge vil teknologiselskapet Diffia bruke kunstig intelligens og maskinlæring til å fjerne tidstyver, automatisere kliniske oppgaver, og forbedre arbeidsflyten via løsningen Nimble (1), mens Medsensio utvikler et stetoskop som bruker maskinlæring til å tolke lungelyder (2). Haukeland sjukehus har «ansatt» flere roboter: Dina informerer pasienter om svangerskapsdiabetes (3), og Robbie Vest sparer kreftlegene 14 000 arbeidstimer årlig ved å utføre rutinepreget papirarbeid (4).

Kunstig intelligens vil utvilsomt spille en rolle i helsevesenet fremover. I hvilken grad det faktisk vil hjelpe pasienter og ansatte, er opp til oss å bestemme. Vi må vokte oss vel for ikke å havne i baksetet som endringsresistente ludditter, eller passivt bivåne at teknologer og industri valser inn med nye duppeditter.

Tvert imot må vi være aktive premissleverandører for hvilke løsninger som utvikles. Da må vi forstå litt om maskinlæringens prinsipper og begrensninger. Vi må samarbeide med de som behersker teknologi, og se potensialet for hva vi kan få til sammen. Vi må kommunisere behovene vi og pasientene våre har, og komme med ideer til løsninger.

## «Kunstig intelligens kan forbedre diagnostikk, behandling og arbeidsrutiner»

Ikke minst må vi være bevisste på at målsetningene for ny teknologi samsvarer med våre etiske og faglige prinsipper: En maskin programmert til å behandle en pasient på en mest mulig økonomisk sparsom måte, kan i ytterste konsekvens beregne at det mest

### Vil du bli opplyst, skremt eller fascinert? Her er noen tips.

#### Bok

*Deep Medicine* av legen Eric Topol – dyptpløyende, faktaorientert bok om kunstig intelligens i helsevesenet

*21 tanker for det 21. århundre* av Yuval Harari – skremmende, inspirerende og interessante tanker om hva vi kan vente oss av tiden fremover

#### Podkast

*Lørn.tech* – spennende og varierte episoder om kunstig intelligens, mange av dem om helse

#### TV

Dramaserien *Black Mirror* på Netflix – for lettbeint, karikert og dystopisk underholdning om hvordan teknologi vil prege oss i fremtiden

#### Kurs for den teknisk interesserte

Coursera, Caltech og flere andre har gode nettkurs

#### Artikkel

*Machine learning in medicine* av Rajkomar et al, NEJM 2019

lønnsomme vil være å skru av respiratoren som holder vedkommende i live. Skrekkscenario satt på spissen? Ja, men maskiner mangler skjønn og gjør ingen etiske betraktninger på sin vei. Derfor er det kritisk at kunstig intelligens kombineres med sunn fornuft og fagkunnskap.

## «Oftest er det ikke intelligens vi mangler, men tillit, støttesystemer, økonomiske rammer til å gjøre jobben vår»

Data er ingrediensene kunstig intelligens-kaken bakes med, og kvaliteten på data blir dermed viktigere enn noensinne: du kan bake en flott kake med bedervede egg og sur fløte, men den vil ikke fylle formålet sitt. Norge er i en særstilling når det gjelder å ta del i den teknologiske utviklingen, siden vi sitter på en gullgrube av helse-data. Data er imidlertid ubrukkelig i seg selv. Man må ha tillatelse til å bruke dem, og man må forstå deres iboende begrensninger. Statistisk forståelse og hensiktsmessige reguleringer av data blir dermed viktig fremover.

Mange vidløftige ambisjoner om kunstig intelligens vil sikkert vise seg å være luftslott – fallgruvene er mange, potensialet for overdiagnostikk og feildiagnostikk betydelig. Maskinlæring kan forsterke og systematisere tidligere feil, for eksempel så man i USA at «intelligente» hjelpesystemer for politiet lærte av tidligere rasisistisk praksis, og dermed diskriminerte folk basert på rase (5).

Kunstig intelligens kan imidlertid forbedre diagnostikk, behandling og arbeidsrutiner. I beste fall gir det oss mer tid til pasientene, ved å avlaste oss fra andre tidkrevende oppgaver. For at kunstig

Intelligens skal hjelpe oss og pasientene våre, må vi imidlertid ha engasjerte, kunnskapsrike leger som tar del i utviklingen. Det fordrer en organisasjonskultur som tilrettelegger for kontinuerlig læring, innovasjon og forbedringsarbeid – et system hvor klager ses på som gratis ideer til hva som kan gjøres bedre.

En IT-interessert 14-åring kunne sikkert laget et program som tolket elektroforeser bedre enn meg, det er den enkle delen av oppgaven. Det vanskelige er å vite hvordan man går frem, og hvem man skal kontakte. Så er du leder i helsevesenet, sørg for at dine ansatte har kanaler for å formidle ideer og klager, knytte fagfolkene sammen med teknologer, og sett av tid og ressurser til å jobbe med kvalitetsforbedring og innovasjon!

Kunstig intelligens har mange bruksområder, men vi trenger ikke hoppe over den ekte bekken for å hente kunstig vann – mange problemer kan løses med gammeldags, alminnelig intelligens. Kvalitetsforbedring og innovasjon er ikke nye konsepter, og bare unntaksvis basert på kunstig intelligens. Oftest er det ikke intelligens vi mangler, men tillit, støttesystemer, økonomiske rammer til å gjøre jobben vår.

La oss for all del ikke glemme verdien av ekte intelligens, kreativitet, og empati: det unike menneskelige som skiller oss fra maskiner.



**INGRID HOKSTAD**

*ihokstad@gmail.com*

er lege og stipendiat ved Revmatismesykehuset på Lillehammer.

#### LITTERATUR

- 1 Diffia. Nimble transforms healthcare. Lest 20.6.2019.
- 2 Lange R. Vant gründerpris for sitt arbeid med automatisert lungediagnose. iTromsø 12.11.2018. Lest 20.6.2019.
- 3 Grønli KS. Helse-Norges første praterobot. Fagbladet Journalen 27.6.2018. Lest 16.6.2019.
- 4 Bordvik M. Robot fyller ut kreftmeldinger for legene på Haukeland. Dagens Medisin 19.6.2019. Lest 18.6.2019.
- 5 Cossins D. Discriminating algorithms: 5 times AI showed prejudice. New Scientist 21.4.2018. Lest 15.6.2019.



## Tidsskriftet på Facebook

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

Daglig oppdatering med nye artikler.

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

 Tidsskriftet



# Leger, klimaendringer og de som kommer etter oss

«Kva vi enn gjer, må følgjene av våre gjerningar bli slik at vi vil tole å bli vurdert av barnebarna våre», sier Edvard Hoem. Det gjelder i høyeste grad i klimasaken.

Nabojenta har fått et stygt skrubbsår. Jeg renser det mens vi småprater, en verbal anestesi. Hun har lest i Aftenposten Junior at havet stiger og mange vil drukne.

«Kan du livredde dem, du som er lege?» spør syvåringen litt engstelig. Hun bor nær fjorden og undres på om det gjelder henne.

Er «klimaangst» en ny diagnose? Er det i så fall sykkelig, eller tvert imot en adekvat reaksjon? Forskning tyder på at frykt faktisk utløser en tendens til å ville hjelpe, som å gi penger til miljøorganisasjoner (1).

Negative følelser virker sterkere enn positive og kan gi et kraftigere dytt mot å bli mer klimavennlig. Men blir fakta for skremmende, kan det føre til fornektelse.

Jeg trøster min lille pasient med alt vi selv kan gjøre. Som 5B-kampanjen til Besteforeldrenes klimaaksjon: **Bil, Billett, Biff, Bolig, Butikk** (2). Dråper i havet, ja visst, men havet består jo av dråper. Hun danser glad av gårde mens hun synger: «Ingen kan gjøre alt, men alle kan gjøre litt!»

For det er nemlig slik at blir du stolt over egen miljøvennlighet, er sannsynligheten for at du fortsetter veldig stor (2).

## Resept mot klimatrusselen

Fem nære 12-åringer vil skolestreike, men må ha voksenfølge. Bestemor trår til, allerede påmeldt som lege utenfor Stortinget. De skriver egne plakater: *Vi skal arve jorda / så hør på disse orda! Og: Gjør noe nå / ikke bare se på!* 20 000 ungdommer stiller! Rørende glad over å se oss: «Så bra at besteforeldrene er her, i all fall!» «Endelig noen voksne som bryr seg!» De er så fornøyd med dagen, med innsatsen sin. Klimabekymringen er blåst bort, erstattet med tro på egne krefter.

Klimapsykolog Per Espen Stoknes (3) bekrefter at handling fører til kognitiv endring. «Vi må fokusere 75 % av innholdet på løsninger og muligheter. Vi må motivere positivt.»

På vår resept mot klimatrusselen må vi altså ordinere en mikstur av frykt, håp og handling. Det er krevende. Jeg hører fra kolleger på trivelig sosialt treff: «Du spiser vel ikke biff, du?» «Flyr kanskje ikke heller?» Noen ler. Hm. Samme følelsen som den gang det var ufint å snakke om helse og røyking i sosiale lag. Vi skulle jo kose oss. Skål.

Så jeg refererer ikke der og da fra Verdens helseorganisasjons siste rapport om helsetrusler (4). Nevner ikke luftforurensing, som årlig dreper rundt 600 000 barn. Forteller ikke om fosterskadene, om hemmet kognitiv og nevrologisk utvikling. Eller om konsekvensene av tørke og flom, som vil få fortidens folkevandring til å se ut som en søndagspiknik.

Kanskje blir det ikke så ille? «Naturlige svingninger», sier skeptikerne. Visst har de rett – i noe. Også FNs siste klimapanel (5), som med 800 forskere og eksperter fra 85 land har gjennomgått relevant internasjonal kvalitetsforskning, konkluderer nøkternt: Med 95 % sikkerhet skyldes «bare» rundt halvparten av klimaendringer etter 1951 menneskelig påvirkning. Likevel er FN klokkeklar: Menneskene er etter alt å dømme i ferd med å skape elendige levekår på det meste av kloden fordi vi dobler de klimaendringene naturen selv stiller i stand.

Vitenskap er fundamentet for vår legegjerning. Men er klimaendringene vårt og Legeforeningens ansvar? Hva har vi politikere til? Eller – er det nettopp vår stand som må varsle hvis det faktisk er slik at klimaendringene truer helse og livskvalitet?

Visst kan det være vanskelig å nå frem. Ignaz Semmelweis reddet utallige kvinner fra å dø av barselfeber, men talte for kollegenes døde ører, ble latterliggjort og motarbeidet. Det ville «kreve for meget tid å vaske hendene før alle gynekologiske undersøkelser» (6).

## «Dråper i havet, ja visst, men havet består jo av dråper»

Ibsens dr. Stockmann i *En folkefiende* (7) påviser helseskadelig forurensning av byens drikkevann. Makthaverne vil ikke lytte, for det kan ødelegge renommeet til – og ikke minst inntekten – knyttet til byens badeanstalt.

I en karikaturtegning advarer dagens forskere: «We are destroying the earth!» Mennene med dokumentmapper svarer: «Yes, but it turns out very profitable!» Kanskje bør de lytte til tidligere miljøminister Thorbjørn Berntsen: «Det nytter ikke med penger på bok hvis Golfstrømmen snur» (personlig meddelelse).

Heldigvis har historien mange eksempler på leger som tar tak, som gradvis får kollegene, og dermed samfunnet, med på viktige, kunnskapsbaserte endringer. Men vi trenger å stå sammen, skulder ved skulder. For dr. Stockmann tok feil. Den sterkeste mann i verden er ikke han som står mest alene.

Vi må handle. Vi må snakke og skrive og leve slik at nølende politikere får mot til å ta upopulære avgjørelser. Vi må kunne se både pasienter og etterkommere i øynene i årene som kommer og med rette kunne si «Vi prøvde i alle fall!».

«Du må ikke sove!» skrev Øverland. Er det på tide å våkne opp?

«Huset vårt brenner!» sier Greta Thunberg (8). Ja, og Norge heller bokstavelig talt olje på ilden. Engasjerte medisinerer bør bidra til slukningsarbeidet.

## GRO NYLANDER

gmyl@online.no

er dr.med., spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer og i medisinsk genetikk. Hun er nestleder i Besteforeldrenes klimaaksjon.

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

## LITTERATUR

- 1 Böhm G. Hvilke faktorer fremmer klimahandling? Energi og klima. Lest 8.8.2019.
- 2 Besteforeldre mot global oppvarming. Kampanje: Fri-februar. Lest 8.8.2019.
- 3 Kroglund AP. Klimagledens tid. Dagsavisen 9.4.2019. Lest 8.8.2019.
- 4 World Health Organization. More than 90% of the world's children breathe toxic air every day. Lest 8.8.2019.

- 5 FN-sambandet. Klimaendringer. Lest 8.8.2019.
- 6 Lund PJ. Semmelweis – en varsler. Tidsskr Nor Legeforen 2006;126:1776–9.
- 7 Vesterhus P. Hvem var modell for dr. Stockmann? Tidsskr Nor Lægeforen 2006;126:3288–90.
- 8 'Our house is on fire': Greta Thunberg, 16, urges leaders to act on climate. The Guardian 25.1.2019. Lest 8.8.2019.

# Biologiske legemidler

*En veletablert betegnelse på en gruppe legemidler er vanskelig å endre.*

Legemidler som virker på spesifikke punkter i en inflammatorisk prosess, har revolusjonert behandlingen av revmatoid artritt, psoriasis, ulcerøs kolitt og andre inflammatoriske sykdommer. Slike legemidler kalles gjerne *biologiske legemidler* (engelsk: *biologics*) fordi de er produsert ved bruk av biologisk materiale. Av disse er monoklonale antistoffer som infliximab og adalimumab kanskje de mest kjente.

Vi mener at betegnelsen biologiske legemidler er problematisk, bl.a. fordi den kan gi et feilaktig inntrykk av at disse legemidlene er «naturlige» og «milde». Saken dreier seg om mer enn semantikk (1, 2). I 2010 argumenterte vi i Tidsskriftets språkspalte for en annen betegnelse, *selektivt immunmodulerende legemidler*, som er en dekkende beskrivelse av midlens virkningsmekanisme (3). Nesten ti år senere må vi konstatere at forslaget ikke har fått gjennomslag. Diskusjonen synes å være avblåst – egentlig kom den vel aldri i gang. Betegnelsen *biologiske legemidler* er nå så innarbeidet at det er både vanskelig og lite hensiktsmessig å motarbeide den. Betegnelsen er en direkte oversettelse og har tross alt et visst rasjonale: Legemidlene er fremstilt ved bruk av biologisk materiale.

Veletablerte betegnelser er vanskelig å endre. Direkte oversettelser fra engelsk vil ofte vinne frem fremfor velmente forsøk på å lage nye betegnelser som kan være mer presise, mer spesifikke, mer dekkende og/eller mer forståelige. Forklaringen kan være at slike betegnelser ofte er lengre, mer kompliserte og ligger for langt vekk fra originalen. Enkle betegnelser vinner nesten alltid frem fremfor kompliserte. *Biologiske legemidler* versus *selektivt immunmodulerende legemidler* er et eksempel på det.

## Biologisk behandling?

Veien fra biologiske legemidler til *biologisk behandling* er ikke lang. Også denne betegnelsen kan problematiseres, ettersom *all* legemiddelbehandling er biologisk: alle legemidler, uansett opphav, tilføres kroppen for å endre biologiske prosesser ved sykdom. I psykiatrien omtales ikke-psykologiske behandlingsmetoder, f.eks. legemidler og elektrokonvulsiv behandling (ECT), som biologisk behandling (4). Utenfor medisinen



Illustrasjonsfoto: fotostorm/iStock

omtales behandling av organisk avfall som biologisk behandling. Ved nettsøk med «biologisk behandling» som søkeord kommer Miljødirektoratets omtale av «biologisk behandling [...] for å ta vare på ressursene i organisk avfall som matavfall, hageavfall og treflis» høyt opp (5). Der står det bl.a. at «biologisk behandling kan føre til luktulempere for omgivelsene og forurensende avrenning». Det gjør – oss bekjent – ikke bruk av biologiske legemidler.

## «Gode oversettelser kjenne- tegnes av at de blir tatt i bruk»

Likevel er det grunn til å tro at også betegnelsen biologisk behandling om bruk av biologiske legemidler har satt seg. Betydningen av *biologisk behandling* vil være avhengig av hvilken sammenheng betegnelsen brukes i: inflammatorisk sykdom, psykisk sykdom eller avfallshåndtering. Ved omtale av inflammatoriske sykdommer vil vi likevel anbefale å skrive *bruk av biologiske legemidler* fremfor *biologisk behandling*, så er man på den sikre siden.

## Biotilsvarende legemidler

Det er ikke mulig å lage helt like kopipreparater av biologiske legemidler. Slike kopier vil kunne avvike noe i sin molekylære oppbygning, men de biologiske og kliniske effektene vil være de samme. Slike preparater omtales

i engelskspråklig faglitteratur som *biosimilar pharmaceuticals*, *biosimilar drugs* eller kun *biosimilars*. Legemiddelverket foreslo i 2009 å oversette disse uttrykkene med *biotilsvarende legemidler* (6), og denne oversettelsen synes å ha slått godt an (7). Dette viser at oversettelser av nye medisinske uttrykk på engelsk må være enkle, godt gjennomtenkte og klinge godt for å bli akseptert. Gode oversettelser kjennetegnes av at de blir tatt i bruk.

### PETTER GJERSVIK

*petter.gjersvik@medisin.uio.no*

er spesialist i hud- og veneriske sykdommer, professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, og medisinsk redaktør i Tidsskriftet.

### MICHAEL BRETTHAUER

er spesialist i fordøyelsessykdommer, professor ved Universitetet i Oslo og overlege ved Oslo universitetssykehus.

### LITTERATUR

- 1 Korwek EL. What are biologics? A comparative legislative, regulatory and scientific analysis. *Food Drug Law J* 2007; 62: 257–304.
- 2 Rader RA. (Re)defining biopharmaceutical. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 743–51.
- 3 Gjersvik P, Bretthauer M. Unngå biologiske legemidler. *Tidsskr Nor Legeforen* 2010; 130: 1846–7.
- 4 Store medisinske leksikon. Biologisk behandling. Lest 24.3.2019.
- 5 Miljødirektoratet. Biologisk behandling. Lest 24.1.2019.
- 6 Gjersvik P, Madsen S. Biotilsvarende legemidler. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 962.
- 7 Goll GL. Biotilsvarende legemidler – like gode, mye billigere. *Tidsskr Nor Legeforen* 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0051.

# En oppskrift på kefir fra 1887

*Kefir er en type syrnet melk som har sine røtter fra området rundt fjellet Elbrus i Kaukasus. Den har lengre holdbarhet enn søtmelk, og den tykke konsistensen kommer av at melkeproteinene folder seg ut og fester seg til hverandre når melken varmebehandles. Når temperaturen senkes igjen, tilsettes etter hvert kefir Korn, som inneholder flere bakterietyper og gjær. Under følger en oppskrift Tidsskriftet hadde på trykk i nr. 12/1887 (Tidsskr Prakt Med 1887; 7: 205–6).*

## Kefir.

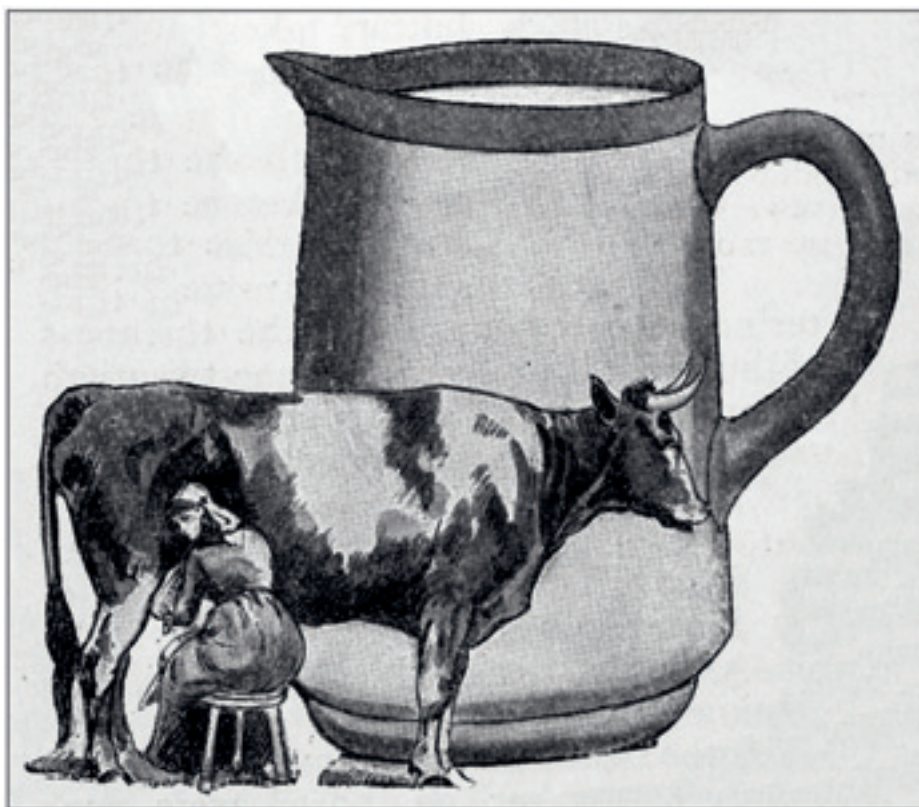
5 Gram af Knollerne (Soppen, Diaspora Caucasica Kern) er nok til en Liter Melk. Man skyller dem i lunkent Vand før Benyttelsen. De er i tør Tilstand gule, men bliver efter nogle Ganges Brug melkehvide.

Hver Aften koges en Liter skummet Melk, fordeles i to Kar og bedækkes mod Støv. Naar den ene Halvdelen er afkjølet til + 40 °C., bringes Kefirknollerne op i den, og det staaer Natten over. Næste Morgen siles Knollerne fra, den afsilede Melk hældes paa rene

## «God Kefir er af sød, lidt emmen Smag»

Flasker, der henstaaer paa et middelsvarmt Sted et Døgn, hvorefter Kefiren er færdig til at drikkes. En saadan Portion drikkes op i Løbet af Dagen, og der sættes en ny i Arbeide hver Aften. Anden Melk maa ikke nydes ved Siden af. Kefirknollerne kan benyttes i flere Maaneder, men maa mellem hver Gang skylles i flere Vand og tørres lidt.

Af særlig Vigtighed er baade det første Opkog, hvorved de Melken iboende Gjær-soppe og Spaltsoppe tilintetgjøres, at Flaskerne er rene, og at Melken holdes bedækket under Gjæringen, saa ingen «vilde» Gjærarter kan trænge sig ind. Temperaturen maa den første Nat ikke være for lav og i det følgende Døgn ikke for høi. I sidste Tilfælde vil Kefiren let blive for tyk, d. v. s. Kaseinkoaglet løber sammen i stedet for at bevare den finfnokkede Tilstand, der bør have.



Illustrasjon: ilbusca/iStock

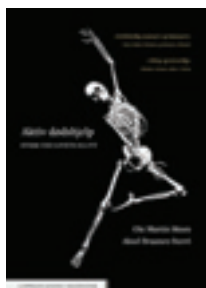
God Kefir er af sød, lidt emmen Smag. Enkelte Syge taaler den bedre end Melk, den forbedrer deres Madlyst og under velordnede Forhold iøvrigt tiltager de i Kræfter og Legemsvægt.

Kefirknoller fra Gehe & Co. kan faaes paa Elefantapoteket i Kristiania. Ovenbeskrevne

Metode er i et Par Maaneder prøvet her paa Diakonissehuset, hvor en Patient har gjort gode Fremskridt under Bruken.

W.

## Aktiv biopolitikk ved livets slutt



### AKTIV DØDSHJELP

Ole Martin Moen,  
Aksel Braanen Sterri  
*Etikk ved livets slutt*. 130 s.  
Oslo: Cappelen Damm Akademisk, 2019. Pris NOK 299  
ISBN 978-82-02-59484-8

Denne velskrevne og oversiktlige boken henvender seg til folk flest med et klart og tydelig innlegg i dødshjelpsdebatten. Forfatterne argumenterer for at vi bør tillate eutanasi og assistert selvmord i Norge. Der som en pasient lider uutholdelig, ikke har realistiske utsikter til bedring og har tatt et kompetent, konsistent og frivillig valg om å avslutte livet, så bør hen få hjelp til dette. Også om hen er et barn.

Boken har en god struktur. Første presenteres argumentene for eutanasi og assistert

selvmord. Deretter presenteres argumentene mot dette samt en drøfting og tilbakevisning av motargumentene. Til slutt gir forfatterne en grei oppsummering av argumentene for eutanasi og assistert selvmord og drøfter hvordan dette kan gjennomføres i praksis.

Boken gir en fin oversikt over argumentene, men bringer lite nytt til debatten. En kritisk leser vil savne at forfatterne brukte sine gode intellektuelle evner til å analysere argumentene for dødshjelp like grundig og kritisk som de analyserer argumentene mot, men som forfatterne skriver klart og tydelig i innledningen: Dette er et partsinnlegg, støttet av Foreningen Retten til en verdig død.

Det mest interessante ved boken er at psykisk sykdom diskvalifiserer til eutanasi og assistert selvmord fordi man vet for lite om mekanismene bak tilstandene og derved kan si for lite om utsiktene til bedring. Dette vil nok overraske en del helsepersonell, som vil påpeke at grensene for prognostisk usikkerhet ikke går ved skillet mellom psykisk og somatisk.

Bokens, og argumentasjonens, springende punkt er «uutholdelig lidelse». Selv etter en grundig gjennomgang forblir det uklart for leseren hva som kvalifiserer for dette døds-hjelpskriteriet. Forfatterne argumenterer iherdig for eutanasi og assistert selvmord

ut fra at muligheten for dette har en betryggende virkning på mennesker i vanskelige situasjoner. De påpeker at en stor andel av dem som får innvilget dødshjelp, ikke anender muligheten. Her vil den kritiske leser spørre seg om de da har «uutholdelig lidelse» og om ikke Moen og Sterri undergraver sin egen argumentasjon.

Forfatterens engasjerende språk og bruk av eksempler gjør det lett for leseren å følge deres resonnering. Dessverre halter en del av metaforene. Bokens mest spekulative side er dens fastsetting av dødens verdi og dens faglig sett svakeste side er dens manglende kvalitetssikring av empiri.

Den største mangelen ved boken er at den ikke grundig drøfter hvem som skal utføre drapene, og at forfatterne, som bekjennende konsekvensetikere, ikke ser skikkelig på alternativene eller deres konsekvenser.

Det mest provoserende for helsepersonell er trolig at forfatterne beskriver det å avlive en person som et «inngrep», nærmest på samme måte som å fjerne mandler. Men det er som tankevekker og diskusjonsdriver at boken har sin viktigste funksjon.

### BJØRN HOFMANN

Institutt for helsevitenskap i Gjøvik, NTNU  
Senter for medisinsk etikk, Universitetet i Oslo

## Smertebok til stor glede



### SMERTEBOKEN

Audun Aas  
*Fra vondt til bedre*. 306 s, ill.  
Oslo: Dreyers forlag, 2018.  
Pris NOK 369  
ISBN 978-82-8265-449-4

Som forfatteren skriver i forordet, er kunnskap om smerte allment lite kjent, og «boken er ment for alle som vil vite mer om smerte». *Smerteboken* er faglig godt begrunnet, lett å lese, og flere som vier den litt tid vil nok ha stor glede av den og bli nysgjerrige på å vite mer.

Forfatteren begynner med en definisjon

av smerte og inndeling i ulike former for smerte. Videre kommer det litt historisk tilbakeblikk: tolkninger av fenomenet smerte før i tiden og utviklingen fram til nåtidens forståelse. En forklaring på hvordan smerte påvirkes av gener, kjønn og psykologiske mekanismer, er tatt med, og det nevnes at placebo og nocebo kan spille en stor rolle i behandlingen. Nociseptiv smerte, nevropatisk smerte og langvarig smerte er inngående beskrevet i egne kapitler. Det blir også forklart hvilke faktorer som kan bidra til at akutt smerte blir langvarig.

Eksempler på vanlige smertetilstander som hodepine, ryggsmarter og smerter i bekken og underliv blir gjennomgått, i tillegg til komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS) som ikke er så vanlig, men viktig å vite om. Temaer som smerte i ulike aldersgrupper og smerte ved kreft blir belyst. Det blir gitt oversiktlig informasjon om smertestillende medikamenter og om indikasjon, effekt og bivirkninger av disse.

Boken gir et godt innblikk i hva man gjør på smertepoliklinikker i Norge. Tverrfaglige team er opptatt av å se hele mennesket og

framskynde helbredende prosesser. Smerte er ikke noe som «bare sitter i hodet».

Det poengteres i boken at behandlingen av langvarig smerte i all hovedsak dreier seg om mestring og ikke-medikamentell behandling. Endring av livsstil vektlegges som en viktig faktor for å lykkes med det å få et bedre liv, da det også kan være med på å lindre smerteopplevelsen. Dette gjelder fysisk aktivitet, kosthold og søvn.

*Smerteboken* anbefales særlig til pasienter med langvarig smerte, men også til leger og andre helsearbeidere som ofte treffer slike pasienter. For allmennleger vil den være et nyttig verktøy for både å kunne gi forståelig informasjon om smerte generelt og behandling, og for å kjenne bakgrunnen for råd som gis til pasienter på de ulike smertepoliklinikkene.

### ISABELL TEIGE HAUGRØNNING

Allmennlege i spesialisering, Avdeling for smerte og sammensatte lidelser, St. Olavs hospital

### PETTER CHRISTIAN BORCHGREVINK

Avdelingsoverlege, Avdeling for smerte og sammensatte lidelser, St. Olavs hospital

## UNIVERSITETET I OSLO

www.med.uio.no/disputaser/



## EKATERINE PESTVENIDZE

*Induced Abortion in Georgia: with focus on Repeat Abortions, Abortion related Complications and Mortality.* Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 20.6.2019.

**Bedømmelseskommité:** Stelian Hodoroega, Department of Obstetrics and Gynecology, State Medical and Pharmaceutical University «N. Testemitanu», Moldova, Chisinau, Dace Rezeberga, Department of Obstetrics and Gynecology, Riga Stradins University, Latvia, og Britt Ingjerd Nesheim, Universitetet i Oslo.  
**Veiledere:** Babill Stray-Pedersen.

## ELISABETH NESS

*Measuring psychodynamic process and change in psychotherapy.* Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 27.6.2019.

**Bedømmelseskommité:** Fredrik Falkenström, Department of Behavioural Sciences and Learning, Linköping University, Sverige, Jan Ole Røvik, Psykiater Jan Ole Røvik, og Anita Johanna Tørmoen, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.  
**Veiledere:** Randi Ulberg, Per Høglend og Hanne-Sofie Johnsen Dahl.

## ZILL-E-HUMA LATIF

*Long-Term Effectiveness, Psychiatric Distress and Chronic Pain in Opioid Dependent Individuals Receiving Treatment with Extended-Release Naltrexone.* Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 27.6.2019.

**Bedømmelseskommité:** John Rotrosen, University of New York, USA, Linn Gjersing, Folkehelseinstituttet, og Jan Ivar Røsseberg, Universitetet i Oslo.  
**Veileder:** Lars Lien.

## HÅKON IHLE-HANSEN

*Cognitive function and carotid atherosclerosis in 63–65-year-old men and women from the general population – Data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1950 Study.* Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 26.8.2019.

**Bedømmelseskommité:** Ellisiv B. Mathiesen, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet, Per Wester, Umeå universitet, Sverige, og Frank Becker, Universitetet i Oslo.

**Veiledere:** Arnljot Tveit, Ole Morten Rønning, Bente Thommessen og Hege Ihle-Hansen.

## UNIVERSITETET I BERGEN

www.uib.no/info/dr\_grad/



## KJERSTI TEFRE DAVIDSEN

*The receptor tyrosine kinase Axl in tumor phenotypic plasticity and acquired resistance to cancer targeted and immunotherapy.* Utgår fra Institutt for biomedisin. Disputas 21.6.2019.

**Bedømmelseskommité:** David James Pinato, Imperial College London, Storbritannia, Richard Clarkson, Cardiff University, Storbritannia, og Elisabeth Wik, Universitetet i Bergen.  
**Veiledere:** James B. Lorens og Oddbjørn Straume.

## SVERRE LITLESKARE

*Long-term complications following an outbreak of giardiasis.* Utgår fra Institutt for global helse og samfunnsmedisin. Disputas 22.8.2019.

**Bedømmelseskommité:** Mikael Lilja, Umeå Universitet, Sverige, Margit Brottveit, Oslo universitetssykehus, og Jan Gunnar Hatlebakk, Universitetet i Bergen.

**Veiledere:** Guri Rørtveit og Knut-Arne Wensaas.

## NTNU

Det skapende universitet

<http://www.ntnu.no/kalender#tag=disputaserdmf>

## KATRINE KVELI FJUKSTAD

*Impact of selective serotonin reuptake inhibitors on cardiometabolic factors in patients with schizophrenia or bipolar disorder.* Utgår fra Institutt for klinisk og molekylær medisin. Disputas 27.6.2019.

**Bedømmelseskommité:** Ellen Vinge, Lunds Universitet, Sverige, Håvard Bentsen, Haukeland universitetssykehus, Bergen, og Sara Germans Selvik, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.  
**Veiledere:** Olav Spigset og Anne Engum.

## JAN HELGE SEGLEM MORTENSEN

*Folic acid in pregnancy and subsequent cancer risk in mothers and their children: An epidemiologic study in Norway, 1999–2010.* Utgår fra Institutt for global helse og samfunnsmedisin. Disputas 24.6.2019.

**Bedømmelseskommité:** Anette Hjartåker, Universitetet i Oslo, Birgitte Espehaug, Høgskulen på Vestlandet, og Anders Bærheim, Universitetet i Bergen.  
**Veiledere:** Tone Bjørge og Nina Øyen.

## EVEN HOLTH RUSTAD

*Genetic biomarkers in multiple myeloma.* Utgår fra Institutt for klinisk og molekylær medisin. Disputas 27.8.2019.

**Bedømmelseskommité:** Dirk Hose, UniversitätsKlinikum Heidelberg, Tyskland, Rolf I. Skotheim, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, og Barbara van Loon, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

**Veiledere:** Anders Waage, Anders Sundan og C. Ola Landgren.

## UNIVERSITETET I TROMSØ

Norges arktiske universitet  
<https://uit.no/tavla>

**BIRGIT SMÅBREKKE**

*Shared risk factors for arterial cardiovascular diseases and venous thromboembolism.* Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 28.6.2019.

**Bedømmelseskommité:** Paolo Prandoni, Department of Cardiothoracic and Vascular Sciences, University of Padova, Italia, Bob Siegerink, Center for Stroke research Berlin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Tyskland, og Sameline Grimsgaard, Institutt for samfunnsmedisin, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.

**Veiledere:** John-Bjarne Hansen og Sigrid K. Brækkan.

**INGVILD MATHIESEN ROSENLUND**

*Too much medicine? A study investigating unwarranted regional variation and use of medical care.* Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 3.7.2019.

**Bedømmelseskommité:** Yngvild Skåtun Hannestad, Bergen speccialistsenter, Avdeling gynekologi, Hålfådán Pétursson, Omtanken Kållered Vårdcentral, Göteborg/ FoU-centrum Göteborg och Södra Bohuslän, Göteborg, Sverige/ Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og Inger Njølstad, Institutt for samfunnsmedisin, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.

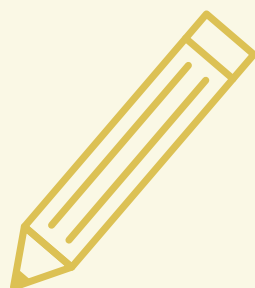
**Veiledere:** Arthur Revhaug og Olav Helge Førde.

**HANNE HESZLEIN-LOSSIUS**

*Life after war-related extremity amputations – A retrospective, descriptive clinical follow-up study from Gaza, occupied Palestine.* Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 23.8.2019.

**Bedømmelseskommité:** Rita H. Giacaman, Institute of Community and Public Health, Birzeit University, Palestina, Graham C. M. Watt, General Practice and Primary Care, Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Storbritannia, og Knut Fredriksen, Institutt for klinisk medisin, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.

**Veiledere:** Mads Gilbert, Anne Berit Guttormsen og Lasse Melvær Giil.



## 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.

Finne mer informasjon og forfatterveiledning på [tidsskriftet.no](http://tidsskriftet.no).

 Tidsskriftet

## BØRRE OLSEN



Børre Olsen døde 23. mai 2019, nær 58 år gammel.

Børre vokste opp i Drammen med en hjemmевærende mor og en far som var sveiser. Han var stolt av sin bakgrunn og forble alltid drammensgutt. I sine yngre dager spilte han sjakk og trente styrkeløft, og ble juniornorgesmester i benkpress. Han var også en ivrig seiler og deltok i mange norgesmesterskap i Knarr-klassen. Han elsket å tilbringe tid på hytta i Sande i Vestfold – barndommens paradys hvor mang en makrell var tatt på kroken. Noen lakseturer i Drammenselva ble det også tid til. Børre

var i tillegg en glimrende forteller og dikt-oppleser, og hans humor og rungende latter var meget smittsom.

Etter endt studium ved Universitetet i Oslo i 1989, turnustjeneste og offiserskurs var han i sin verneplikt skipslege på mine-rydder.

Børre begynte som assistentlege ved Kirurgisk avdeling ved Sykehuset Telemark i 1992. Her ble han godkjent spesialist i generell kirurgi og senere spesialist i urologi etter arbeid ved Urologisk seksjon og ved Rikshospitalet. Senere ble han ansatt som seksjonsoverlege ved Urologisk seksjon ved Sykehuset Telemark. Denne oppgaven utførte han på en utmerket måte. Under hans ledelse ble denne seksjonen faglig god og selvstendig. Sammen med fagmiljøet i urologi ved sykehuset fikk han gjennomført at sykehuset skulle kjøpe operasjonsrobot. Denne tok sykehuset i bruk i 2007, som andre sykehus i Norge (etter Radiumhospitalet). Dette førte til at Urologisk seksjon fikk henvist pasienter til radikal prostatakтоми fra hele Norge. Børre Olsen var med i operasjonsteamet fra starten.

Børre var svært opptatt av at pasientene

skulle få den beste behandlingen. Han var en faglig sterk og dedikert praktiker. Som leder var han ikke den som snakket for mye, men når han først tok ordet, ble han lyttet til.

De siste 10–12 årene hadde han to alvorlige sykdomsperioder. Han var borte fra fagmiljøet i lengre perioder, men hans stahet førte han alltid tilbake i jobb. Etter siste periode for 3–4 år siden fikk han mye plager etter behandlingen. Han måtte gå ut av klinisk arbeid, men hadde en administrativ deltidsstilling. I denne var han i jobb til få uker før han døde.

Børre var raus og satt alltid den andre først, enten det var pasienten eller hans venner og kollegaer. Han er dypt savnet.

Våre tanker går til hans kone Hanne og datter Sarah.

BÅRD I. FREBERG, HARALD OMLAND,  
EDVIND WOLD, ARVE RENNESUND,  
PER WILLIAM BRATLIE-JENSEN

## OLA LILLEHOLT



Allmennlegen, entusiasten og forbildet Ola Lilleholt døde 8. juli 2019 etter lang tids sykdom, 77 år gammel.

Som kommunelege i Rindal ble Ola en legende: arbeidsom, omsorgsfull, kunnskapsrik og alltid faglig oppdatert. Etter flere tiår som allmennlege i Halså, Surnadal og Rindal, karakteriserte han seg selv som spesialist på nordmøringer, men han var spesialist på så mangt. Han var et uvanlig begavet multitalent, det som på den delen av landet kalles et «flogvit». Han var belest og bereist, allsidig og nysgjerrig.

Han så tidlig potensialet for digitale hjelpemidler i helsetjenesten, og ble en EDB-pioner. Han var sentral i etableringen av Nidaroskongressen, som i år arrangeres for 16. gang, og holdt i mange år EDB-verksted for allmennlegene der. Lenge før internett åpnet kommunikasjonsmuligheter over hele verden, skapte Ola sitt eget internasjonale, faglige nettverk. Han var aktiv i internasjonale allmennlegeorganisasjoner, abonnerte på en rekke tidsskrifter og hadde faglig kontakt med kolleger i mange land og på mange språk. Ola var alltid i forkant, bredt orientert også innen kunst og kultur, og delte raust av sin kunnskap. Slik ble han til stor inspirasjon, særlig for yngre kolleger.

Ola Lilleholt var ideologisk forankret i KOPF-ideologien. Han ikke bare trodde på en kontinuerlig, omfattende, personlig og forpliktende legetjeneste, men omsatte også ideologien til praksis. Gjennom organisasjonsarbeid i inn- og utland, blant annet som leder av Norsk selskap for allmennmedisin, bidro han sterkt til primærhelsetjenestens vekst og utvikling i Norge på 1980- og 1990-tallet. Han var med på å organisere

utplassering av medisinstudenter i kommunehelsetjenesten, og han var veileder for spesialistkandidater i allmennmedisin.

Ola var den naturlige leder av redaksjonen av Utposten, et blad for norsk allmenn- og samfunnsmedisin, i 1983–87. Årene i Utposten-redaksjonen med Ola var formgivende for oss som fikk arbeide sammen med ham, og ble for noen av oss avgjørende for karrierevalget senere i livet. Redaksjonsmøtene i Rindal med faglige diskusjoner i sene nattetimer huskes som stjerneskudd på en ellers lys himmel.

Olas siste år på sykehjem etter flere hjer-neslag ble tunge, og vi har ofte savnet hans kloke kommentarer til tidsaktuelle problemer. På vegne av mange kolleger, og langt flere pasienter, takker vi for et livsverk som har satt varige spor.

MAGNE NYLENNA, JON HILMAR IVERSEN,  
FRODE HEIAN, ØYSTEIN PEDERSEN

# Legejobber



Foto: Thinkstock

12

stillingsannonser i denne utgaven

Informasjon om priser og formater finner du på [legejobber.no](http://legejobber.no)

## Legejobber.no er Tidsskriftets stillingsportal for leger.

Som **JOBBSØKER** kan du på 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 kan du abonnere på ledige stillinger.

Som **ANNONSØR** kan du nå bestille annonsen døgnet rundt via [legejobber.no](http://legejobber.no). Du registrerer nettannonsen og papirannonsen samtidig.



## ALLMENNEMEDISIN



## Eigersund kommune

### Ledig fastlegehjemmel for privatpraktiserende allmennlege

I Eigersund kommune er det ledig avtalehjemmel for fastlege. Tiltredelse snarest etter avtale.

Hjemmelen er i fellespraksis med fire andre leger i sentrumsnære lokaler. Listelengde 1250 pasienter. Hjemmelen inngår i legevakt.

Kontaktperson: Kommuneoverlege Bjarne Rosenblad tlf. 920 81 879

**Fullstendig utlysningstekst og elektronisk søknadsskjema på [www.eigersund.kommune.no](http://www.eigersund.kommune.no) – Ledig stilling.**

**SØKNADSFRIST: 15.10.2019.**

Legejobber.no



## Sør-Varanger

- en grensesprengende kommune

10.000 innbyggere med Kirkenes som kommunesenter

<http://www.svk.no/>

### Ledig fastlegehjemmel - i prosjektet ALIS-Nord næring

Sør-Varanger kommune har opprettet ny fastlegehjemmel, og kommunen er så heldig å ha blitt valgt som deltager i ALIS-Nord-prosjektet som en av 6 kommuner i Finnmark. ALIS-Nord ønsker å prøve ut en næringsmodell, og det er en slik hjemmel Sør-Varanger kommune nå lyser ut. Hjemmelen er ledig for tiltredelse 01.09.19 - da ALIS-Nord settes i gang for fullt.

Det må forhandles om listestørrelse. Hjemmelen er lokalisert til gruppepraksis ved Kirkenes legesenter der kommunens øvrige 11 fastleger, i tillegg til 2 turnusleger (LIS1), er samlet. ALIS-Nord-hjemmelen i Sør-Varanger har en enklere økonomisk start enn ordinære fastlegehjemler - som en del av ALIS-Nord-prosjektet.

Nærmere opplysninger fås ved henvendelse til kommuneoverlege Mona S. Søndena på telefon 78 97 76 60/635 eller styreleder ved Kirkenes legesenter Jostein Tørstad på telefon 78 97 76 60/635.

**Søknadsfrist: 15.10.19**

**Fullstendig utlysning vil du finne på [www.svk.no](http://www.svk.no)**

Jobbnorge.no

BERGEN  
KOMMUNE

*Bergen kommune søker motiverte medarbeidere som er kompetente, åpne, pålitelige og samfunnsengasjerte. Kvalitet i tjenestene skapes gjennom godt arbeidsmiljø og mangfold blant ansatte.*

### Prosjektleder for ALIS-Vest

**Etat for helsetjenester, Bergen kommune**

ALIS-Vest prosjektet er forankret i Etat for helsetjenester i Bergen kommune.

Prosjektet hadde oppstart i 2017 og skal tilrettelegge for utdanningsstillinger i allmennmedisin i 12 utvalgte kommuner i Hordaland og Sogn og Fjordane.

Fra 2019 er prosjektet utvidet til også å innbefatte Rogaland og Møre- og Romsdal, og i den forbindelse søkes det etter prosjektleder for ALIS-Vest som helhet. Det er ønskelig med snarlig oppstart.

For fullstendig utlysning se [www.legejobber.no](http://www.legejobber.no) eller [www.bergen.kommune.no/jobb](http://www.bergen.kommune.no/jobb).

**Søknadsfrist: 13. oktober 2019**

Legejobber.no

BERGEN  
KOMMUNE

### Ledig fastlegehjemmel i Laksevåg bydel

For fullstendig utlysning se [www.legejobber.no](http://www.legejobber.no) og [www.bergen.kommune.no/jobb](http://www.bergen.kommune.no/jobb)

**Søknadsfrist: 20.10.2019**

Legejobber.no



### Ledig fastlegehjemmel

For fullstendig utlysning og lenke til søknadsskjema, se [Legejobber.no](http://Legejobber.no) eller kommunens nettsider.

**Søknadsfrist 20. oktober 2019**

## HJERTEMEDISIN



**Vi søker flere hverdagshelter!**

Stavanger – Bergen – Oslo



Fleksibel hverdag



God tid til pasienten



Frigjørende teknologi

**Hjemmelegene**

Ta kontakt med medisinsk ansvarlig Nicolai Klem på [klem@hjemmelegene.no](mailto:klem@hjemmelegene.no)



Helse Vest RHF (regionalt helseforetak) har det overordna ansvaret for spesialisthelsetenesta i Rogaland, Hordaland og Sogn og Fjordane. Helse Vest RHF eig seks helseforetak; Helse Førde, Helse Bergen, Helse Fonna, Helse Stavanger og Sjukehusapoteka Vest og Helse Vest innkjøp HF, i tillegg til Helse Vest IKT AS. Helseforetakene har om lag 27 300 medarbeidarar, omfattar femti sjukehus og institusjonar, og yter helsetenester til 1,1 million innbyggjarar.

### 100 % avtaleheimel i hjertesjukdomar i Bergen

100 % avtaleheimel for godkjend spesialist i hjertesjukdomar er ledig i Bergen frå 01.01.2020, eller etter avtale.

Noverande praksis er lokalisert på Nesttun.

Sentrale moment i vurdering av søkjarane vil mellom anna vere:

- erfaring og praksis, medrekna erfaring som spesialist
- eigenskapar for heimelen
- innretning av praksis
- samarbeid med andre

Praksis skal drivast i samsvar med den til kvar tid gjeldane rammeavtale mellom Helse Vest og Den norske legeforening.

Avtalespesialisten skal bidra til å oppfylle "sørge for" - ansvaret til Helse Vest. Det inneber mellom anna at avtalespesialisten foretar undersøkingar, diagnostikk og behandling i medhald av regionale og nasjonale mål og prioriteringar og lovgiving, jf. punkt 4.1 i rammeavtalen. Avtalespesialisten skal ha eit nært og forpliktande fagleg samarbeid med Helse Bergen om oppgåvefordeling og for å sikre rett prioritering, gode pasientforløp. Det blir forventa at avtalespesialisten også tar imot pasientar som vert tilvist frå Helse Bergen HF. Dette vil bli regulert nærare i den individuelle driftsavtalen.

Plassering i driftstilskotsklasse vil bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest og aktuell søkjar basert på utgifter til lokalar, utstyr og naudsynt hjelpepersonell.

Driftstilskotet utgjer eit årleg beløp p.t. mellom kr. 914 880 (klasse 1) til kr. 1 362 600 (klasse 3).

Andre vilkår, rammer og føringar knytt til drift av praksis vil også bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest og aktuell søkjar før det vert gitt tilbod om avtaleheimelen.

Spørsmål om praksisen kan rettast til Arne Hallaråker tlf. 55 10 89 00 / 93 06 64 39

Spørsmål om heimelen kan rettast til Helse Vest ved Torleiv Bergland, tlf. 51 96 38 22.

Skriftleg søknad med relevante opplysningar, CV og sannkjende kopiar av attestar og godkjenningar skal sendast til Helse Vest RHF, Postboks 303 Forus, 4066 Stavanger.

**Søknadsfrist 15. oktober**



Oslo

oslo.kommune.no

## Fastlege Allmennmedisin

Grorud Legesenter er et veldrevet legesenter med fire fastleger i nye arkitekttegnete lokaler med klimaanlegg. Kontoret har fire stabile og dyktige medarbeidere. Legekontoret bruker InfoDoc. Laboratoriet er velutstyrt med lab, EKG, spirometri og 24 timers blodtrykk.

### Arbeidsoppgaver

- Generelle allmenntedisinske oppgaver
- Offentlige allmenntedisinske legeoppgaver ved helsestasjon, legearbeid eller planarbeid for prioriterte pasientgrupper må påregnes inntil 7.5 time/uke
- Deltakelse i legevaksarbeid

Nærmere opplysninger ved bydelsoverlege Karoline Harding, tlf. 21802180 eller fastlege Hjørdis Kverness, e-post: [hjordis.kverness@gmail.com](mailto:hjordis.kverness@gmail.com)

Søk elektronisk via webcruiter - her finner du også fullstendig søknadstekst. Frist: 15.10.19.

Bydel Grorud

## MEDISINSK BIOKJEMI



UNILABS LABORATORIEMEDISIN SØKER

**Medisinsk ansvarlig lege til avdeling for medisinsk biokjemi**

LES MER PÅ  
[www.unilabs.no/jobb-og-karriere/](http://www.unilabs.no/jobb-og-karriere/)



**TRYGGHETEN FINNS I NÄRHETEN**  
VI BRYR OSS OM DIG SOM GÖR SKILLNAD FÖR ANDRA

Sahlgrenska Universitetssjukhuset söker:  
**ÖVERLÄKARE MED  
SPECIALISERING INOM HUVUD-  
HALSKIRURGI/TUMÖRKIRURGI**

Öron-, näs- och halssjukvård, Göteborg  
Referensnummer: 2019/4735  
Sista ansökningsdag: 2019-10-10

Mer info och fler lediga tjänster hittar du på:  
[vgregion.se/jobb](http://vgregion.se/jobb)

VI SKA BLI SVERIGES  
BÄSTA OFFENTLIGA ARBETSGIVARE



VÄSTRA  
GÖTALANDSREGIONEN

## SAMFUNNSMEDISIN



**Ledig stilling som kommuneoverlege**

For fullstendig utlysningstekst,  
se kommunens nettsider eller [legejobber.no](http://legejobber.no)

**Søknadsfrist: 30. september 2019**

## LEDIGE STIPENDIER – LEGATER – FOND

**Monrad-Krohns pris for neurologisk forskning 2020**

Monrad-Krohns legat til fremme av neurologisk forskning deler hvert år ut en pris for fremragende neurologisk forskning, fortrinnsvis innen klinisk neurologi.

Gå til [www.unifor.no](http://www.unifor.no) og trykk på "Monrad-Krohns pris for neurologisk forskning 2020" for mer informasjon.

**Forslag mottatt innen 15. januar 2020 vil bli vurdert.**

## ØRE-NESE-HALSSYKDOMMER

**Helse Sør-Øst RHF søker:**

**Ledig 100% avtalehjemmel i ØNH lokalisert Askim**

Fullstendig stillingsannonse og elektronisk søknadsskjema:  
[www.helse-sorost.no/ledigstilling](http://www.helse-sorost.no/ledigstilling)

Søknadsfrist: 15. oktober 2019



frantz.no

## DIVERSE ANNONSER



**Medisinsk hudlaserklinikk vurderes solgt**

Se [www.hudspesialisten.no](http://www.hudspesialisten.no)  
Ansvarlige leger Eli Janne Fiskerstrand og Kristen Fostad.  
Ta kontakt med [k-fosta@online.no](mailto:k-fosta@online.no) for mer informasjon.

# Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

---

## Norges mest komplette oversikt over ledige legejobber

Her finner du ledige stillinger i offentlig og privat sektor, i alle helseforetak og kommuner i Norge

Få varsling på e-post om nye, relevante jobber

[legejobber.no](https://legejobber.no)

**INSTITUTT FOR PSYKOTERAPI**

**For psykologar og legar blir  
det våren 2020 sett i gang:**

**2-årig INNFØRINGSSEMINAR i:**

OSLO – seminarleiar ikkje avklart  
BERGEN – seminarleiar ikkje avklart  
TRONDHEIM – seminarleiar ikkje avklart  
KRISTIANSAND - seminarleiar ikkje avklart  
STAVANGER - seminarleiar ikkje avklart

**2-årig VIDAREGÅANDE SEMINAR i:**

OSLO –seminarleiar Olaf Rørøsgaard  
STAVANGER - seminarleiar Tormod Knutsen

**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 200 undervisningstimar over 4 semester, organisert som dagseminar med 8 undervisningstimar kvar gong og to spjesialseminar / fordjuping seminar kvar på 10 undervisningstimar. Desse blir arrangert fredag kveld og laurdag føremiddag.
- Dagseminar føregår på faste vekedagar, 11 pr. år, og spjesialseminar blir arrangert 2 gonger i løpet av seminarida.
- 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 veiledningssattest frå innføringsseminaret.

**Vidaregåande seminar** omfattar 200 undervisningstimer over 4 semester, organisert som dagseminar med 8 undervisningstimer kvar gang og to spjesialseminar / fordjuping seminar kvar på 10 undervisningstimer som blir arrangert fredag kveld og laurdag føremiddag.

- Dagseminar føregår vanlegvis på faste vekedagar, 11 pr. år, og spjesialseminar blir arrangert 2 gonger i løpet av seminarida. 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](http://www.instpsyk.no). Der finn ein også søknadsskjema.

**Ny undervisningsplan.** For seminar med opptart frå og med 2017 gjeld ny undervisningsplan.

Les planen her: <http://www.instpsyk.no/utdanning/undervisningsplan-for-kandidatutdanningen-gjeldende-fom-seminarer-som-start-er-i-2017/>

Seminaravgift er kr 11 000,- pr. semester for begge seminar.

**Søknadsfrist: 25. oktober 2019.** Søknad skal sendast via heimesida [www.instpsyk.no](http://www.instpsyk.no)

**For nærmare informasjon:** telefon 22 58 17 70 eller e-post [sekr@instpsyk.no](mailto:sekr@instpsyk.no) eller [und-leder@instpsyk.no](mailto:und-leder@instpsyk.no)



## Ta utdanning i Dialektisk atferdsterapi (DBT)

Opptart januar 2020

Søknadsfrist 1. november 2019



## Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

Norges mest komplette  
oversikt over ledige  
legejobber

## 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](http://www.legespesialister.no) for gratis registrering på nett.

Ønsker du annonse her? Kontakt oss på [post@legespesialister.no](mailto:post@legespesialister.no), så hjelper vi deg med utforming.



**Legespesialister.no**  
TIDSSKRIFT FOR DEN NORSKE LEGEFORENING



Her kan fastleger og pasienter søke seg frem til riktig spesialist.



Eksempel på en full oppføring på Legespesialister.no

Bli med og styrk praktiserende spesialister som yrkesgruppe. Har du fulle lister eller jobber privat kun på deltid og ikke ønsker å bli mer synlig, vil vi gjerne at du registrerer deg med en basisprofil for å bidra til å skape et komplett register.



# Er du praktiserende spesialist?

Skaff deg flere pasienter med en fulloppføring på Legespesialister.no

---

Med en fulloppføring på Legespesialister.no kan du

- Beskrive din nisjekompetanse og erfaring som spesialist
- Informere om utstyr du har og hvilke undersøkelser og prosedyrer du utfører
- Vise kart, bilder og lenke til din hjemmeside

En fulloppføring på Legespesialister.no koster 3 000 kroner for 12 måneder.

---

Tjenesten er utviklet av *Tidsskriftet* i samarbeid med *Praktiserende spesialisters landsforening*. For mer info og registrering se [www.legespesialister.no](http://www.legespesialister.no)



**Legespesialister.no**

TIDSSKRIFT FOR DEN NORSKE LEGEFORENING





## Fastlegeordningen på drypp – nå haster det med tiltak



MARIT HERMANSEN  
PRESIDENT

For alle som er opptatt av hva som skjer med fastlegeordningen, var onsdag 4. september en viktig dato. To grundige rapporter om ordningens tilstand ble presentert i Helsedirektoratets lokaler.

Den første rapporten var selve evalueringen. Den bekrefter en gang for alle de tilbakemeldingene og historiene vi har fått fra våre medlemmer, fra kommunene og fra pasientene – nemlig at situasjonen i fastlegeordningen er alvorlig.

Rapporten slår fast at arbeidsbelastningen er for stor og at fastlegeordningen er underfinansiert. Mange fastleger melder at arbeidshverdagen er u håndterbar. Erfarne fastleger forteller at de vurderer et helt annet legeyrke. 1 av 10 er allerede på vei ut. Samtidig ser vi at unge leger etterlyser sosial, økonomisk og faglig trygghet. De ber om et sikkerhetsnett som gir dem muligheten til å få familieliv og jobb til å gå i hop.

### «En bærekraftig fastlegeordning er et politisk ansvar»

Fuller pasientlister i Bergen har ført til at legevakten må inn og avlaste. Dette viser at når fastlegeordningen kneler, så settes resten av helsetjenesten under et umiddelbart press. Presset har direkte følger for pasientene. For pasientene har ikke lenger en grunnleggende pasientrettighet – retten til å velge sin egen fastlege.

Situasjonen i Bergen utspiller seg i stadig flere kommuner over hele landet. Rekrutteringsutfordringene har gått fra vondt til verre. Evalueringen understreker at denne utviklingen ikke er bærekraftig.

Både evalueringen fra EY og Folkehelseinstituttets rapport om brukererfaringer viser at befolkningen holder fastlegen svært høyt. Vi vet at pasientene ønsker bedre tilgjengelighet og enda mer tid i møte med fastlegen. Og det er nettopp dette vi kjemper for.

For nå er tiden inne for handling. Det er ikke lenger noen tvil, vi må få på plass en forpliktende økonomisk opptrappingsplan. Midlene som har kommet til nå merkes ikke ute på legekantorene.

I vår utviklingsplan for fastlegeordningen har vi listet opp tiltakene som må realiseres. Vi må få de erfarne fastlegene til å bli værende – gjennom robuste rammevilkår, kortere lister og mer tid til pasientene. Vi må utdanne og få på plass nye fastleger – gjennom flere utdanningsstillinger, en lettere inn gang til yrket og mer økonomisk og sosial trygghet. Fastlegene trenger mer tid, rom og trygghet til å være en god fastlege for sine pasienter.

Norge må investere i det som har gjort ordningen til en suksess, nemlig møtet mellom pasient og fastlege. Vi må ikke miste kontinuiteten, den viktige langvarige relasjonen. For å få dette til, er det helt nødvendig at finansieringen av fastlegeordningen styrkes gjennom en forpliktende økonomisk opptrappingsplan – og den må være på plass før våren 2020.

For vi kan ikke fortsette å ha fastlegeordningen på drypp. Derfor må det komme et løft – og det må være i milliardklassen. For det vi nå vet, er at dette haster mer enn noen gang. En bærekraftig fastlegeordning er et politisk ansvar. Nå er det regjeringens tur til å levere.

Etter to år med ALIS Vest, har prosjektgruppen samlet verdifulle erfaringer. Det drar nyetablerte ALIS Nord god nytte av.

# Arrangerte den andre ALIS-konferansen

ALIS-konferansen 2019 gikk nylig av stabelen i Bergen. Under konferansen ble status for ALIS Vest presentert. ALIS Vest er et statsstøttet pilotprosjekt som tilrettelegger for



TYDELIG: Svein Steinert, leder for ALIS Nord.

utdanningsstillinger i allmennmedisin i utvalgte kommuner. ALIS står for allmennleger i spesialisering.

ALIS Vest startet opp i 2017 og hadde da 15 stillinger, men inne i sitt tredje prosjektår er antallet doblet.

I januar i år startet ALIS Nord opp, og status for dette prosjektet ble drøftet under ALIS-konferansen. ALIS Nord-prosjektet jobber i nært samarbeid med ALIS Vest, men har i større grad valgt å fokusere på næringsdrift fremfor fastlønnede ALIS, som er malen for ALIS Vest. Begge pilotene jobber imidlertid mot det samme: Sikker rekruttering og stabilitet i fastlegestillingene.

## Rekruttering er viktig

Masfjorden kommune var en stor pådriver i arbeidet med oppstarten av ALIS Vest. Det endte med en pilotordning som Bergen kommune overtok ansvaret for, og kommunen leder nå prosjektet. Etablering av ALIS Nord som en ny, selvstendig pilot har Nasjonalt senter for distriktsmedisin, Helse Nord RHF og Bodø kommune samarbeidet om. Det har inkludert hele 25 kommuner.

Hans Høvik sitter i styringsgruppen for ALIS Vest. Under konferansen pekte han på hvor viktig ordningen med veiledning og supervisjon var for prosjektet.

– En kollegial fraværdeknning er viktig

## Utvikling av ALIS Nord

Prosjektet skal utvikles i nært samarbeid med ALIS Vest. ALIS Vest startet med de første legene i utdanningsstillinger i 10 kommuner i Hordaland og Sogn og Fjordane sommeren og høsten 2017.

Prosjektet har nå 15 fastlønnede utdanningsstillinger fordelt på 11 kommuner. Fra 2019 utvides ALIS-Vest til å omfatte inntil 15 nye utdanningsstillinger i Rogaland og Møre og Romsdal.

Bodø kommune har etablert en styringsgruppe med representanter fra kommuner i hver de fire helseforetaksområdene i Nord-Norge, og en representant fra KS, Legeforeningen, Helse Nord og Nasjonalt senter for distriktsmedisin (NSDM).



DEBATT: Et politikerpanel bestående av Kjerst Toppe (Sp), Ingvild Kjerkol (Ap), Torhill Eidsheim (H) og Maria Jahrman Bjerke (H) diskuterte fremtidens fastlegeordning under ALIS-konferansen. Alle foto: Anne-Lene Molland.

å få på plass slik at ALIS kan dra på kurs uten bekymring for egne pasienter. Listelengden må heller ikke bli for lang, sa Høvik.

Svein Steinert, leder for ALIS Nord, åpnet sitt innlegg under konferansen med å ta for seg alvorlighetsgraden av sviktende rekruttering i fastlegeordningen.

– Rekruttering er et stort nasjonalt problem. Det er der de store oppgavene ligger, sa han.

#### Fastlegesatsing i nord

ALIS-Nord har i større grad enn ALIS Vest fokusert på både næringsdrift og fastlønn. 11 av 32 fastleger i nord har valgt næringsdrift med bistand fra kommunene på etableringskostnadene.

– Vi må være fleksible og lærevillige i bruk av ulike finansieringsordninger gjennom hele prosjektet, påpekte Steinert og la til at håpet er at ALIS Nord kan bidra positivt inn til ALIS-ordningen i hele landet og komme med etterlengtet kunnskap som ordningen trenger.

I tillegg til ALIS Nord, ble den generelle

fastlegesatsingen i Helse Nord presentert av Finn Henry Hansen, direktør i Helse Nord.

– Bakgrunnen for at vi i Helse Nord har etablert interessen for feltet, er at vi i flere år har kjent at en svekket fastlegeordning vil svekke spesialisthelsetjenesten i stor grad, sa Hansen.

### «Rekruttering er et stort nasjonalt problem. Det er der de store oppgavene ligger»

SVEIN STEINERT, LEDER FOR ALIS NORD

Han fortalte at gjennom etableringen av en arbeidsgruppe og oppstart av prosjektet, har de gjennom åtte måneder utredet mye og kartlagt faktiske forhold. Dette arbeidet lanseres gjennom en rapport i september.

#### – Valgmuligheter viktig

Hansen pekte på tall de hadde hentet inn som viste at av de 90 fastlegene som hadde

sluttet i jobben fra oktober 2017 til mars 2019, så er 70 fortsatt i jobb i norsk helse-tjeneste.

– 39 av de 70 er fortsatt i Nord-Norge, men bare 13 prosent av disse jobber som fastlege i dag. Av de 31 legene som forlot landsdelen, så er hele 58 prosent fastlege i dag. De som slutter i fastlegestillinger i Nord-Norge, flytter til mer folkerike og sentralt beliggende kommuner, påpekte Hansen og fortsatte:

– Valgmulighet for ALIS er viktig. De nye legene må selv kunne velge mellom fastlønn, næringsdrift eller en kombinasjon av dette. Kommunene må i større grad legge til rette for valgmulighetene.

Hansen avsluttet med at det blir spennende å se hva rapporten sier, og om erfaringene fra Helse Nord og ALIS Nord-prosjektet kan samkjøres og sammen finne en god løsning på rekrutteringsproblemen.

MARTHE HELENE SANDLI

marthe.helene.sandli@legeforeningen.no  
Samfunnspolitisk avdeling

# Sosiale ulikheter i helse: Norge dårligst i Norden

– Det er ikke slik at helse er jevnt fordelt i en velferdsstat som Norge. Selv i rike land betyr sosialøkonomiske levekår overraskende mye for folks helse, sier Steinar Krokstad.

Krokstad er professor i sosialmedisin ved fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU, og daglig leder av HUNT forsknings-senter, som gjennomfører Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag.

– Utviklingen i dødelighet bekymrer. Nasjonale tall fra hele Norge fra 60-tallet og frem til 90-tallet, viser at dødeligheten for menn med høy utdanning har gått ned for hvert tiår, mens den nesten er uendret for menn med lav utdanning. Dette er ingen god utvikling, påpeker Krokstad.

Undersøkelser viser også hvilke sykdommer som ligger bak overdødeligheten hos menn med lav utdanning. De er mer utsatt for lungekreft, kols og hjerte- og karsykdommer.

## Årsaksmekanismer bak sykdommer

– Det som er spennende med å studere sosial ulikhet i helse, er å se på hvor forskjellig det slår ut på ulike typer sykdommer. Hvis vi ser på kreft og hjerte- og karsykdommer, så er det mye større sosiale gradienter i dødelighet for hjerte- og kar enn for kreftsykdommer. Det sier noe om hva som er årsaksmekanismene bak forskjellige sykdommer og bak de sosiale ulikhetene i helse, sier Krokstad og legger til:

– Vi kjenner til to kreftsykdommer som ikke har den klassiske sosiale gradienten; brystkreft og prostatakreft. Disse kreftsykdommene rammer oftere personer med høyere utdanning. Dette gjør at de sosiale ulikhetene i kreft er mindre markante enn for hjerte- og karsykdommer.

## Kvinner og røyking

For kvinner har lungekreft kommet som en ny, sosial ulikhetsfaktor. Årsaken er røyking.

– Det er store sosiale forskjeller når det gjelder røyking i Norge. Kvinner med lav utdanning røyker mest, de fleste av dem er i 50–60-årsalderen. Dette er en gruppe som burde fått mer hjelp til å slutte å røyke, understreker Krokstad.

Ferske tall fra HUNT viser at i gruppen menn med høy utdanning, så er det kun tre prosent som røyker sammenlignet med menn med lav utdanning, der 17 prosent røyker.



SOSIAL ULIKHET: – Utviklingen i økt dødelighet for kvinner og menn med lav utdanning er bekymringsfull, sier professor Steinar Krokstad. Her fotografert under Telemark legeförening sitt årsmøte der han fortalte om problematikken. Foto: Lisbet T. Kongsvik

## Oppfattelse av egen helse

HUNT-undersøkelsen gjennomføres hvert tiende år. Nylig var den fjerde i rekken, HUNT4, ferdig. Hele 55 000 voksne nordtrøndere deltok i HUNT4. I HUNT3 (2007–09) delte forskerne befolkningen inn etter utdanningsnivå fra grunnskole og til forskerutdanning for å se hele spekteret.

– Der fant vi at blant dem med høyest utdanning, var det under 20 prosent av alle voksne som hadde en kronisk sykdom med funksjonstap. Blant gruppen med lavest utdanning, var det over 40 prosent som rapporterte dette, sier Krokstad.

Nasjonale data viser at Norge ligger høyt i relative forskjeller når det gjelder helsen til menn sammenlignet med andre skandinaviske land.

Data fra HUNT4 viser at 13 prosent av menn med høyere utdanning oppfatter sin egen helse som dårlig, mens for menn med lav utdanning er det hele 31,6 prosent som oppfatter helsen sin som dårlig. Tallene for kvinner viser at 18 prosent av dem med høy utdanning oppfatter helsen sin som dårlig, mens tallet er 41 prosent for dem med lavest utdanning.

HUNT viser også store forskjeller når det gjelder fysisk aktivitet på fritiden, samt inntak av frukt og grønnsaker. Både kvinner og menn med lavest utdanning er mindre fysisk aktive og spiser mindre grønnsaker og frukt enn befolkningen med høyere utdanning.

## Lavere forventet levealder

The Journal of the American Medical Association (JAMA) publiserte i år en norsk studie gjort av Jonas Kinge og medarbeidere. Studien sammenlignet dødelighet etter inntekt i Norge og i USA og viser blant annet forventet levealder etter husholdningsinntekt.

Forventet levealder for menn som ligger helt nederst på inntektsstigen i Norge ble beregnet til 71 år. Forventet levealder for menn med høyeste inntekt er 83 år, altså 12 års forskjell. Kurven for kvinner viser en noe mindre forskjell.

– Dødelighet i USA øker ganske lineært med inntektsnivå, mens norske data viser en mer kurvelineær form. De som ligger på nedre halvdel på inntektskalaen i Norge har betydelig høyere forventet levealder enn de tilsvarende i USA. Det kan ha noe med den norske velferdsstaten å gjøre, sier Krokstad.

## Bekymringsfullt

Utviklingen i sosiale ulikheter i helse i Norge viser en bekymringsfull trend. utfordringene er omtalt i flere stortingsmeldinger, men tiltakene og resultatene uteblir. Nylig spisset Helsedirektoratet sine anbefalinger til norske politikere.

– Jeg håper disse blir lest og tiltakene iverksatt. For alle i samfunnet taper på større sosiale forskjeller. Rettferdige samfunn fungerer ganske enkelt bedre, sier Krokstad.

LISBET T. KONGSVIK

lisbet.kongsvik@legeforeningen.no  
Samfunnspolitisk avdeling

# Trakk frem allmennlegenes betydning for helseberedskapen i kommunene

Hvordan sikre likeverdige og grunnleggende helseberedskap der folk bor? Det var et av spørsmålene da Senterpartiet inviterte til fagpolitisk seminar om helseberedskap i kommunene.

Seminalet tok opp flere utfordringer ved helseberedskapen i mange norske kommuner, og flere innledere fremhevet betydningen av samarbeid og samhandling på området.

Marte Kvittum Tangen, leder av Norsk forening for allmennmedisin, holdt innlegg om nettopp allmennlegetjenestens betydning for helseberedskapen. Der trakk hun frem betydningen av den faste legen, og viste til helse- og omsorgsminister Bent Høies uttalelse om oppjustering av fastlegekrisen fra en sekser til en sjuer på en skala fra én til ti.

– Nå har kanskje myndighetene faktisk forstått hva som vil gå tapt hvis fastlegene forsvinner, sa hun og understreket også at det er bekymringsfullt at kun ni prosent av medisinstudentene ønsker å bli fastleger.

– 41 prosent svarte at de kunne tenke seg å bli fastlege hvis vilkårene hadde vært bedre. Jeg er veldig enig med Kjersti Toppe som under Arendalsuka påpekte at vi har en systemkrise, og at samhandlingsreformen med premisset om 2000 nye fastleger, ikke er fulgt opp, sa Kvittum Tangen.

Hun snakket videre om de praktiske ferdighetene i yrket, og hvor godt samarbeidet med annet helsepersonell, brann- og redningsmannskapet og politiet fungerer.

– Dette må vi verne om og sikre slik at Norge har den helseberedskapen vi trenger i kommunene, understreket Kvittum Tangen.

## Avstand viktig for bruk av legevakten

Det var flere innledere under seminaret. I tillegg til helsesektoren, var brann- og redningstjenesten, samt politiet representert.

Håkon Gammelsæter, seniorrådgiver i Helse Midt-Norge RHF og medlem av Akuttutvalget, fortalte om dagens situasjon og hva utvalget hadde anbefalt for fire år siden.

– Dessverre er det fortsatt slik at ved økt avstand til legevakt, faller bruken av den, også i hastesaker. Det viser hvor viktig det er at kommunene klarer å opprettholde god helseberedskap for å sikre lik tilgang til akuttmedisinske primærhelsetjenester, sa han.



BIDRAGSYTERE: Jesper Blinkenberg fra Nasjonalt senter for distriktsmedisin og Marte Kvittum Tangen, leder i Norsk forening for allmennmedisin (midten), delte sine betraktninger om helseberedskap i kommunene for senterpartipolitikerne Kjersti Toppe og Per Olaf Lundteigen. Foto: Legeforeningen.

Gammelsæter pekte også på at politiets responstid har økt de siste årene, noe som gjør spesielt arbeidet med rus og psykisk helse mer krevende for helsepersonell.

## – Bedre beredskapen ved kontinuitet

Leder for Nasjonalt senter for distriktsmedisin, Helen Brandstorp, tok opp viktigheten av samhandlingstrening for at helseberedskapen skal fungere optimalt i krisesituasjoner. I tillegg uttrykte hun bekymring for både bakvaktkravet i kommunene og det økende antallet av såkalte engangsleger.

– «Vi-følelsen» er viktig for god beredskap i kommunen, og det å systematisk møtes for å løse det uforutsette, gjør at man legger grunnlaget for gode beredskapsplaner, sa Brandstorp.

Senterleder ved Nasjonalt kompetansesenter for legevaktmedisin, Jesper Blinkenberg, presenterte legevakten som en del av den akuttmedisinske kjeden. Han tok opp problematikken knyttet til at fastleger i snitt jobber 56 timer i uka, i tillegg til legevakt. Da blir timene fort mange, og rekruttering til legevakt kan bli vanskelig, påpekte han.

– Ved å få inn en stabil fastlegegruppe som er i legevakt som en del av sin faste arbeidshverdag, kan man bidra til bedre helseberedskap i kommunene ved å sikre kontinuitet, sa Blinkenberg.

Han pekte avslutningsvis på at frivillighetens bidrag til beredskapen ikke kan bli

en hvilepute for det offentlige, men skal fungere som et supplement.

## Kombinert brann- helse- og redningsbiler

Hvordan sikre god beredskap innen smittevern, for gravide og fødende og for psykiatri- og rusbehandling ble også diskutert under seminaret. Her ble ledelse og ansvar, bemanning og mangel på tilskuddsordninger tatt opp som viktige punkter.

Bjørn Rønning fra Norsk brannforum og Sigvald Kvinge fra Gulen og Masfjorden brann og redning, snakket om brann- og redningstjenestens rolle i helseberedskapen. Både Rønning og Kvinge kunne fortelle at en stor andel av brannvesenets oppdrag er direkte helseoppdrag. De etterspurte en stortingsmelding som nevner beredskap for brann-, politi- og helsevesen. På den måten kan man sikre like god beredskap til hele landet, påpekte de.

– For å kunne bidra bedre på akutte helseoppdrag, har jeg fått bygget om syv ambulanser fra Helse Bergen og innredet disse til å bli kombinerte helse-, brann- og redningsbiler. Dette gjør at branntjenesten kan få rett kompetanse på rett sted og til rett tid, fortalte Kvinge.

MARTHE HELENE SANDLI

marthe.helene.sandli@legeforeningen.no  
Samfunnspolitisk avdeling

# Plastikkirurgiens allsidighet

– Når man kombinerer rekonstruktiv kirurgi med et øye for estetiske detaljer, får man de beste resultatene, sier Kjersti Ausen, leder av Norsk plastikkirurgisk forening.

Plastikkirurger i Norge jobber innen både offentlig og privat helsetjeneste. Norsk plastikkirurgisk forening har nylig opprettet en egen underforening for leger i plastikkirurgisk spesialisering (LIPS). Foreningen har også en egen spesialseksjon: Norsk forening for estetisk plastikkirurgi.

## Kilde til TV-underholdning

Ausen beskriver plastikkirurgien som et spennende og meget bredt kirurgisk fag.

– Det er et privilegium å operere på hele kroppen, og å samarbeide tett med kolleger innen alle kirurgiske spesialiteter. Det er imidlertid til ettertanke at vår lille spesialitet er kilde til en stor andel av kirurgisk TV-underholdning, samtidig som få kjenner til hva vi gjør utover estetisk kirurgi. Den rekonstruktive plastikkirurgien har fantastiske behandlingsmuligheter, påpeker Ausen.

## Best mulig resultat

Rekonstruktiv kirurgi er nødvendig når pasienter har vesentlige kroppslige avvik eller betydelige vevsdefekter etter ulykker eller kirurgi. Ausen forklarer at hovedmålet med plastikkirurgi er et sluttresultat som gir pasientene både god funksjon og et tilfredsstillende utseende.

– De beste resultatene oppnås når det ved rekonstruksjoner tas hensyn til estetiske detaljer. Vi ser derfor ingen motsetning mellom estetisk og rekonstruktiv plastikkirurgi. Vi opplever at når andre fagfelt ser hva vi kan bidra med, så øker antall henvisninger, påpeker hun.

## Nye teknikker

Rekonstruksjon besto tidligere av hudtransplantater og rotasjon av vevslapper. Økende kunnskap omkring vevets blodtilførsel, samt utviklingen av mikrokirurgiske metoder for kobling av blodkar, har gjort det mulig å flytte vev – kalt «lapper» – nok så fritt på kroppen.



SAMARBEID: – Det er et privilegium å operere på hele kroppen, og å samarbeide tett med kolleger innen alle kirurgiske spesialiteter, sier Kjersti Ausen. Foto: Privat

– Både såkalte perforatorlapper og frie mikrokirurgiske lapper gjør det mulig å dekke betydelig større vevsdefekter enn tidligere. Vi har også fått tilgang til flere syntetiske materialer som kan brukes til rekonstruksjon, forklarer Ausen.

Hun betegner videre fett-transplantasjon som et særlig spennende felt.

– Fett har lenge vært brukt til å korrigere vevsfylde både i rekonstruktiv og estetisk øyemed. Det er lite kjent utenfor det plastikkirurgiske miljøet at fettvev inneholder betydelig mer stamceller enn benmarg. Det foregår mye spennende forskning internasjonalt rundt bruk av disse lett tilgjengelige stamcellene når det gjelder kroniske sår, fistler, betennelser og stråleskade. I science fiction-enden av rekonstruktiv kirurgi, ser man for seg at stamceller kan inkorporeres i kunstig fremstilte kroppsdeler og utgjøre et produkt som kan biologisk integreres i pasienten.

## Etikk og regulering

Kosmetiske behandlinger har fått mye medieoppmerksomhet de senere år, både innenfor og utenfor det plastikkirurgiske miljøet.

– Siden en del av vårt fag er knyttet til kommersielle interesser, har vi gjort et betydelig arbeid med å utarbeide egne

etiske regler for estetisk virksomhet. Vi jobber aktivt opp mot helsemyndighetene for at alle former for kosmetiske behandlinger med klinisk effekt, og da samtidig risiko for bivirkninger, må ha fokus på pasientsikkerhet. Estetiske behandlinger har til nå vært for dårlig regulert i Norge. Her trengs både en innskjerping og håndheving av lovverket, understreker Ausen.

Hun mener det er en gledelig nyhet at helsemyndighetene har foreslått at produkter som primært er tiltenkt estetiske behandlinger, som injiserbare stoffer (fillers), implanterbare fremmedmaterialer og bruk av høyenergi-apparater, skal underlegges samme lovverk som medisinsk utstyr.

– Helsemyndighetene har også nylig presisert at botox-injeksjoner kun skal tilbys etter vurdering av lege, og vi anbefaler sterkt at alle behandlinger med potensielle medisinske bivirkninger underlegges tilsvarende forskrift. En medisinsk behandling med mulighet for både virkning og bivirkning må ikke promoteres som en vare, men vurderes som en mulighet som bare skal tilbys av helsepersonell dersom den er til pasientens beste, avslutter Ausen.

## LISBET T. KONGSVIK

*lisbet.kongsvik@legeforeningen.no*  
Samfunnspolitisk avdeling

# Velkommen til faglandsråd

Legeforeningens fagstyre inviterer til faglandsråd 11. og 12. september. Valg av nytt styre står på programmet.

Faglandsrådet 2019 vil finne sted på Sundvolden hotell over to dager, med et variert program.

Legeforeningen vedtok i 2018 å etablere et faglandsråd for å styrke den fagmedisinske aksene, og for å få et tydeligere skille mellom fag og politikk. Det første fungerende styret ble valgt i september 2018, med Cecilie Risøe som leder og Petter Brelin som nestleder.

Da styret ble valgt, påpekte Risøe at det var viktig for fagstyret å komme godt ut fra starten.

– Det er hardt arbeid å bygge opp noe nytt. Vi skal bygge en ny struktur, samtidig som vi skal ivareta det faglige. Det er masse arbeid som gjenstår, og de to første årene blir den hardeste perioden. Samtidig gir det store muligheter når man er med fra starten, sa hun.

## Somatisk behandling til psykisk syke

Under faglandsrådet vil det blant annet bli avholdt en temabolk om psykisk syke pasienter og hvordan man sikrer denne gruppen god nok somatisk behandling i helsetjenesten. Professor Anne Høye fra Universitetet i Tromsø, skal holde innlegg om omfang og årsaker til økt dødelighet blant pasienter med psykiske lidelser. I tillegg skal leder for

Norsk psykiatrisk forening, Ulrik Malt, og representant fra Norsk indremedisinsk forening, Ståle Sagabråten, holde innlegg om forslag til bedring av helsetjenester for pasientgruppen fra ulike faglige ståsted. Deretter vil det bli avholdt en debatt med fokus på praktiske tiltak for å bedre somatiske helsetjenester til pasientgruppen.

## Valg dag to

Dag to på faglandsrådet innledes med temaet genetikk – *For mye eller for lite gentesting?* Deltakerne vil få presentert en tredeling av tematikken, som dekker både overdiagnostikk, underdiagnostikk og organisering og infrastruktur av de som tar testene.

Overdiagnostikk vil også bli diskutert i bolken om *Gjør kloke valg*, Legeforeningens kampanje for å redusere overdiagnostikk og overbehandling litt senere på dagen.

Kjartan Olafson, leder av Legeforeningens IT-utvalg, skal innlede en bolk om hvordan klinisk informatikk kan få sin plass i medisinen. Også den nye spesialiteten akutt og mottaksmedisin, vil bli diskutert under dag to på faglandsrådet.

Under dag to av faglandsrådet, skal det også avholdes valg av fagstyre for perioden 2019 til 2021. Fagstyrets leder, nestleder, selve fagstyret og fagdelegater til Legeforeningens landsstyre vil bli valgt. Valgkomiteen har lagt frem sin innstilling dagen før.

## VILDE BAUGSTØ

[vilde.baugsto@legeforening.no](mailto:vilde.baugsto@legeforening.no)  
Samfunnspolitisk avdeling



**DEN NORSKE  
LEGEFORENING**

## SENTRALSTYRET 2019–2021

President Marit Hermansen  
Visepresident Anne-Karin Rime  
Kristin Cornelia 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, avdelingsdirektør Kari Jussie Lønning  
Økonomi- og administrasjonsavdelingen, 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](http://legeforeningen.no/sentralstyret)  
Ansattes e-postadresser finnes på [legeforeningen.no/kontakt](http://legeforeningen.no/kontakt)



VEDTATT: Faglandsrådet ble vedtatt etablert under landsstyremøtet på Soria Moria i mai 2018. Første styre var på plass fra september samme år. Foto: Thomas B. Eckhoff/Legeforeningen.



# 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](http://www.tidsskriftet.no)

Andreassen, Ole A.  
Aurlien, Dag  
Austad, Joar  
Bachmann, Ingeborg Margrethe  
Backe, Bjørn  
Bakken, Inger Johanne  
Bartnes, Kristian  
Berentsen, Sigbjørn A.  
Berg, Tore Julsrud  
Bergan, Stein  
Berild, Dag  
Berntsen, Gro Karine Rosvold  
Birkeland, Kåre Inge  
Bjørner, Trine  
Bramness, Jørgen Gustav  
Brantsæter, Arne Broch  
Bratlid, Dag  
Brattebø, Guttorm  
Braut, Geir Sverre  
Bretthauer, Michael  
Brodal, Per Alf  
Brustugun, Odd Terje  
Braarud, Anne-Cathrine  
Bøhmer, Ellen  
Chaudhry, Farrukh Abbas  
Christiansen, Rolf Espen Falk  
Claudi, Tor  
Dale, Ola  
Dietrichs, Espen  
Døllner, Henrik  
Ebbing, Cathrine  
Ellingsen, Christian Lycke  
Engebreetsen, Lars  
Engelsen, Bernt  
Eri, Lars-Magne  
Eskild, Anne  
Flottorp, Signe Agnes  
Flægstad, Trond  
Fredheim, Olav Magnus  
Fretheim, Atle  
Frich, Jan

Fønnebø, Magne Vinjar  
Førde, Reidun  
Gilbert, Mads  
Gilhus, Nils Erik  
Gisvold, Sven Erik  
Gradmann, Christoph  
Grimsrud, Tom Kristian  
Grydeland, Thomas B.  
Gulbrandsen, Pål  
Gulseth, Hanne Løvdal  
Hagve, Tor-Arne  
Hannestad, Yngvild Skåtun  
Hanoa, Rolf  
Hansen, John-Bjarne  
Hartmann, Anders  
Hasle, Gunnar  
Haug, Jon Birger  
Haugen, Trine B.  
Haugaa, Kristina H.  
Helland, Åslaug  
Hilt, Bjørn  
Hjartåker, Anette  
Hjelmesæth, Jøran Sture  
Hofmann, Bjørn  
Hokland, Bjørn M.  
Holme, Øyvind  
Holmøy, Trygve  
Houge, Gunnar  
Hunskår, Steinar  
Husebekk, Anne  
Høye, Sigurd  
Høymork, Siv Cathrine  
Haarr, Dagfinn  
Haave, Per  
Haaverstad, Rune  
Ihle-Hansen, Hege  
Iversen, Ole-Erik  
Jacobsen, Geir Wenberg  
Jakobsen, Jarl Åsbjørn  
Jenum, Anne Karen  
Johansen, Rune

Johansen, Truls E. Bjerklund  
Juel, Niels Gunnar  
Jørgensen, Anders Palmstrøm  
Kerty, Emilia  
Kirkengen, Anna Luise  
Kiserud, Torvid Waldemar  
Kran, Anne-Marte Bakken  
Kristiansen, Ivar Sønbo  
Krohg-Sørensen, Kirsten  
Krohn, Jørgen Gitlesen  
Kurz, Kathinka Dæhli  
Kvestad, Ellen  
Kørner, Hartwig  
Lang, Astri M.  
Larsen, Alf Inge  
Larsen, Øivind  
Lassen, Kristoffer  
Lie, Anne Kveim  
Lillebø, Kristine  
Lærum, Ole Didrik  
Løberg, Magnus  
Madsen, Steinar  
Mahesparan, Rupavathana  
Meisingset, Tore Wergeland  
Meland, Eivind  
Midelfart, Anna  
Mørch, Kristine  
Nakken, Karl Otto  
Nakstad, Per Hjalmar  
Nessa, John N.  
Nestaas, Eirik  
Nielsen, Rune  
Nilsen, Kristian Bernhard  
Nissen-Meyer, Lise Sofie H.  
Nordbø, Svein Arne  
Nordrehaug, Jan Erik  
Nylenna, Magne  
Olsen, Anne Olaug  
Os, Ingrid  
Paulssen, Eyvind J.  
Paus, Benedicte  
Pihlstrøm, Lasse  
Prescott, Trine  
Pukstad, Brita Solveig  
Raknes, Guttorm  
Randsborg, Per-Henrik  
Ranhoff, Anette Hylén  
Reed, Wenche  
Reiso, Harald

Retterstøl, Kjetil  
Risnes, Kari Ravndal  
Risøe, Cecilie  
Rogne, Tormod  
Rosvold, Elin Olaug  
Ræder, Johan C.  
Rørtveit, Guri  
Salvesen, Kjell Åsmund  
Salvesen, Rolf  
Samersaw-Lund, Miriam May Brit  
Sandberg, Mårten  
Schiøtz, Aina  
Simonsen, Gunnar Skov  
Skjeldestad, Finn E.  
Slørdal, Lars Johan  
Solberg, Steinar K.  
Sorteberg, Angelica  
Spigset, Olav  
Staff, Annetine  
Steinsvåg, Sverre K.  
Stray-Pedersen, Asbjørg  
Sundsford, Arnfinn S.  
Søreide, Kjetil  
Tanbo, Tom G.  
Thommessen, Bente  
Tjønnfjord, Geir E.  
Tysnes, Ole-Bjørn  
Uhlig, Tillmann Albrecht  
Ulvstad, Elling  
Valeur, Jørgen  
Vetruhus, Morten  
Wallenius, Marianne  
Wergeland, Ebba  
Westin, Andreas Austgulen  
Wiseth, Rune  
Wold, Cecilie Bendiksen  
Wyller, Torgeir Bruun  
Zahl, Per-Henrik  
Zeiner, Pål  
Øiesvold, Terje  
Øksengård, Anne Rita  
Ørstavik, Kristin  
Øymar, Knut  
Aasen, Tor  
Aasland, Olaf  
Aasly, Jan  
Aavitsland, Preben



# Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

## TIDSSKRIFTETS FORMÅL

Legeforeningen utgir Tidsskrift for Den norske legeforening som medlemsblad og medisinskvitenskapelig tidsskrift. Tidsskriftet skal:

- › være et organ for medisinsk utdanning som stimulerer til faglig vedlikehold og fornyelse for legen som allmenn kliniker
- › stimulere til medisinsk forskning og fagutvikling
- › bidra til holdningsdanning hos legene
- › videreutvikle etiske og kulturelle idealer i den medisinske tradisjon
- › fremme den helsepolitiske debatt

## © Tidsskrift for Den norske legeforening

Gjengivelse av artikler, tabeller og illustrasjoner er kun tillatt med skriftlig tillatelse fra forfatterne og redaksjonen og med Tidsskrift for Den norske legeforening som kildeangivelse. Det gjelder både for trykt og elektronisk gjengivelse.

## REDAKSJONEN

**Sjefredaktør** Are Brean

**Assisterende sjefredaktør** Ragnhild Ørstavik

**Redaksjonssjef** Merete Kile Holtermann

**Digitalsjef** Einar Ryvarden

**Markedssjef** Ellen Bye Knutsen

**Vitenskapelig redaktør** Siri Lunde Strømme

**Medisinske redaktører**

Lars Frich, Petter Gjersvik, Inge Rasmus Groote, Erlend Hem, Mette Kalager, Marton König, Tor Rosness, Martine Rostadmo, Øyvind Stople Sivertsen, Kari Tveito, Liv-Ellen Vangsnes

**Produksjonssjef** Berit Seljebotn

**Grafisk designer** Hilde Lorentzen

**Journalist** Irene Thoresen Rønold

**Manusredaktører**

Marit Fjellhaug Been, Stig Rognes

**Tekniske redaktører** Julie Didriksen, Gunn Marit Seberg, Paulina Ślusarczyk

**Redaksjonskonsulenter**

Anne-Britt Dahl, 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, Petter Morten Pettersen, Are Hugo Pripp, Jannike Reymert, Jo Røislien, Rune Skogheim, Eva Skovlund, Ketil Slagstad, Christina Svanstrøm, Elisabeth Swensen, Magne Thoresen, Kari Toverud, Marit Tveito, Odd Aalen

**Setterredaktører**

Michael Bretthauer, Jan Frich, Pål Gulbrandsen, Magne Nylenna, Guri Rørtveit, Kristin Viste

**Redaksjonskomité**

Erik Magnus Berntsen, Mette Brekke (leder), Cathrine Ebbing, Kashif Faiz, Anne Høye, Ane Brandtzæg Næss, Torben Wisborg

## KONTAKT

**Besøksadresse**

Kirkegata 25, Oslo

**Postadresse**

Postboks 1152 Sentrum  
0107 Oslo

Sentralbord: 23 10 90 00

[www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

[redaksjonen@tidsskriftet.no](mailto:redaksjonen@tidsskriftet.no)

[annonser@tidsskriftet.no](mailto:annonser@tidsskriftet.no)

[oversettelse@tidsskriftet.no](mailto:oversettelse@tidsskriftet.no)

**Utgiver**

Den norske legeforening  
Generalsekretær Geir Riise

**Opplag** 32 200

**Antall utgivelser** 18 numre per år  
ISSN 0029-2001

**Grafisk produksjon** 07 Media

## I NESTE NUMMER

*Kunstig intelligens*

*Akutt svimmelhet*

*Autismespekterforstyrrelser*

*Depresjon blant hjertepasienter*

*Tarmkreftscreening*



### 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](http://www.publication-ethics.org). Vi følger retningslinjene derfra og fra Vancouver-gruppen (International Committee of Medical Journal Editors) - [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Tidsskriftet er medlem av Den Norske Fagpresses Forening ([www.fagpressen.no](http://www.fagpressen.no)) og Tidsskriftforeningen ([www.tidsskriftforeningen.no](http://www.tidsskriftforeningen.no)).

