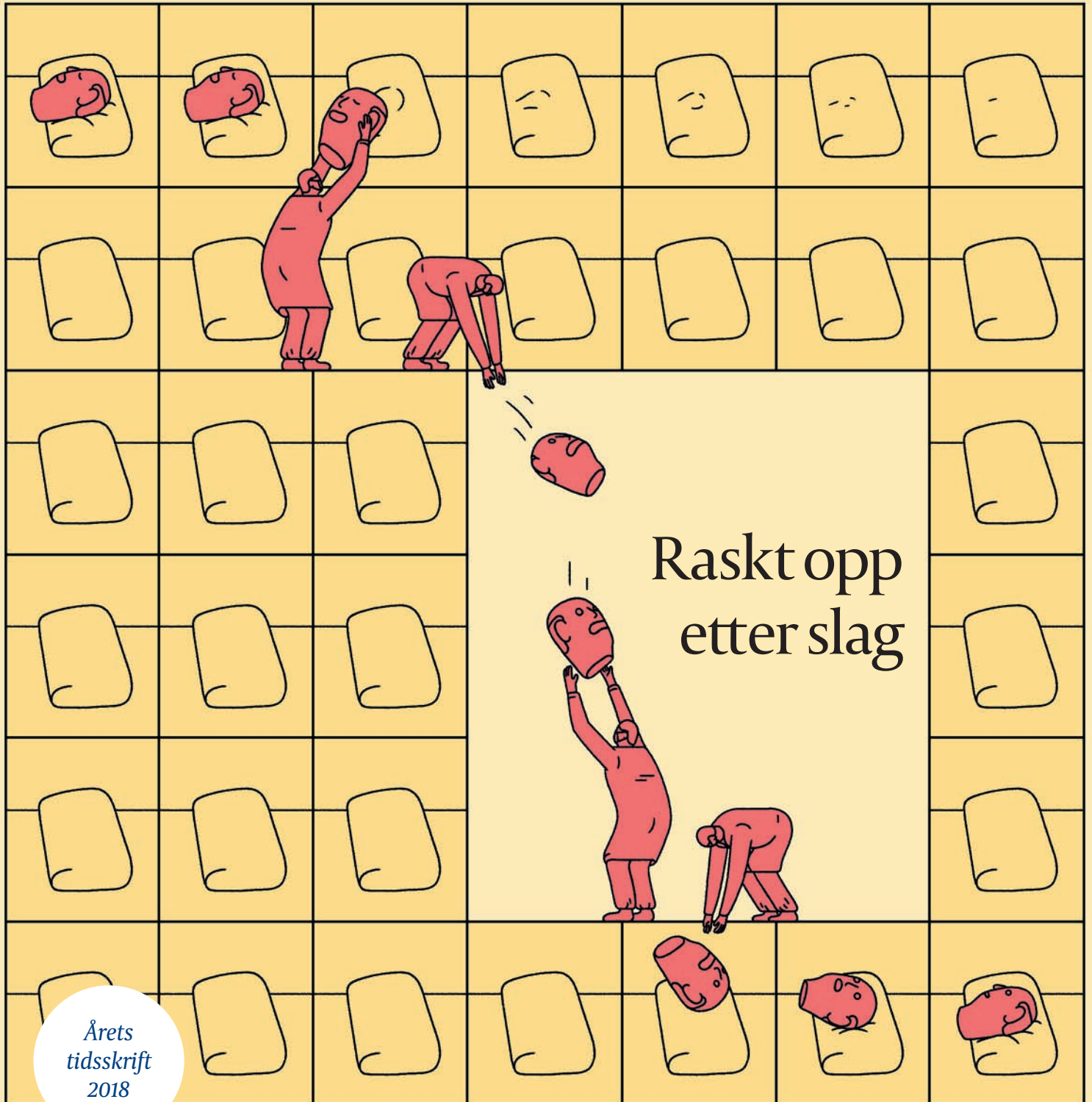




Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING



Hvor tidlig skal pasienter mobiliseres etter hjerneslag?

Gravide trenger ofte høyere legemiddeldoser

Helseopplysning og dannelse eller kontroll og disiplinering?

Legespesialister.no



ARE BREAN
SJEFREDAKTØR

For nesten 130 år siden, i 1889, ble spørsmålet om egen spesialistgodkjenning av leger første gang reist i Tidsskriftets spalter. Bakgrunnen var det økende antall leger – og at hvem som helst av dem kunne kalle seg «spesialist» i en hvilken som helst gren av medisinen. I de påfølgende årene ble saken debattert heftig i spaltene. Det ble etter hvert åpenbart at noe måtte gjøres. Legene selv tok ansvar for det. På det «17de Almindelige norske lægemøte» i Kristiania i september 1918 ble de første norske spesialistreglene vedtatt. 100 år senere lanserer nå Tidsskriftet, i samarbeid med Praktiserende spesialisters landsforening (PSL), nettportalen *Legespesialister.no*. Målet er for første gang å lage et fullstendig digitalt og søkbart register over alle privatpraktiserende spesialister i Norge.

«I medisinske tidsskrifter kan spesialpraksis bare avvertes av leger, som av D. n. lægeforening har mottat godkjendelse som spesialister», het det i de første spesialistreglene. I dag – som for 100 år siden – tar legenes eget tidsskrift ansvaret for at både pasienter, fastleger og andre kan finne spesialister etter behov på en presis og enkel måte.

LES I DETTE NUMMERET

Tidlig mobilisering etter hjerneslag

Trombolytisk behandling og trombektomi har endret behandlingen av pasienter med akutt hjerneslag. Takket være god rehabilitering og tverrfaglig slagenhetsbehandling med tidlig mobilisering gjenvinner stadig flere pasienter et godt funksjonsnivå. Raskest mulig revaskulariserende behandling gir best resultat, men både veldig tidlig mobilisering og sengeleie kan være negativt for prognosen. Tidspunktet for å starte mobilisering må bestemmes på grunnlag av informasjon om skadeomfang og perfusjonsforhold og om det fortsatt er okklusjon eller ikke.

SIDE 1590, 1617

Legemiddelbruk under graviditet

Under graviditet er de fleste organsystemer utsatt for fysiologiske endringer. Noen av disse endringene kan ha betydning for legemidlers farmakokinetikk. Dette gjelder bl.a. endret gastrointestinal mobilitet, økt plasmavolum og endringer i plasma-proteiner, nyrefunksjon og leverenzymmer. Gravide trenger derfor ofte høyere legemiddeldoser enn ikke-gravide. Ved graviditet må imidlertid mors behov for behandling veies opp mot risiko for skade på mor og foster, og en slik vurdering vil ofte – kanskje for ofte – føre til at legemidlet seponeres eller at dosen reduseres.

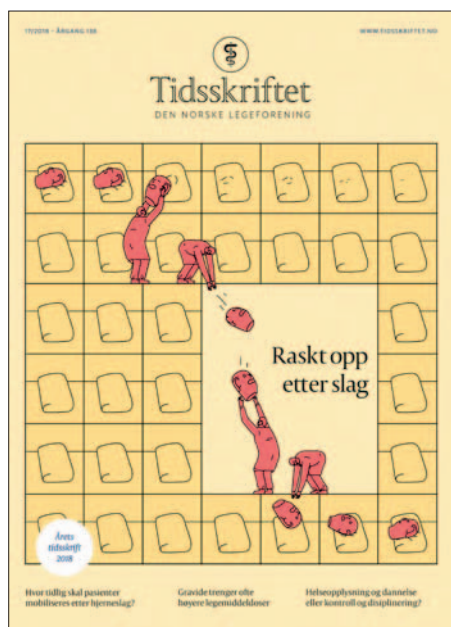
SIDE 1624

Helseopplysning i 1920-årene

Fysisk fostring, næringsrikt kosthold og god hygiene sto sentralt i folkehelsearbeidet i mellomkrigstiden. Grensen mellom medisinsk sosialhygiene og alminnelig disiplinering i henhold til borgerlige normer var uklar. Det er også vanskelig å tallfeste hvilken effekt dette arbeidet hadde sammenlignet med politiske tiltak for å bedre folks levekår. Uansett: Levealderen økte, og fryktede infeksjonssykdommer ble slått tilbake. Spedbarnsdødeligheten gikk ned, og skolebarna ble friskere, sterkere, større og renere.

SIDE 1638

FORSIDE



Illustrasjon © Audun Gjerdi

Moderne hjerneslagbehandling har gjennomgått store endringer, med rask trombolytisk behandling, spesialiserte slagenheter og tidlig mobilisering. «Opp og stå, ut og gå» – slik kunne man forebygge komplikasjoner som blodpropp og lungebetennelse, men også utnytte hjernens plastisitet til å gjenvinne tapt funksjon. Men hvor tidlig bør mobiliseringen starte?

Audun Gjerdi er en Oslo-basert illustratør og har laget forsiden til denne utgaven av Tidsskriftet. Han var slått av hvordan pasientene nå «hopper over» hviledagene og blir dratt ut av sengen: «Skulle jeg ikke få hvile litt nå?»

Ideen om å illustrere dette som et stige-spill viser til et vesentlig punkt: Hva er det ideelle tidspunktet for mobilisering etter hjerneslag for den enkelte? Hvordan får man pasienten helt frem til mål uten å trå feil og måtte rykke tilbake til start?

Fra redaktøren

1587 Robotene kommer!
Inge Rasmus Groote

Leder

1588 Utenfor etiketten?
Guttorm Raknes

1589 Screening for melanom er en dårlig idé
Michael Bretthauer

1590 Rett dosering av mobilisering
Anne Hege Aamodt

DEBATT

Kommentarer

1592 Indikasjonsstillingen ved trombektomi
Anne Hege Aamodt og medarbeidere

1593 Forbud mot energidrikker?
Ketil Størdal og medarbeidere
Tilsvare: Kaja Lund Iversen og medarbeidere

1594 Kosmetisk kirurgi er medisin
Jarl Arvid Bunæs

Debatt

1598 Pakkeforløp for pasienter med muskel- og skjelettplager?
May Arna Risberg, Inger Holm, Lars Engebretsen,
Lars Nordsletten

1602 Ikke nødvendig med injeksjoner ved vitamin B₁₂-mangel
Jon Haffner, Helle Borgstrøm Hager, Per Ole Iversen,
Emil Nyquist

1606 Racketsport – for et lengre og bedre liv
Jon Ståle Ritland

Kronikk

1610 Vil radiologer bli erstattet av kunstig intelligens?
Andreas Abildgaard, Einar Hopp, Tomas Sakinis,
Håvard Roterud, Atle Bjørnerud, Mona Beyer, Hans-Jørgen Smith

VITENSKAP

Fra andre tidsskrifter

1614 Ikke-invasiv eller invasiv test ved prenatal diagnostikk?

1615 Svekker antipsykotika kognitive funksjoner?

1616 Ny behandling mot tørre øyne?
Kan aldersbetinget muskeltap hemmes med legemidler?

Originalartikkel

- 1617 Veldig tidlig mobilisering ved akutt hjerneslag
Brynjar Fure, Hilde Helene Holte, Laila Hov, Gunn Elisabeth Vist, Liv Hege Kateraas, Bent Indredavik

Klinisk oversikt

- 1624 Skal gravide ha lavere eller høyere legemiddeldoser?
Andreas Austgulen Westin, Arne Reimers, Olav Spigset
- 1628 Epilepsi og angst
Mia Tuft, Oliver Henning, Karl O. Nakken

Noe å lære av

- 1632 En mann i 50-årene med neurologiske symptomer under kreftbehandling
Siv Gyda Aanes, Carsten Nieder, Jan Prytz, Francis Odeh

Kort kasuistikk

- 1636 Akutt glomerulonefritt utløst av parvovirus B19
Hanne Sether Lilleberg, Ivar Anders Eide, John Terje Geitung, My Hanna Sofia Svensson

Medisinsk historie

- 1638 Vær alltid i godt humør – helseopplysning i 1920-årene
Erlend Hem, Rannveig Nordhagen, Per E. Børdahl

Medisin og tall

- 1645 Randomisering
Are Hugo Pripp

MAGASIN

Intervju

- 1646 En robust kombinasjon
Helen Brandstorp

Reportasje

- 1650 Ser inn i fremtiden
Øyvind Stople Sivertsen

Essay

- 1653 Kroppen, kunsten og maskinene
Ylva Østby

Legelivet

- 1657 Resident
Olaf Gjerløw Aasland

Språkspalten

- 1658 Krokodilletårer
Erlend Hem

Tidligere i Tidsskriftet

- 1659 Et effektivt legekontor

Anmeldelser

- 1660 Bøker

Ph.d.-disputaser

- 1663 Avlagte doktoravhandlinger

Minneord

- 1664 Minneord

ANNONSER

- 1665 Legejobber
- 1671 Spesialister

AKTUELT I FORENINGEN

Fra presidenten

- 1673 Viktig enighet om fastlegeoppjøret
Marit Hermansen

Aktuelt

- 1674 Lærer etiopiske leger avansert kikkhullskirurgi
- 1676 – Pasientene må møte gode kirurger
- 1677 Stor aktivitet i Eldre legers forening
- 1678 Ref_EPJ_ES – en kilde til utvikling
- 1679 Skal styrke den faglige stemmen



Eliquis®
apixaban

BEHANDLING
av DVT og LE

FOREBYGGING
av residiverende
DVT og LE

START og **FORTSETT** med ELIQUIS, både ved behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) og til forebygging av residiverende DVT og LE hos voksne¹

Praktisk og nyttig informasjon ved bruk av ELIQUIS¹

- ELIQUIS kan taes med eller uten mat, kan knuses og gis i sonde
- Før oppstart bør nyre- og leverfunksjonen bestemmes
- Ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon
- 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

Les nøye ELIQUIS SPC for fullstending informasjon og riktig bruk på www.legemiddelverket.no.

Referanse: 1. ELIQUIS (apixaban) preparatomtale (SPC) 03.08.2018.



Bristol-Myers Squibb



Er du praktiserende spesialist?

Bli mer synlig! *Tidsskriftet* har i samarbeid med *Praktiserende spesialisters landsforening* utviklet tjenesten Legespesialister.no

Med denne tjenesten ønsker vi å:

- Lage et fullstendig register over alle hel- og deltidspaktiserende spesialister i Norge
 - Gjøre det enklere for fastleger å henvise til den rette spesialisten
 - Gi pasienter muligheten til å oppsøke den spesialisten de ønsker
-

Registrer din praksis og bli mer synlig for både pasienter og leger. For mer info og registrering se www.legespesialister.no



Praktiserende spesialisters
landsforening
DEN NORSKE LEGEFORENING



Legespesialister.no

TIDSSKRIFT FOR DEN NORSKE LEGEFORENING

Robotene kommer!

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Kunstig intelligens hamrer på dørene til radiologisk avdeling. Skal den slippes inn?

Drømmen om å kunne konstruere kunstige mennesker er allerede godt beskrevet i den greske mytologien, hvor Pandora (1) er den kanskje mest velkjente representasjonen av en «robot». De fleste tenker nok ikke så mye over det, men robotene har allerede kommet – for lenge siden – og de er stort sett snille. De gjør ting jeg ikke gidder å gjøre selv, og kvaliteten på arbeidet deres er utmerket. Oppvaskmaskinen og støvsugeren er hjørnesteiner i mitt lykkelige ekteskap, fordi de effektivt fjerner en kilde til samlivsproblemer: rot. De gir meg muligheten til å tilbringe kvalitetstid med familien min, og jeg er genuint glad i robotene mine.

I det siste har robotene påtatt seg stadig mer komplekse jobber, og mange av dem benytter teknologi som faller inn under paraplybegrepet kunstig intelligens. Supersmarte maskiner er på plass overalt: Søkemotoren på datamaskinen skjønner hva jeg trenger å vite (og kjøpe), en slags babelsisk på Skype gjør at jeg kan prate med folk fra hele verden, og robotbiler suser rundt i gatene. Det er nesten som om fremtiden allerede har kommet.

«De fleste tenker nok ikke så mye over det, men robotene har allerede kommet – for lenge siden – og de er stort sett snille»

Intelligens er et begrep som er vanskelig å definere. Det inkluderer vanligvis evne til å kunne forstå komplekse årsakssammenhenger, lære av erfaring og bruke innlært informasjon til problemløsning. Kunstig intelligens er datamaskiner med disse egenskapene. Det innbefatter dataprogrammer som er basert på et bredt spekter av symbolske og statistiske tilnærminger til læring og resonnement, og som er i stand til å endre sin egen arkitektur for å løse oppgaver på en stadig bedre måte. Det er spesielt én metodisk tilnærming – såkalt dyp læring (2) – som sammen med økende tilgang til regnekraft og enorme helsedatasett gjør at kunstig intelligens vil kunne finne en naturlig plass overalt i helsevesenet.

Det er radiologien som står mest lagelig til for umiddelbare hogg fra robotene. Den svært raske teknologiutviklingen innen medisinsk billedanning skaper vanvittige hauger med arbeid for en yrkesgruppe som snart ikke har mulighet til å holde tritt. Radiologer er

i økende grad låst til dataskjermer for å visuelt vurdere en tiltagende strøm av bilder. Billedannende metoder øker i kompleksitet og antall, men multimodale billedata er velegnet for automatisert håndtering av systemer basert på dyp læring og tungregning. Kunstig intelligens vil kunne lette omtrent alle deler av den radiologiske arbeidsflyten, fra lesing av henvisning fra fastlegen til utformingen av en strukturert rapport, og alt som foregår derimellom.

«Som all annen teknologi kan kunstig intelligens brukes til både godt og ondt»

Å være vitne til bildeanalyser som utføres av godt trent roboter, er som å oppleve ren magi. Det er allikevel mange som mistenker at det dreier seg om sort magi. Toneangivende stemmer antyder at lokket til Pandoras eske (1) nå ligger på gløtt (3, 4), og at vi bør være adskillig mer på vakt. Som all annen teknologi kan kunstig intelligens brukes til både godt og ondt. På samme måte som kvantefysikken har gitt opphav til både atombomben og MR-avbildning, er det lett å tenke seg at kunstig intelligens kan føre til trøbbel. Derfor bør helsevesenet – i mye større grad enn nå – ta et stramt grep om utviklingen for å være sikker på at robotene vet hvem som er sjefen, og at de får god opplæring i jobben sin: å rydde.

Når kunstig intelligens slippes inn på radiologisk avdeling, vil det medføre dramatiske omstillinger, men det er godt mulig at avdelingen vil bli takknemlig for robotenes hjelp. Kunstig intelligens er fremtiden, men kan også gjøre det mulig å skru tiden tilbake til den gang radiologene ikke bare var analysemaskiner, men fikk tilbringe kvalitetstid med sine pasienter.

Fremtiden synes å være nærmere enn noensinne.



INGE RASMUS GROOTE

inge.rasmus.groote@tidsskriftet.no
er hjerneforsker ved Rikshospitalet og medisinsk redaktør i Tidsskriftet.

Foto: Jørgen Alexander Kamfjord

LITTERATUR

- 1 Hesiodus. Hesiodi Carmina. 1823.
- 2 LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. Nature 2015; 521: 436–44.
- 3 Gibbs S. Elon Musk: regulate AI to combat 'existential threat' before it's too late. The Guardian. (16.10.2018).
- 4 BBC News – Technology. <https://www.bbc.com/news/technology> (16.10.2018).

Utenfor etiketten?

Tro om igjen hvis du mener du aldri forskriver legemidler off-label.

Dersom du har jobbet som lege en stund, har du nesten helt sikkert forskrevet legemidler utenfor godkjent indikasjon («off-label»). Kanskje dreide det seg om etablert og dokumentert behandling som å gi en kvinne med polycystisk ovariesyndrom resept på metformin eller å forebygge migreaneanfall med blodtrykksmedisinen kandesartan. Eller mer tvilsomt: Kanskje du har ordinert antipsykotika for å dempe uønsket atferd hos sykehjemspasienter uten psykoselidelse?

Betegnelsen off-label henspiller på at forskrivningen ligger utenfor det som står i legemiddelmyndighetenes godkjenningssdokument for preparatet. Som regel menes behandling ved andre tilstander enn de som er listet opp i preparatomtalen. I utvidet forstand betyr det ethvert avvik fra det godkjente, for eksempel å forskrive høyere eller lavere doser enn anbefalt, å forskrive preparatet til pasientgrupper det ikke er godkjent for (typisk barn) eller å benytte andre administrasjonsformer enn de som er listet opp.

Forskrivning utenfor godkjent indikasjon – på tynt grunnlag – er vanlig. En studie fra Quebec viste at 29 % av antidepressiver ble forskrevet utenfor indikasjon. For bare 16 % av disse var bruken støttet av god vitenskapelig dokumentasjon (1). Det er anslått at 100 000 dødsfall årlig i OECD-land kan knyttes til bruk av legemidler forskrevet utenfor indikasjon (2). Likevel tillater nesten alle land slik forskrivning. Et forbud ville blant annet innebære at barn og pasienter med sjeldne tilstander ville miste livsnødvendige behandlingsalternativer.

Når leger begynner å bruke patentbeskyttede preparater på nye, ikke-godkjente tilstander, åpner det nye og lukrative markeder for produsentene. Bruk av enkelte nye antiepileptika som gabapentin (Neurontin) på smertetilstander og ulike psykiatriske diagnoser har for eksempel overgått epileptikernes forbruk (2). I tilfelle uheldige hendelser har produsentene kunnet forsvare seg med at bruken ikke var godkjent, og de har dermed hatt en viss beskyttelse mot søksmål og uheldig publisitet. Behovet for kostbare kliniske studier på nye indikasjoner kan også reduseres.

Etter årtusenskiftet har strømmen av nye potensielt storsalgende legemidler tørket inn, og det kan virke som om muligheten til forskrivning utenfor godkjent indikasjon nå slår tilbake på industrien. Billige, effektive og trygge alternativer har vist seg å bremse omsetningen av nye, superdyre produkter. I over ti år har øyeleger spart samfunnet for store summer ved å bruke tarmkreftmiddelet bevacizumab (Avastin) som alternativ til ranibizumab (Lucentis) til å behandle makuladegenerasjon (2). Én dose med bevacizumab kan splittes opp og brukes til mange øyeinjeksjoner, slik at kostnaden kan reduseres til en åttid. Produsenten av Lucentis, Novartis, har hevdet at praksisen er uforsvarlig, blant annet på grunn av infeksjonsfare ved bruk av samme hetteglass til flere pasienter. Denne

argumentasjonen har blitt underminert etter en nylig avsløring om at produsenten har jobbet for rabattavtaler med norske sykehus, hvor en del av opplegget gikk ut på å dele ett ranibizumab-glass på to pasienter (3).

De siste årene har anti-CD20-antistoffet rituksimab blitt brukt ved multipel sklerose (MS). Flere studier har vist oppløftende resultater (4). Problemet er at produsenten Roche også har et annet, 5,5 ganger dyrere anti-CD20-antistoff – okrelizumab – med MS som godkjent indikasjon. Dersom rituksimab blir godkjent ved MS, vil det ødelegge for lønnsomheten til okrelizumab. Bioteknologiselskapet Biogen trakk i april 2018 forskningsstøtten til Norsk nevrologisk forening på bakgrunn av systematisk legemiddelforskrivning utenfor indikasjon ved MS.

Hensynet til pasienten skal veie tyngst for behandleren, men samtidig er leger forpliktet til å ta tilbørlig hensyn til samfunnets økonomi. Legeforeningens etiske regler sier at «overflødig kostbare metoder må ikke anvendes». Når nye legemidler er flere hundre eller flere tusen prosent dyrere enn nesten like gode legemidler uten godkjent indikasjon, er det gode grunner til å kalle dem «overflødig kostbare». Bruk av gode og rimelige alternativer utenfor godkjent indikasjon kan bidra til at flere pasienter får hjelp.

Mange leger forskriver legemidler utenfor indikasjon uten å reflektere nærmere over det. Mye av dette er uheldig og bør unngås. Vær oppmerksom på at du tar på deg et ekstra ansvar når du går ut over anbefalingene i preparatomtalen. Gjør det til en vane å sjekke indikasjonslisten i den godkjente preparatomtalen (Summary of Product Characteristics, SPC) eller Felleskatalog-teksten om du er usikker. Hvis du vurderer å forskrive et legemiddel utenfor indikasjon, er det viktig å utelukke at det ikke finnes like gode eller bedre alternativer til en akseptabel pris. Finnes det retningslinjer eller forskning som støtter bruken? Forklar pasienten at legemiddelet du forskriver formelt sett ikke er godkjent behandling, og hvorfor du likevel mener det er til pasientens beste. Du bør dokumentere i journalen at pasienten er informert om fordeler og ulemper og har samtykket til at legemiddelet brukes.

Produsentene peker på at økonomisk motivert behandling utenfor indikasjon ikke er akseptabelt når det finnes bedre godkjente alternativer, fordi slik behandling bidrar til å senke den vitenskapelige standarden innen medisin og undergraver legemiddelindustriens drivkraft for å utvikle nye legemidler.

På den annen side er innovasjon innen medisin mulig uten at legemiddelindustrien har maksimal fortjeneste, noe bevacizumab ved makuladegenerasjon og rituksimab ved MS er eksempler på. Forsvarlig forskrivning av legemidler på ikke-godkjente indikasjoner kan bidra til sårt tiltrengt disruptjon innen helseindustrien.

GUTTORM RAKNES

guttorm.raknes@relis.no

er dr.philos., spesialist i klinisk farmakologi og overlege ved RELIS Nord-Norge.

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

LITTERATUR

- 1 Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M et al. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ* 2017; 356: j603.
- 2 Cavalla D. Off-label prescribing: Justifying unapproved medicine. Oxford: Wiley-Blackwell, 2015.
- 3 Røssum E, Strand T. Legemiddel-kjempen tilbød gode rabatter i bytte mot mono-

pol. Ekstraregningen på 23 millioner skulle skattebetalerne få. *Bergens Tidende* 30.5.2018.

- 4 Raknes G, Westergren T et al. Rituksimab eller okrelizumab ved multipel sklerose? <https://relis.no/content/4969/Rituksimab-eller-okrelizumab-ved-multipel-sklerose> (15.10.2018).

Screening for melanom er en dårlig idé

Sunne solvaner og kunnskap om suspekterte hudforandringer er fremdeles viktigst for å forebygge malignt melanom.

Om lag 2 000 nordmenn får malignt melanom i huden hvert år, og om lag 15 % av disse dør av sykdommen (1). Forekomsten av melanom øker med økende alder, og de siste tiårene har den særlig økt blant menn over 70 år. I den yngste aldersgruppen, dvs. dem under 30 år, er forekomsten stabilt lav (2).

Norge har i dag screeningprogrammer for livmorhalskreft og brystkreft, og for tiden planlegges screening for tarmkreft. De siste årene har det også blitt tatt til orde for melanomscreening fordi vi har en høy forekomst i Norge sammenlignet med andre land. Noen private aktører tilbyr slik screening allerede (3). Hudkreftdagen med føfleksjekk arrangeres årlig med formål om «å forebygge hudkreft ved å informere om solbeskyttelse og oppdage hudkreft tidlig» (4).

«Overdiagnostikk av melanom innebærer en betydelig belastning for både pasient og samfunn»

Det finnes to typer kreftscreening. Forebyggende screening er den mest attraktive, fordi man påviser og fjerner forstadier til kreft, dvs. små, benigne tumorer som ikke enda har blitt invasiv kreftsykdom. Effekten på dødelighet er en konsekvens av redusert forekomst: De som ikke får kreft, dør ikke av den. Forebyggende screening betinger imidlertid at det finnes et kjent forstadium til den aktuelle typen kreft. Tarmkreftscreening med endoskopi og cytologisk screening for livmorhalskreft er eksempler på forebyggende screening.

For krefttyper der det ikke finnes etablerte forstadier, eller der det mangler teknologi for å oppdage disse med akseptabel nøyaktighet, begrenses screening til tidlig oppdagelse av allerede invasiv kreft. Eksempler er prostataspesifikt antigen (PSA)-screening for prostatakreft og mammografiscreening. Slik screening kan ikke redusere kreftforekomsten, kun dødeligheten. Ofte vil tidlig deteksjonsscreening øke den registrerte forekomsten av kreft pga. overdiagnostikk. Overdiagnostikk er en av de største ulemper med

tidlig deteksjonsscreening og er en av hovedgrunnene til at Norge ikke har innført PSA-screening.

Melanomscreening med systematisk og regelmessig klinisk undersøkelse av friske individer, f.eks. årlig eller hvert annet år, kunne tenkes å redusere dødeligheten av melanom. Slik undersøkelse ville imidlertid ikke kunne redusere forekomsten, ettersom man ikke kan påvise noe forstadium med dagens metoder.

En gruppe norske hudleger, screeningeksperter, epidemiologer, statistikere og biofysikere gikk i 2015 sammen for å designe, planlegge og gjennomføre en landsomfattende randomisert studie på melanomscreening i Norge. Studien skulle gi endelig svar på effekten av screening på dødelighet og forekomst av melanom samt kostnader for samfunnet og ulemper for den enkelte forbundet med slik screening.

Etter et grundig arbeid konkluderte gruppen med at det ikke finnes grunnlag for å gjennomføre en randomisert melanomscreeningsstudie (5). Gruppen vurderte det som usannsynlig at melanomscreening vil kunne ha en klinisk relevant effekt på dødelighet, og anså det derfor som uetisk å gjennomføre en slik studie. Gruppens konklusjoner ble styrket da oppdaterte tall fra tyske studier som hadde vist lovende resultater (6, 7), ikke lenger viste noen effekt av melanomscreening, men antydte overdiagnostikk på hele 30 % (8). Overdiagnostikk av melanom innebærer en betydelig belastning for både pasient og samfunn. Pasienten påføres unødvendige bekymringer, unødvendig behandling og unødvendige kontroller, og samfunnet påføres store kostnader. En randomisert studie ville kreve minst 400 000 deltagere og binde opp mange allmennleger, hudleger, patologer og annet personell, ville ha kostet mange millioner kroner, ført til overdiagnostikk og viktigst: mest sannsynlig reddet få liv.

Melanomscreening i Norge er altså ingen god ide. Det er derimot fortsatt en god idé å sørge for god solbeskyttelse, unngå solforbrenning og forstå tidlige tegn på melanom i hud, dvs. endringer i form og farge i eksisterende føflekker eller en mørk flekk i huden som avviker i utseende fra andre føflekker.

MICHAEL BRETTHAUER

michael.brethauer@medisin.uio.no

er dr.med. og professor ved Klinisk effektforskning, Universitetet i Oslo, og overlege ved Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo universitetssykehus med særlig interesse for kreftscreening. Han var medlem av gruppen som utredet en randomisert studie på melanomscreening.

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

LITTERATUR

- 1 Kreft i Norge 2016. Oslo: Kreftregisteret, 2017. <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf> (28.7.2018).
- 2 Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for føflekkreft. Oslo: Kreftregisteret, 2017. https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2017/arsrapport-2016_foflekkreft.pdf (28.7.2018).
- 3 ScreenCancer. Føflekkskanning. <http://screenancer.no/testene/foflekkreft/> (29.7.2018).
- 4 Euromelanoma. Tidlig diagnose av hudkreft er viktig. <https://www.euromelanoma.org/norway> (29.7.2018)
- 5 Halvorsen JA, Løberg M, Gjersvik P et al. Why a randomized melanoma screening trial is not a good idea. *Br J Dermatol* 2018; 179: 532–3.
- 6 Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 201–11.
- 7 Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer* 2012; 118: 5395–402.
- 8 Katalinic A, Eisemann N, Waldmann A. Skin cancer screening in Germany – documenting melanoma incidence and mortality from 2008 to 2013. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 629–34.

Rett dosering av mobilisering

Når blålysene er slått av, begynner rehabiliteringen etter hjerneslag. Men hvor tidlig bør pasienten mobiliseres?

Akutt revaskulariserende behandling med trombolyse og trombektomi har endret behandlingen av pasienter med hjerneslag. Selv om hjerneslag fortsatt er en av de vanligste årsakene til død og uførhet i samfunnet, gjenvinnes stadig flere godt funksjonsnivå. Et viktig steg på veien tilbake er teambasert og tverrfaglig slagenhetsbehandling, der mobilisering er et sentralt element.

Hvor tidlig og hvor intensiv skal mobiliseringen være? Det er ingen tvil om at raskest mulig revaskulariserende behandling der det er indisert, gir best resultat. Derimot er det fortsatt uklart hvor raskt og intensivt selve mobiliseringen skal foregå.

I dette nummer av Tidsskriftet publiseres en samleanalyse av effekt og sikkerhet ved veldig tidlig mobilisering (innen 24 timer) etter hjerneslag sammenlignet med tidlig mobilisering (innen 48 timer). Kun tre studier i det omfattende litteratursøket ble inkludert (1). Resultatene viste ingen forskjell i dødelighet eller funksjonsnivå ved mobilisering første døgn sammenlignet med andre døgn, selv om det var tendens til høyere dødelighet i den første gruppen.

«Det er fortsatt uklart hvor raskt og intensivt selve mobiliseringen skal foregå»

Den ene av de tre studiene var en norsk enkeltcenterstudie med 56 pasienter som ble gjennomført med tydelig forskjell i gjennomsnittlig tid mellom intervensjons- og kontrollgruppen uten at man fant at veldig tidlig mobilisering ga noe bedre resultat (2). Derimot hadde den store internasjonale multisenterstudien AVERT med 2 104 pasienter kun fire timers gjennomsnittlig forskjell i oppstart av mobilisering i intervensjonsgruppen og standard klinisk praksis i kontrollgruppen (3). Klinisk praksis utviklet seg gjennom de åtte årene studien pågikk, med stadig tidligere mobilisering, slik at forskjellen til intervensjonsgruppen ble for liten til å kunne konkludere vitenskapelig. Dessuten var både hyppigheten større og varigheten av mobiliseringen lengre i intervensjonsgruppen. Dette påvirket også resultatene.

I en oppfølgingsartikkel fra AVERT-studien fant man at hyppigere treningsøkter (når tid til mobilisering og antall minutter utenfor

sengen var konstant) økte sannsynligheten for bedre funksjonsnivå (3). Men disse resultatene har ikke samme dokumentasjonsstyrke som hovedresultatene og bør bekreftes i nye studier. Også andre rehabiliteringsstudier med trening av armpareser viser at ferdighetene holder seg bedre når treningen er dosert hyppig med lengre hvileperioder mellom treningsøktene (4). Dette understreker kompleksiteten ved rehabilitering etter hjerneslag der både hyppighet, varighet og oppstart har betydning.

«For å komme videre og finne beste rehabilitering er det vesentlig å forstå mer av hva som skjer i hjernen hos den enkelte under mobilisering»

Sengeleie disponerer for komplikasjoner som følge av immobiliseringen. Tidlig mobilisering synes å forebygge slike komplikasjoner. Nevroplastisiteten og evnen til kortikal reorganisering der funksjoner i skadet hjernevev tas over av andre hjerneområder, er størst i den første fasen etter slaget. Individualisert tilnærming basert på informasjon om skadeomfang, perfusjonsforhold og om det fortsatt er okklusjon eller ikke, gir et godt utgangspunkt for optimal behandling.

For å komme videre og finne beste rehabilitering er det vesentlig å forstå mer av hva som skjer i hjernen hos den enkelte under mobilisering. Vi vet at hjernens perfusjon er endret i den hyperakutte fasen ved hjerneslag og at autoreguleringen i hjernen er påvirket. Det kan også foreligge autonom dysfunksjon (5). Studier med CT/MR-perfusjon og funksjonell MR ved akutt hjerneslag gjennomføres vanligvis i liggende stilling der maksimal perfusjon forventes. Dynamiske undersøkelser med transkranial doppler og nær infrarød spektroskopi (NIRS) kan måle perfusjonen også under mobilisering (6). Studier der både perifer sirkulasjon, hjertets funksjon og cerebral perfusjon kartlegges, er på vei. Det vil forhåpentligvis bringe dette feltet videre.

ANNE HEGE AAMODT

a.h.aamodt@medisin.uio.no

er overlege og postdoktor ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, og leder i Norsk nevrologisk forening.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar for foredrag fra Novartis, BMS, Boehringer Ingelheim, Bayer og Roche.

LITTERATUR

- 1 Fure B, Holte HH, Hov L et al. Veldig tidlig mobilisering ved akutt hjerneslag. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.17.0924.
- 2 Sundseth A, Thommessen B, Rønning ØM. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial. Stroke 2012; 43: 2389–94.
- 3 Bernhardt J, Godecke E, Johnson L et al. Early rehabilitation after stroke. Curr Opin Neurol 2017; 30: 48–54.
- 4 Kitago T, Krakauer JW. Motor learning principles for neurorehabilitation. Handb Clin Neurol 2013; 110: 93–103.
- 5 Mihara M, Miyai I. Review of functional near-infrared spectroscopy in neuro-rehabilitation. Neurophotonics 2016; 3: 031414.
- 6 Muñoz-Venturelli P, Arima H, Lavados P et al. Head Position in Stroke Trial (HeadPoST)-sitting-up vs lying-flat positioning of patients with acute stroke: study protocol for a cluster randomised controlled trial. Trials 2015; 16: 256.



ONCE-DAILY
soolantra[®]
(IVERMECTIN) 10 mg/g CREAM



Behandling av inflammatoriske lesjoner ved rosacea – en gang daglig

OVERLEGNE RESULTATER MED SOOLANTRA EN GANG DAGLIG¹:

- 83,0% reduksjon (m) av de inflammatoriske lesjonene med SOOLANTRA (x1) sammenlignet med 73,7 % med metronidazol 0,75 % (x2), $p < 0,001$.
- 12-månedersstudier av behandling med SOOLANTRA viste at andelen pasienter som oppnådde behandlingssuksess (IGA 0 eller 1) fortsatte å øke frem til uke 52.

Signifikant bedre resultat allerede i uke 3:

- Allerede i uke 3 viser SOOLANTRA signifikant bedre resultat enn metronidazol 0,75 % krem ($p < 0,05$).



SOOLANTRA[®]
– behandler
inflammatoriske
lesjoner
ved rosacea

60 gram holder
i ca. fire måneder
– 0,5 gram per dag

 **GALDERMA**

Galderma Nordic AB, Seminariegatan 21, SE-752 28 Uppsala
Tlf +46 18 444 03 30, www.galdermanordic.com

IGA: Investigator Global Assessment
1. Preparatomtale (SPC)

Soolantra 10 mg/g krem. Dermatologisk middel. ATC-nr.: D11AX22. 1 g inneholder 10 mg ivermektin, 35 mg cetylalkohol, 25 mg stearylalkohol, 2 mg metylparahydroksibenzoat (E218), 1 mg propylparahydroksibenzoat (E216) og 20 mg propylenglykol. **Indikasjoner:** Soolantra er indisert for topisk behandling av inflammatoriske lesjoner ved rosacea (papulopustuløs) hos voksne pasienter. **Dosering:** En påføring daglig i opptil 4 måneder. Soolantra bør påføres daglig under behandlingssyklusen. Behandlingssyklusen kan gjentas. Dersom det ikke er bedring etter 3 måneder, bør behandlingen seponeres. Spesielle populasjoner: Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig. Nedsatt leverfunksjon: Det må utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Eldre pasienter: Ingen dosejustering er nødvendig til den geriatriske populasjonen. **Pediatrik populasjon:** Sikkerhet og effekt av Soolantra hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene. **Forsiktighetsregler:** Soolantra har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Legemidlet inneholder: cetylalkohol og stearylalkohol, som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt), metylparahydroksibenzoat (E218) og propylparahydroksibenzoat (E216), som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens på et senere tidspunkt), og propylenglykol, som kan forårsake hudirritasjon. **Interaksjoner:** Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Bruk av Soolantra samtidig med andre topiske eller systemiske legemidler for behandling av rosacea har ikke blitt undersøkt. In vitro-studier har vist at ivermektin hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4. Det må derfor utvises forsiktighet når ivermektin administreres samtidig med potente CYP3A4-hemmere, da plasmaeksposeringen kan bli betydelig økt. **Fertilitet, graviditet og amming:** Graviditet: Det finnes ingen eller begrensede data fra topisk bruk av ivermektin hos gravide kvinner. Orale reproduksjonsstudier på toksisitet har vist at ivermektin er teratogen hos rotter og kaniner, men at det er lav sikkerhetsrisiko for et menneskefoster på grunn av den lave systemiske eksponeringen etter topikal administrasjon av legemidlet ved foreslått dosering. Soolantra anbefales ikke under graviditet. Amming: Etter oral administrasjon utskilles ivermektin i lave konsentrasjoner i melk hos mennesker. Utskillelse i melk etter topisk administrasjon har ikke blitt undersøkt. Tilgjengelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyr har også vist at ivermektin utskilles i melk. Risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes. Det må avgjøres om ammingen skal avbrytes, eller om behandlingen med Soolantra skal avbrytes/avstås fra, tatt i vurdering fordelene av amming for barnet og fordelene av behandlingen for moren. **Fertilitet:** Det finnes ingen tilgjengelige humane data om effekten av ivermektin på fertilitet. Hos rotter var det ingen effekt på paring eller fertilitet ved behandling med ivermektin. **Bivirkninger:** De vanligst rapporterte bivirkningene er brennende følelse i huden, hudirritasjon, pruritus og tørr hud, som alle forekom hos 1 % eller mindre hos pasienter som ble behandlet med legemidlet i kliniske studier. Bivirkningene er vanligvis milde til moderate i alvorlighetsgrad, og de avtar vanligvis når behandlingen fortsetter. Det ble ikke observert noen signifikante forskjeller i sikkerhetsprofilen mellom personer i alderen 18 til 65 år og personer ≥ 65 år. Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Brennende følelse i huden. Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Hudirritasjon, pruritus, tørr hud. Ikke kjent: Erytem, kontaktdermatitt (allergisk eller irritativ), hevelse i ansikt. **Overdosering:** Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering av Soolantra. Ved utilsiktet eller signifikant eksponering hos mennesker for ukjente mengder av ivermektin-preparater til veterinær bruk, enten ved svelging, inhalasjon, injeksjon eller eksponering på hudoverflater, er følgende bivirkninger hyppigst rapportert: hudutslett, ødem, hodepine, svimmelhet, asteni, kvalme, oppkast og diaré. Andre bivirkninger som har blitt rapportert, omfatter: krampeanfallet, ataksi, dyspné, magesmerter, parese, urtikaria og kontaktdermatitt. I tilfelle av utilsiktet svelging bør støttende behandling, hvis indisert, omfatte parenterale væsker og elektrolytter, respiratorisk støtte (oksygen og mekanisk ventilasjon ved behov) og vasopressorer dersom det foreligger klinisk signifikant hypotensjon. Fremkalling av brekninger og/eller magespumping så raskt som mulig, etterfulgt av avføringsmidler og andre rutinemessige avgiftningstiltak, kan være indisert ved behov for å hindre absorpsjon av det inntatte stoffet. **Oppbevaring og holdbarhet:** Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Holdbarhet 2 år. Etter åpning: brukes innen 6 måneder. **Pakninger og priser:** 30 g tube 249,10 kr, 60 g tube 461,90 kr. Har ikke refusjon. **Innehaver av markedsføringstillatelsen:** Galderma Nordic AB. **Oppdateringsdato av preparatomtale:** 12.02.2018.

Indikasjonsstillingen ved trombektomi

Vi vil takke for en fin kasuistikk som til fulle viser hvilket potensiale mekanisk rekanalisering (trombektomi) har ved cerebral storarterieokklusjon (1). Antall som må behandles for at én pasient skal komme gjennom et hjerneinfarkt med mindre grad av funksjonshemming (Number Needed to Treat, NNT), er 2,6. I Norge gjennomføres trombektomi per dags dato ved fem sykehus, og to nye sykehus skal starte med trombektomi fra neste år.

«Ved å bruke høy NIHSS-skår som indikasjon og ikke en individuell fysiologisk tilnærming vil trolig for få pasienter bli behandlet og det samlede resultatet etter trombektomi bli vesentlig dårligere enn det kunne ha vært»

De fem store randomiserte trombektomi-studiene inkluderte hovedsakelig pasienter med større neurologiske utfall. De fleste studiene hadde NIHSS-skår på minst 6 som nedre grense mens MR CLEAN-studien inkluderte pasienter med NIHSS-skår på minst 2 (2). Etter publiseringen av disse studiene er det blitt rutine å trombektomere pasienter også med lettere utfall. I metaanalysene

hadde 581 pasienter NIHSS-skår < 8 og 413 pasienter NIHSS-skår ≤ 5. De som ble behandlet med trombektomi, hadde signifikant bedre funksjonsnivå etter 3 måneder sammenliknet med dem som kun fikk medisinsk behandling (3, 4).

Ved St. Olavs hospital synes man å ha en meget konservativ utvelgelse av pasienter for trombektomi. Forfatterne skriver at behandlingen vanligvis ikke gjøres ved NIHSS-skår < 10. Vi mener i overensstemmelse med publiserte metaanalyser at en slik høy grense for intervensjon gjør at endel pasienter går glipp av svært viktig akuttbehandling. Målet med trombektomi er å begrense skadevolumet i hjernen, ikke å reperfundere et hjernevolum som allerede er nekrotisk. Ved de andre trombektomi-sentrene i Norge vektlegges derfor CT/MR penumbra-vurdering, kollateralsirkulasjon og eventuelt diffusjonsfunn på MR sterkere enn selve NIHSS-skåren når indikasjonen for trombektomi stilles. I OUS-materialet fra 2017 hadde 39 av totalt 120 pasienter (32,5 %) NIHSS-skår < 10 på indikasjonstidspunktet (abstrakt presentert på Nevrodagene 2018 ved B. Enriques og medforfattere). Disse hadde klinisk og radiologisk et stort truet penumbrevolum. Ved å bruke høy NIHSS-skår som indikasjon og ikke en individuell fysiologisk tilnærming vil trolig for få pasienter bli behandlet og det samlede resultatet etter trombektomi bli vesentlig dårligere enn det kunne ha vært.

ANNE HEGE AAMODT
a.h.aamodt@medisin.uio.no
er overlege ved Oslo universitetssykehus.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

MARTIN KURZ
er seksjonsoverlege ved Stavanger universitetssykehus.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

EVA A. JACOBSEN
er overlege er Oslo universitetssykehus og Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

JON ANDRÉ TOTLAND
er overlege ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

OLE MORTEN RØNNING
er seksjonsoverlege ved Akershus universitetssykehus.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

LARS THOMASSEN
er seksjonsoverlege ved Haukeland universitetssykehus.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

CHRISTIAN G. LUND
er overlege ved Oslo universitetssykehus.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

HALVOR NÆSS
er overlege ved Haukeland universitetssykehus.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Manstad-Hulaas F, Herje M. Cerebral trombe uten sekeve. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0050.
- 2 Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D et al. MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372: 11–20.
- 3 Xiong Y-J, Gong J-M, Zhang Y-C et al. Endovascular thrombectomy versus medical treatment for large vessel occlusion stroke with mild symptoms: A meta-analysis. PLoS One 2018; 13: e0203066.
- 4 Griessenauer CJ, Medin C, Maingard J et al. Endovascular Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusion Ischemic Stroke Presenting with Low National Institutes of Health Stroke Scale: Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg 2018; 110: 263–9.

Forbud mot energidrikker?

Norske barneleger har merket seg at forbruket av energidrikker øker blant barn og unge, og at tenåringer blir gjenstand for aggressiv markedsføring med smart og positiv ordbruk. Butikkjeder har på eget initiativ begrenset salget til unge, og produsentene hevder de unngår å henvende seg til barn i markedsføringen. Da er kanskje det økte forbruket utilsiktet?

Kaja Lund Iversen og medarbeidere etterlyser i en kronikk i Tidsskriftet et forbud mot salg av energidrikker til barn og unge (1). Forbud er et kraftig virkemiddel, som bør brukes når skadepotensialet har et visst omfang. Et forbud med aldersgrense vil sidestille energidrikk med tobakksprodukter og alkohol. Å utvide listen over skadelige stoffer må også ta hensyn til hvilke signaler dette sender: Vil tobakk bli oppfattet som mindre farlig dersom energidrikker settes i samme klasse?

Energidrikk handler om mer enn koffein-effekter, slik forfatterne påpeker. Dette er vist for eksempel gjennom effekter på QT-tid og blodtrykk, som ikke sees ved inntak av kaffe alene. Muligens gir sukkerstoffer, andre virkestoffer og koffein samlet en større effekt enn tilsvarende mengde kaffe, slik en studie gir inntrykk av (2).

Vi kjenner til akutte og alvorlige forgiftninger, også i Norge. Slike episoder vil oppstå så lenge produktene er tilgjengelige. Vi tror det er disse akutte forgiftningene vi har størst grunn til å være bekymret over. Gren-

sen for toksiske effekter av energidrikk er ikke etablert, og ekstrapolering av koffeindose er ikke relevant på grunn av de nevnte cocktail-effektene. Merking av boksene er neppe tilstrekkelig til å unngå forgiftninger: Bare en tredjedel av brukerne i Forbrukerrådets spørreundersøkelse var klar over advarselsmerking (3).

I undersøkelsen oppga sju av ti mellom 16–18 at de drakk energidrikk. To av tre brukere drakk imidlertid dette 1–2 ganger i måneden eller sjeldnere. Høyt forbruk var mindre vanlig, tre prosent totalt anga daglig bruk. Det er grunn til å anta at storforbrukere også har andre risikofaktorer for uheldige helseutfall: Lite fysisk aktivitet, mye tid foran skjermen og lav sosioøkonomisk status. Det kan derfor være vanskelig å skille hva som skyldes energidrikk og hva som kan forklares av andre faktorer. Tverrsnittundersøkelser er i denne sammenhengen problematiske for å fastslå årsakssammenhenger.

Vitenskapskomiteen for matsikkerhet har ikke oppdatert sin rapport siden 2009. Barnelegeforeningen imøteser derfor en ny gjennomgang av skadeeffekter av energidrikkene, slik det nå skjer i flere land. Først da kan vi ta stilling til om forbud er riktig vei å gå.

Forfatterne sitter i styret av Norsk barnelegeforening, og kommentaren er skrevet på vegne av foreningen.

KETIL STØRDAL

ketil.stordal@gmail.com
er overlege ved Sykehuset Østfold og seniorforsker i Folkehelseinstituttet.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

ELISABETH SELVAAG

er klinikkjef ved St. Olavs hospital.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

MARGRETHE GREVE-ISDAHL

er overlege i Folkehelseinstituttet.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Iversen KL, Arnesen E, Meltzer HM et al. Barn og unge må beskyttes mot energidrikker. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0585.
- 2 Fletcher EA, Lacey CS, Aaron M et al. Randomized controlled trial of high-volume energy drink versus caffeine consumption on ECG and hemodynamic parameters. J Am Heart Assoc 2017; 6: e004448.
- 3 Energidrikk, barn og unge. Undersøkelse om bruk av energidrikker blant barn og unge 2018. Oslo: Forbrukerrådet, 2018. <https://fil.forbrukerradet.no/wp-content/uploads/2018/08/rapport-2018-energidrikk-barn-og-unge.pdf> (3.9.2018).

K.L. IVERSEN OG MEDARBEIDERE SVARER

Barnelegeforeningen erkjenner at det økende forbruket av høykoffeinholdige energidrikker hos barn og unge er et problem, og er enige i at tilfeller av alvorlige akutte forgiftninger gir stor grunn til bekymring. Den vil likevel vente på en risikovurdering fra Vitenskapskomiteen for mat og miljø før den tar stilling til om forbud mot salg av energidrikker til mindreårige er riktig tiltak.

Barn og unge er i en svært sårbar fase av livet, både fysisk, mentalt og sosialt. Statistikken viser tydelig at dagens regulering i Norge ikke hindrer barn og unge i å bruke energidrikker. Både advarselsmerking og den tilfeldige selvreguleringen som skjer i dagligvarebutikkene, er ineffektive virkemidler. Myndighetene har et ansvar for å beskytte sårbare grupper og legge til rette for at barn og unge tar gode valg.

Ingen er uenig i at det trengs mer kunnskap om skadeeffektene av energidrikker, men vi er forpliktet til å handle ut fra den kunnskapen vi har. Dette fastslår også presidenten for The Royal College of Paediatrics and Children's Health i en kommentar i tidsskriftet BMJ nylig (1), der han gir uforbeholden støtte til myndighetenes forslag om

å innføre aldersgrense for kjøp av energidrikker i Storbritannia (2). Barnelegeforeninger i en rekke andre land har uttalt at barn og unge ikke bør bruke energidrikker. I Nederland har barnelegeforeningen fremmet forslag om innføring av 18-årsgrense (3). Vi håper den norske barnelegeforeningen vil følge etter og støtte dette som et nødvendig tiltak.

KAJA LUND IVERSEN

Kaja.Lund-Iversen@forbrukerradet.no
er seniorrådgiver i Forbrukerrådet.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

ERIK ARNESEN

er helsefaglig rådgiver i Landsforeningen for hjerte- og lungesyke.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

HELLE MARGRETE MELTZER

er forskningssjef i Folkehelseinstituttet.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

ANNE LISE BRANTSÆTER

er seniorforsker i Folkehelseinstituttet.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Viner R. Ban on sale of energy drinks to children. *BMJ* 2018; 362: k3856.
- 2 UK Government. Public asked for views on banning energy drink sales to children. <https://www.gov.uk/government/news/public-asked-for-views-on-banning-energy-drink-sales-to-children> (27.9.2018).

- 3 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Factsheet energiedranken. 2017. <https://www.nvk.nl/Portals/0/Kwaliteit/Factsheet%20energiedranken.pdf> (27.9.2018).

Kosmetisk kirurgi er medisin

Kosmetisk kirurgi er en subspecialitet som utføres av plastikkirurger, øre-nese-halsleger og i mindre grad andre kirurgiske spesialiteter. Denne type kirurgi står ikke høyt i kurs hos fastlegene Henrik Vogt og Andreas Pahle (1). De spør om en kosmetisk kirurg i det hele tatt kan bli regnet som lege. Jeg mener ja.

En stor del av den estetiske kirurgi er også rekonstruktiv, for eksempel leppe-ganeoperasjoner, utstående ører, korreksjoner etter traumer, arkkorreksjoner for eksempel som følge av acne, funksjonell- og kosmetisk nesekirurgi, ansiktsløft, øyelokkskirurgi.

Dagens skjønnhetsbegrep er ikke skapt av kosmetiske kirurger. Skjønnhetsbegrepene har eksistert til alle tider, lenge før

kosmetiske kirurger så dagens lys. Ved vår klinikk har vi løpende evalueringer av operasjonens innvirkning på livskvalitet. Nesten samtlige er fornøyd.

Jeg tror Vogt og Pahle mangler kunnskap om vår arbeidshverdag og arbeidsmetoder. Korreksjon av utstående ører har vært utført ved norske sykehus i en mannsalder. Bør henvisning til psykolog være alternativet der et barn mobbes for utstående ører?

Hva er forskjellen på å korrigere utstående ører og en spesiell neseform, manglende hake eller dobbelthake, tunge øyelokk, acnearr? Hvordan kan man utøve god medisin når en pasient henvises for mobbing, kanskje på grunn av alvorlige depressive symptomer, og har sluttet på skolen på grunn av mobbing for eksempel for svært spesielle neser?

De aller fleste som kommer til oss kommer ikke for å bli vakre. De vil se «normale» ut.

JARL ARVID BUNÆS

jbunaes@online.no
er ørenesehalsspesialist og ansiktskirurg ved Bærum Plastikkirurgi og Øre-nese-hals.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Vogt H, Pahle A. Legeprofesjonens (kosm)etiske problem. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0607.

ANNONSER

SYK – SKADET – UFØR

Vi har spesialisert oss innen trygderett og personskadeerstatning.

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

Advokatfirmaet
Andersen
M.N.A.

Skippergata 33
0154 OSLO

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

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

ADVOKATFIRMAET

KVANDE & CO

Advokat og lege Georg Kvande
Advokat Anette Lilleengen Kvande

HELSERETT ERSTATNINGSRETT ALMINNELIG PRAKSIS

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

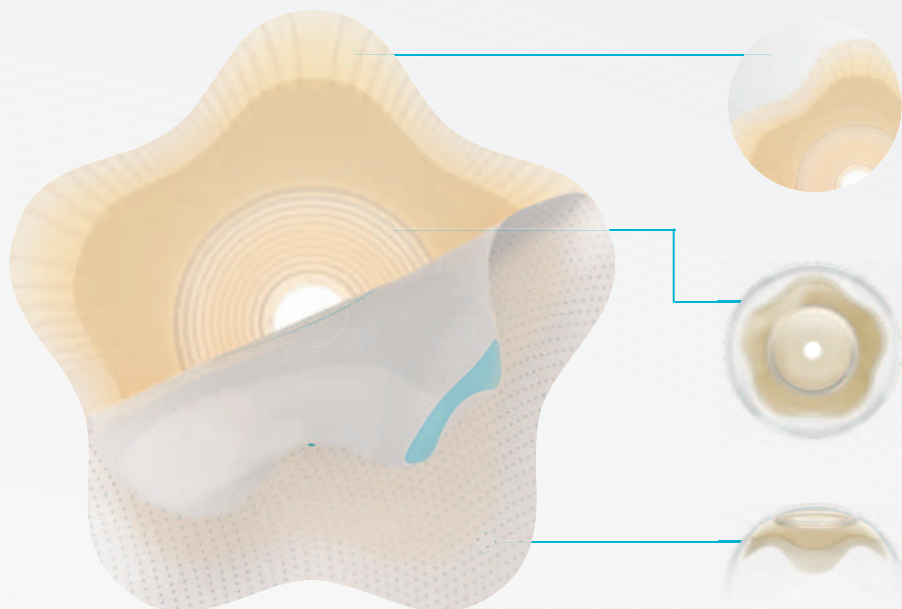
Bygdøy Allé 21, 0262 Oslo
tlf. 24 11 94 00

www.advokatkvande.no

SenSura[®] Mio Convex Flip

Spesialdesignet for de med brokk og fylldige områder rundt stomien

Alle kropper er unike og vårt mål er å tilby stomiprodukter som tilpasser seg kroppen, uansett kroppsform. Nye SenSura[®] Mio Convex Flip er den første hudplaten i verden som er spesialdesignet for de med brokk og fylldige områder rundt stomien.



Sitter trygt

Festesoner ytterst og i kjernen av kleberer øker elastisiteten. Hudplaten sitter godt og følger kroppens bevegelse, selv med brokk.

Støtte til stomien

En innebygget stabilitetsring gir støtte til stomien og stabiliserer hudplaten indre kjerne.

Kurvet form

En kurvet hudplate bidrar til bedre kroppstilpassing og gjør påføring enklere. Stjerneformen øker kontaktflaten mellom hud og kleber.

“SenSura Mio Convex Flip sitter godt over brokket selv når jeg er i aktivitet”

- Kent 63 år



Kent var en av de første som fikk prøve SenSura Mio[®] Convex Flip i Norge. Han har stomi med brokk og slet med tilpassingen av flat hudplate. Hudplaten Kent brukte tidligere festet seg ikke tett over brokket og kunne folde og rynke seg. Dette førte ofte til lekkasjer. Vi lot Kent prøve vår nye hudplate som med sin unike og kurvede stjerneform øker kontaktflaten mellom hud og kleber.

“SenSura Mio Convex Flip fester seg godt rundt brokket. Jeg føler meg trygg på at stomiutstyret sitter godt hele tiden”

For mer informasjon:

 www.coloplast.no/brokk

 Ring oss på 22 57 50 00



▼ Zinplava, MSD

C Immunglobulin mot *C. difficile*-toksin B.

ATC-nr.: J06B B21

Står ikke på WADAs dopingliste

KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 25 mg/ml: 1 ml inneh.: Bezlotoksumab 25 mg, sitronsyremonohydrat, dietylenetriaminpentaeddiksyre, polysorbat 80, natriumklorid, natriumsitratdihydrat, natriumhydroksid (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Forebygging av tilbakefall av *Clostridium difficile*-infeksjon (CDI) hos voksne med høy risiko for tilbakefall av CDI.

Dosering: Voksne inkl. eldre: Bør gis som 1 enkelt i.v. infusjon på 10 mg/kg kroppsvekt i løpet av antibiotikakuren som gis mot CDI. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever-/nyrefunksjon:** Ingen dosejustering. **Barn:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. **Tilberedning/Håndtering:** Fortynnes umiddelbart etter uttak fra kjøleskap. Hetteglasset kan også oppbevares ved romtemperatur og beskyttet mot lys ≤ 24 timer før tilberedning. Klar til moderat opaliserende, fargeløs til svakt gul væske, skal ikke brukes hvis misfarging eller partikler oppdages. Skal ikke ristes. Trekk ut ønsket volum og overfør til infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml. Endelig konsentrasjon: 1-10 mg/ml. Blandes ved å snu posen forsiktig. Fortynnet oppløsning bør romtempereres før bruk. **Administrering:** Fortynnes og administreres deretter i.v. over 60 minutter. Skal ikke gis som støt- eller bolusdose. Kan gis via sentralt/perifert kateter. Må ikke gis samtidig med andre legemidler via samme slange.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Preparatet er ikke en behandling mot CDI og har ingen effekt på pågående CDI-episode. Skal gis sammen med antibiotika, innen de første 10-14 dagene av antibiotikakuren. Gjentatt administrering er ikke undersøkt; kun 1 enkeltdose bør gis.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se J06B B21

Ingen formelle interaksjonsstudier er utført. Legemiddelinteraksjoner er usannsynlige.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Begrensede humane data. Dyrestudier har ikke vist reproduksjonstoksitet. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke klinisk tilstand nødvendiggjør behandling. *Amming:* Utskillelse i morsmelk er ukjent. Monoklonale antistoffer kan utskilles i morsmelk. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet:* Ingen kliniske data. Dyrestudier er ikke utført.

Bivirkninger: *Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):* Gastrointestinale: Kvalme, diaré. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Feber, infusjonsrelaterte reaksjoner (inkl. kvalme, fatigue, feber, svimmelhet, hodepine, dyspné, hypertensjon).

Overdosering/Forgiftning: Ingen klinisk erfaring med overdosering. Opptil 20 mg/kg ble generelt godt tolerert i studier. *Behandling:* Pasienten overvåkes nøye for tegn/symptomer på bivirkninger, og hensiktsmessig symptomatisk behandling iverksettes.

Egenskaper: *Klassifisering:* Humant, monoklonalt antitoksin-antistoff som nøytraliserer aktiviteten til *C. difficile*-toksin B ved å binde seg til toksinet med høy affinitet. Gir passiv immunitet mot toksin som produseres av utvekster fra vedvarende eller nylig dannede *C. difficile*-sporer. *Fordeling:* Begrenset ekstravaskulær distribusjon. Gjennomsnittlig Vd: 7,33 liter. *Halveringstid:* Terminal $t_{1/2}$: Ca. 19 dager. Gjennomsnittlig clearance: 0,32 liter/dag. Clearance øker med økt kroppsvekt, og det gis derfor en vektbasert dose. *Metabolisme:* Kataboliseres via prosesser for proteinnedbrytning.

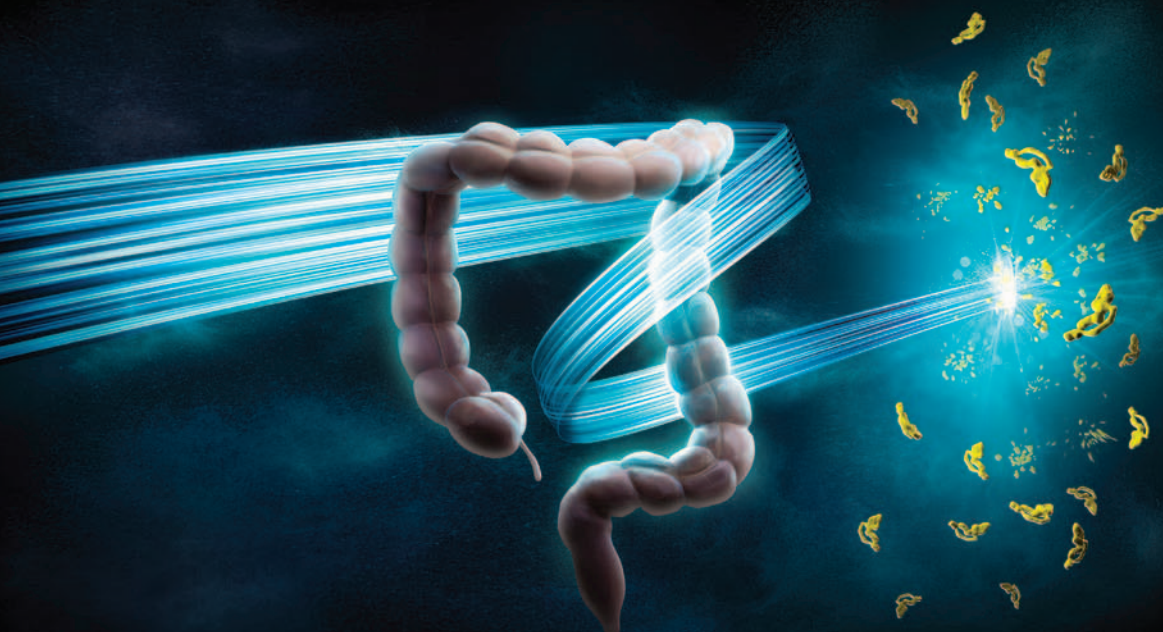
Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap ved 2-8°C. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys. Etter tilberedning: Bør fra et mikrobiologisk synspunkt brukes umiddelbart. Brukeren er ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold, som normalt bør være < 24 timer ved 2-8°C eller < 16 timer ved romtemperatur ($\leq 25^\circ\text{C}$). Tidsbegrensningene inkl. også infusjonstiden.

Pakninger og priser: KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning:, 25 mg/ml, 40 ml (hettegl., kr. 35212,30

Sist endret: 03.05.2017



Beslutningsforum anbefaler at ZINPLAVA® kan innføres til forebygging av tilbakefall av CDI hos pasienter med høy risiko for tilbakefall¹



CDI antitoksin B til forebygging av CDI tilbakefall hos voksne med høy risiko for CDI tilbakefall²

ZINPLAVA® ▼
(bezlotoxumab)

Behandling med Zinplava vil være et tillegg til standard antibiotikabehandling for definerte pasientgrupper med minst ett tilbakefall av CDI, og som har en eller flere av følgende risikofaktorer i tillegg: alder >65 år, nedsatt immunforsvar, tidligere CDI episode, hypervirulente stammer, alvorlig CDI.¹

Utvalgt sikkerhetsinformasjon

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene.

Advarsler og forsiktighetsregler

ZINPLAVA er ikke en behandling mot CDI og har ingen

effekt på den pågående CDI-episoden. ZINPLAVA skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusdose.

Interaksjoner

Terapeutiske monoklonale antistoffer har vanligvis ikke et signifikant potensial for legemiddelinteraksjoner.

Før forskrivning av Zinplava, se preparatomtalen

Referanser: 1. <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2020180226%20-%20protokoll%2c%20signert.pdf>, lest 15.05.2018 2. Zinplava SPC Mars 2018, avsnitt 4.1.

CDI=Clostridium difficile infection.



MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10.
Copyright © 2018 MSD (Norge) AS. All rights reserved. INFC-1247832-0004 05/18

Pakkeforløp for pasienter med muskel- og skjelettplager?

Flere pasienter med kne- og skulderplager skal behandles konservativt, og primærhelsetjenesten må spille en nøkkelrolle. Pakkeforløp for pasienter med muskel- og skjelettplager kan forhindre overdiagnostikk og overbehandling.

Politikere har etterlyst tiltak for å bedre kvalitet i behandlingen av pasienter med muskel- og skjelettlidelser. Pakkeforløp, som først ble innført for kreftsykdommer og nå er under utarbeiding for hjerneslag, kan bedre kvalitet og effektivitet i helsetjenesten og sikre likeverdig utredning og behandling. Til nå har mest oppmerksomhet vært rettet mot behandling i spesialisthelsetjenesten av pasienter med skader, plager og lidelser i muskel- og skjelettsystemet, men primærhelsetjenesten må spille en nøkkelrolle for å forhindre overdiagnostikk og bedre kvaliteten på behandling (1, 2). Helsedirektoratet har påpekt at kommunene i større grad må ta ansvar for pasienter med muskel- og skjelettlidelser. Det forutsetter tverrfaglige tiltak og samhandling mellom helsetjenestene (3). Pakkeforløp for muskel- og skjelettlidelser kan være riktig vei å gå.

Artrose som eksempel og modell

Om lag 300 000 pasienter i Norge har smerter og plager som skyldes artrose, og over halvparten av pasientene er i arbeidsfør alder (4). Forekomsten av artrose vil øke i tiden fremover på grunn av økt levealder,

overvekt og inaktivitet (5). Førstelinjebehandling for pasienter med kne- og hofteartrose er informasjon (artroseskole), veiledet trening og eventuelt vektreduksjon (6). Altfor få pasienter som kontakter primærhelsetjenesten med artroseplager, blir tilbudt adekvat behandling (7, 8). Noen får beskjed om at det ikke er noe å gjøre med, andre blir henvist til MR-undersøkelse og videre til spesialisthelsetjenesten uten å ha blitt skikkelig undersøkt eller fått tilbud om kunnskapsbasert behandling i primærhelsetjenesten. Aktiv med artrose (AktivA) er en implementeringsmodell for å kvalitetssikre behandlingen til denne store gruppen av pasienter i primærhelsetjenesten, inkludert pasienter med degenerativ meniskskade (www.aktivmedartrose.no).

«Pakkeforløp kan bedre kvalitet og effektivitet i helsetjenesten og sikre likeverdig utredning og behandling»

Artroseskole, og hjelp til selvhjelp, står sentralt for at pasientene skal kunne ta i bruk kunnskap om artrose i dagliglivet. Modellen inkluderer kompetanseheving for fysioterapeuter og et kvalitetsregister for å kunne monitorere behandlingskvaliteten på tvers av helseregioner og kommuner. Så langt har over 800 fysioterapeuter fra hele Norge deltatt i AktivA-opplæringen, og over 4 000 pasienter er inkludert i kvalitetsregisteret. Modellen er utviklet i nært samarbeid med brukere og etter tilsvarende modeller i Sverige (www.boaregistret.se) og Danmark (www.glaiddk.dk) (9).

AktivA-modellen har stått sentralt i prosessen med å redusere antallet unødvendige kneartroskopier. Modellen gir nettopp denne pasientgruppen et kunnskapsbasert behandlingstilbud. En nylig publisert studie har vist at Helse Sør-Øst har lykket med å redusere overforbruk av kirurgisk behandling (2).

Tilsvarende modeller som AktivA-programmet vil kunne egne seg for flere pasientgrupper med plager, skader og lidelser i muskel- og skjelettsystemet, f.eks. skulder og rygg.

Nasjonale kvalitetsregistre

Av de 53 nasjonale kvalitetsregistrene dekker stort sett alle behandling i spesialisthelsetjenesten. For å lykkes med å bedre kvaliteten i behandlingen for pasienter med muskel- og skjelettlidelser er det helt nødvendig å ha tilgang til data fra primærhelsetjenesten. Da AktivA-programmet ble startet ved Ortopedisk klinikk ved Oslo universitetssykehus i 2015, var ett av målene å bli det første nasjonale kvalitetsregisteret for pasienter med muskel- og skjelettlidelser behandlet i primærhelsetjenesten. I dag er det etablert gode nasjonale kvalitetsregistre for pasienter med artrose som gjennomgår operasjon med kne- eller hofteprotese, men denne type kirurgi er kun aktuelt for om lag 10 % av alle artrosepasienter. Det haster nå med å monitorere kvaliteten på konservativ behandling i primærhelsetjenesten, der de fleste pasienter skal behandles. Et pakkeforløp inkludert et nasjonalt kvalitetsregister vil være et viktig skritt på veien.

Mottatt 11.9.2018, første revisjon innsendt 28.9.2018, godkjent 1.10.2018.

MAY ARNA RISBERG

m.a.risberg@nih.no

er professor og fysioterapeut ved Avdeling for forskning og utvikling (FOU), Ortopedisk klinikk, Oslo universitetssykehus.

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

INGER HOLM

er professor og fysioterapeut ved Avdeling for forskning og utvikling (FOU), Ortopedisk klinikk, Oslo universitetssykehus.

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

LARS ENGBRETTSEN

er professor og overlege ved Avdeling for forskning og utvikling (FOU), Ortopedisk klinikk, Oslo universitetssykehus.

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

LARS NORDSLETEN

er professor, overlege og leder av Avdeling for forskning og utvikling (FOU), Ortopedisk klinikk, Oslo universitetssykehus.

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

LITTERATUR

- 1 Holtedahl R. Atraumatiske kneplager. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.17.0594.
- 2 Holtedahl R, Brox JI, Aune AK et al. Changes in the rate of publicly financed knee arthroscopies: an analysis of data from the Norwegian patient registry from 2012 to 2016. BMJ Open 2018; 8: e021199.
- 3 Avklaring av ansvars- og oppgavedeling mellom kommunene og spesialisthelsetjenesten på rehabiliteringsområdet. IS-1947. Oslo: Helse- direktoratet, 2012. <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/189/Avklaring-av-ansvars-og-oppgavedeling-mellom-kommunene-og-spesialisthelsetjenesten-pa-rehabiliteringsområdet-IS-1947.pdf> (1.10.2018).
- 4 Grotle M, Hagen KB, Natvig B et al. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. J Rheumatol 2008; 35: 677–84.
- 5 Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011; 377: 2115–26.
- 6 McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014; 22: 363–88.
- 7 Østerås N, Jordan KP, Clausen B et al. Self-reported quality care for knee osteoarthritis: comparisons across Denmark, Norway, Portugal and the UK. RMD Open 2015; 1: e000136.
- 8 Nelson AE, Allen KD, Golightly YM et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. Semin Arthritis Rheum 2014; 43: 701–12.
- 9 Skou ST, Roos EM. Good Life with osteoArthritis in Denmark (GLA:D™): evidence-based education and supervised neuromuscular exercise delivered by certified physiotherapists nationwide. BMC Musculoskelet Disord 2017; 18: 72.



Skal du sende inn et manuskript til Tidsskriftet?

Ved omtale av pasienter eller ved bruk av bilder av pasienter må du bruke Tidsskriftets samtykkeskjema.

Skjemaet finner du på tidsskriftet.no under Forfatterveiledning.

 Tidsskriftet

HVILKE VURDERINGER VILLE DU SELV HA GJORT?

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



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

Praktisk og nyttig informasjon ved bruk av ELIQUIS¹

- ELIQUIS kan taes med eller uten mat, kan knuses og gis i sonde
- Før oppstart bør nyre- og leverfunksjonen bestemmes
- Ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Enkelte pasienter skal ha redusert dose basert på kriterier som nyrefunksjon, alder og vekt
- Kontraindisert ved tilstander som gir økt risiko for alvorlig blødning eller ved samtidig bruk av andre antikoagulantia
- Samtidig bruk med platehemmere øker blødningsrisikoen og må brukes med forsiktighet
- Vanlige bivirkninger er blødning, 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 %)¹.

Eliquis[®]
apixaban



Ikke nødvendig med injeksjoner ved vitamin B₁₂-mangel

I Norge har det vært tradisjon å behandle vitamin B₁₂-mangel med injeksjoner. Det er vanligvis ikke nødvendig.

Pernisøs anemi har vært en kjent sykdom i Norge siden slutten av 1800-tallet (1). Opprinnelig antok man at denne tilstanden skyldtes feilaktig diett, og i 1934 ble nobelpriisen i fysiologi eller medisin gitt til Whipple, Minot og Murphy for deres forskning på diettbehandling av anemi med fokus på inntak av lever, som lenge var den foretrukne behandlingen. Levereekstrakt til injeksjon ble også prøvd, men ga ofte kraftige bivirkninger.

Vitamin B₁₂ (kobalamin) ble først isolert i 1948, og dets kjemiske struktur ble kartlagt av Dorothy Hodgkin som i 1964 fikk nobelpriisen i kjemi for dette (2). Det var først etter at kobalamin var isolert, at injeksjon av hydroksykobalamin og cyanokobalamin ble standard behandling.

Radioaktivt merket kobalamin ble tilgjengelig i 1950 og gjorde det mulig å studere absorpsjon og utskilling av vitamin B₁₂ (3). Det ble snart klart at kobalamin kunne absorberes på to måter: I tillegg til den absorpsjonen som er avhengig av intrinsisk faktor, blir ca. 1 % passivt absorbert i ileum. I 1957 ble det vist at 0,5 mg kobalamin per os var tilstrekkelig til å behandle pasienter med pernisiøs anemi (4).

Peroral behandling ble omtalt i Tidsskriftet i 1976 (5). Det var da velkjent at Behepan-tabletter (1 mg cyanokobalamin) hadde vært

almennlig brukt i Sverige siden 1964 (6), og det ble derfor anbefalt at pasientene skulle gjøres oppmerksomme på denne muligheten. Til tross for dette har den norske terapitradisjonen med parenteral behandling holdt seg uforandret frem til 2018.

Nye retningslinjer for behandling

Fordelelene ved peroral behandling ble omtalt i Tidsskriftet igjen i 2016 (7), og dette startet en diskusjon som viste at det stort sett var enighet om at behandling med tabletter var å foretrekke fremfor injeksjoner (8). Legemiddelprodusenten Pfizer lanserte preparatet Behepan i Norge i mai 2017, og refusjon på blå resept ble innvilget fra 1. juni samme år.

«Peroral vitamin B₁₂-behandling bør vanligvis anbefales fremfor intramuskulær behandling»

I mai 2017 ble det solgt 18 100 definerte døgndoser (DDD), mens salget steg til 716 700 DDD i august 2018, drøyt et år etter godkjenning av refusjon. Men det er fortsatt parenteral behandling som dominerer. Behepan utgjør 22 % av salget av vitamin B₁₂-preparater (Tall fra IQVIA Solutions Norway AS, Christine Kjolholdt, Pfizer, personlig meddelelse).

Norsk selskap for hematologi oppnevnte i 2017 en arbeidsgruppe som fikk i oppdrag å lage anbefalinger for utredning og behandling av vitamin B₁₂-mangel hos voksne. Etter en høringsrunde ble disse retningslinjene

publisert på selskapets nettsider under overskriften «Handlingsprogrammer» i februar 2018 (9). Hovedkonklusjonen er: «Peroral vitamin B₁₂-behandling bør vanligvis anbefales fremfor intramuskulær behandling.»

Denne konklusjonen er nå også lagt inn i Norsk legemiddelhåndbok og i Norsk Elektronisk Legehåndbok. Vi håper disse retningslinjene vil bedre diagnostikk og behandling av vitamin B₁₂-mangel og at flere pasienter kan slippe unødvendige intramuskulære injeksjoner.

I retningslinjene anbefales det at det gis hydroksykobalamin 1 mg intramuskulært daglig i fem dager, så peroral behandling 2 mg x 1 i én måned ved alvorlig vitamin B₁₂-mangel med neurologiske eller andre kliniske symptomer der det haster å fylle opp vitamin B₁₂-depotene. Ved ukomplisert mangel anbefales vitamin B₁₂-tabletter 2 mg x 1 den første måneden. Vedlikeholdsbehandlingen er i begge tilfeller tabletter på 1 mg daglig.

Effekten av igangsatt peroral behandling med vitamin B₁₂ bør følges opp etter ca. to uker og tre måneder, deretter årlig med kontroll av hemoglobin, erytrocyttstørrelse, vitamin B₁₂ og eventuelt metylmalonat eller homocystein.

Pasienter som til nå har fått parenteral behandling kan settes direkte over på peroral vedlikeholdsbehandling. Hvis vedlikeholdsdosen ikke er tilstrekkelig, kan den økes til 2 mg daglig. I enkelte tilfeller, for eksempel ved alvorlig malabsorpsjon, kan det være nødvendig å gå over til parenteral behandling.

Mottatt 25.8.2018, første revisjon innsendt 13.9.2018, godkjent 25.9.2018.

JON HAFFNER

jon.haffner@gmail.com
er dr.med., spesialist i gastroenterologisk kirurgi, kandidat i helseadministrasjon og professor emeritus.
Forfatter har fylt ut ICJME-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HELLE BORGSTRØM HAGER

er spesialist i medisinsk biokjemi og avdelingsoverlege ved Sentrallaboratoriet, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg.
Forfatter har fylt ut ICJME-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PER OLE IVERSEN

er professor ved Avdeling for ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo, og overlege ved Kreftklinikken, Oslo universitetssykehus.
Forfatter har fylt ut ICJME-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EMIL NYQUIST

er seksjonsoverlege ved Hematologisk seksjon, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg, og nettrektor for Norsk selskap for hematologi.
Forfatter har fylt ut ICJME-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han mottar penger fra Norsk selskap for hematologi for arbeidet som nettrektor.

LITTERATUR

- 1 Laache S. Die Anämie. Christiania: Die Mallingsche Buchdrückereie, 1883.
- 2 Chanarin I. Historical review: a history of pernicious anaemia. Br J Haematol 2000; 111: 407-15.
- 3 Schilling RF. Intrinsic factor studies II. The effect of gastric juice on the urinary excretion of radioactive vitamin B12. J Lab Clin Med 1953; 42: 860-6.
- 4 Doscherholmen A, Hagen PS. A dual mechanism of vitamin B12 plasma absorption. J Clin Invest 1957; 36: 1551-7.
- 5 Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. Acta Med Scand 1968; 184: 247-58.
- 6 Myhre E, Hjort PF. Oral vitamin B12-behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 1976; 96: 1286-7.
- 7 Haffner J. Peroral behandling av vitamin B12-mangel. Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136: 108.
- 8 Finckenhagen M. Vitamin B12 tablett – et godt alternativ til injeksjoner. Statens legemiddelverk. <https://legemiddelverket.no/nyheter/vitamin-b12-tabletter-et-godt-alternativ-til-injeksjoner> (30.7.2018).
- 9 Nyquist E, Hager HB, Iversen PO et al. Utredning og behandling av vitamin B12-mangel hos voksne. http://legeforeningen.no/PageFiles/5783/Retningslinjer%20vitamin%20B12_Endelig%2012.03.18.docx (30.7.2018).



Tidsskriftet på Twitter

Følg oss på [@tidsskriftet](https://twitter.com/tidsskriftet)

Klikk deg inn på aktuelle saker og fordyp deg i interessante temaer

Ta del i diskusjonene, si din mening og del innholdet med andre

 Tidsskriftet

▼ Steglatro «MSD»

C Antidiabetikum.

ATC-nr.: A10B K04

T TABLETTER, filmdrasjerte 5 mg og 15 mg: Hver tablett inneh.: Ertugliflozin 5 mg, resp. 15 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Voksne >18 år med diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet, for å bedre glykemisk kontroll. Gis som monoterapi når metformin er ansett som uegnet pga. intoleranse eller kontraindikasjoner, eller som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for informasjon om kombinasjoner og effekt på glykemisk kontroll.

Dosering: Anbefalt startdose er 5 mg 1 gang daglig. Tolereres 5 mg 1 gang daglig, kan dosen økes til 15 mg 1 gang daglig ved behov for ytterligere glykemisk kontroll. Ved kombinasjon med insulin eller insulinsekretagog, kan reduksjon av insulin- eller insulinsekretagogdosen være nødvendig for å redusere hypoglykemirisikoen. Korreksjon av volumdepleksjon anbefales før behandlingsstart. **Glemt dose:** Skal tas så snart pasienten husker det. 2 doser bør ikke tas på samme dag.

Spesielle pasientgrupper: **Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering nødvendig ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, men anbefales ikke. **Nedsatt nyrefunksjon:** Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før oppstart og deretter regelmessig. Ikke anbefalt ved eGFR <60 ml/minutt/1,73 m² eller Cl_{CR} <60 ml/minutt. Skal seponeres ved vedvarende eGFR <45 ml/minutt/1,73 m² eller Cl_{CR} vedvarende <45 ml/minutt. Bør ikke brukes ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon, terminal nyresykdom (ESRD) eller til dialysepasienter, pga. manglende forventet effekt. **Barn:** Sikkerhet og effekt ikke fastslått, ingen data. **Eldre:** Ingen dosejustering nødvendig pga. alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdepleksjon bør vurderes. Begrenset erfaring hos eldre ≥75 år. **Administrering:** Bør tas 1 gang daglig om morgenen. Tas med eller uten mat. Ved svelgevansker kan tablettene deles eller knuses.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1. **Hypotensjon/volumdepleksjon:** Basert på virkningsmekanismen gir ertugliflozin osmotisk diurese, som kan føre til redusert intravaskulært volum. Symptomatisk hypotensjon kan derfor opptre etter behandlingsstart, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon, hos eldre (≥65 år), ved diuretikabehandling, eller hos pasienter som behandles med anti-hypertensiver og tidligere har hatt hypotensjon. Før behandlingsstart bør volumstatus vurderes og korrigeres ved behov. Pasienten bør kontrolleres for tegn og symptomer etter behandlingsstart. Ved tilstander som kan føre til væsketap (f.eks. gastrointestinal sykdom) anbefales nøye overvåkning av volumstatus (f.eks. klinisk undersøkelse, blodtrykkmålinger, laboratorietester inkl. hematokrit) og elektrolytter. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes inntil væsketapet er korrigert. **Diabetisk ketoacidose (DKA):** Sjeldne, inkl. livstruende og dødelige, tilfeller av DKA er rapportert ved behandling med SGLT2-hemmere. I noen tilfeller er tilstanden atypisk, med bare moderat økte blodglukoseverdier (<14 mmol/liter). Ukjent om høyere ertugliflozindoser gir økt risiko for DKA. DKA må mistenkes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigues eller søvnighet. Pasienten skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved slike symptomer, uavhengig av blodglukosenivå. Behandlingen skal avbrytes umiddelbart ved mistenkt eller diagnostisert DKA. Behandlingen bør avbrytes ved større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Behandlingen kan gjenopp-tas når tilstanden er stabilisert. Før behandlingsstart bør pasientens anamnese vurderes for faktorer som kan predisponere for DKA, slik som lave reserver av funksjonelle betaceller (f.eks. ved type 2-diabetes og lavt C-peptid, ved latent autoimmun diabetes hos voksne eller ved pankreatitt), tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov som følge av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse. Reoppstart av behandling hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er identifisert og løst. **Amputasjoner av underekstremiteter:** Økt insidens av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Ukjent om dette er en klasseeffekt. Det er viktig å veilede pasientene om rutinemessig forebyggende fotpleie. **Nedsatt nyrefunksjon:** Effekten er avhengig av nyrefunksjonen, og er derfor redusert ved moderat nedsatt nyrefunksjon og trolig fraværende ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før oppstart og deretter regelmessig, se Dosering. **Hypoglykemi ved samtidig bruk av insulin og insulinsekretagoger:** Se Interaksjoner. **Genitale soppinfeksjoner:** I kliniske studier

med SGLT2-hemmere var det høyere sannsynlighet for at pasienter med genitale soppinfeksjoner i anamnesen og uomskårede menn utviklet genitale soppinfeksjoner. Pasienten bør overvåkes og behandles hensiktsmessig. **Urinveisinfeksjoner:** Glukoseutskillelse i urinen kan være forbundet med økt risiko for urinveisinfeksjoner. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved behandling av pyelonefritt eller urosepsis. **Hjertesvikt:** Begrenset erfaring med hjertesvikt NYHA klasse I-II. Ingen erfaring med NYHA klasse III-IV. **Laktose:** Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Øvrig:** Pga. virkningsmekanismen vil glukosetseting av urinen være positiv. Alternative metoder bør brukes for å overvåke glykemisk kontroll.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Kan øke diuretisk effekt av diuretika. For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Kan øke diuretisk effekt av diuretika og gi økt risiko for dehydrering og hypotensjon. Kan øke risikoen for hypoglykemi ved samtidig bruk av insulin og/eller insulinsekretagog. Lavere dose insulin/insulinsekretagog kan være nødvendig. Ertugliflozin metaboliseres primært via UGT1A9 og UGT2B7. Klinisk relevante effekter forventes ikke med andre induktorer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til ertugliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av sitagliptin, metformin, glimepirid eller simvastatin, og at ertugliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til sitagliptin, metformin og glimepirid.

Graviditet, amming og fertilitet: **Graviditet:** Begrenset mengde data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist påvirkning på renal utvikling og modning. Bør ikke brukes under graviditet. **Amming:** Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. **Fertilitet:** Effekt på human fertilitet er ukjent. Ikke sett effekt på fertilitet i dyrestudier.

Bivirkninger: **Svært vanlige (≥1/10):** Infeksiøse: Vulvovaginal soppinfeksjon og andre genitale soppinfeksjoner hos kvinner. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Hjerte/kar: Volumdepleksjon. Infeksiøse: Candidabalanitt og andre genitale soppinfeksjoner hos menn. Kjønnorganer/bryst: Vulvovaginal pruritus. Nyre/urinveier: Økt urinering. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Undersøkelser: Endrede serumlipider, økt hemoglobin, økt karbamid. **Øvrige:** Tørste. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Nyre/urinveier: Dysuri, økt blodkreatinin/reduert GFR. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose (DKA).

Overdosering/Forgiftning: **Symptomer:** Enkeldoser opptil 300 mg, gitt oralt, og gjentatte doser opptil 100 mg daglig gitt oralt i 2 uker viste ingen toksisitet hos friske. **Behandling:** Vanlige støttetiltak iht. klinisk status. Fjerning av ertugliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt.

Egenskaper: **Virkningsmekanisme:** Potent, selektiv og reversibel SGLT2-hemmer. Øker glukoseutskillelsen i urin ved å redusere renal reabsorpsjon av filtrert glukose og senke renal glukoseterskel. **Absorpsjon:** Fastende T_{max} er 1 time. Samtidig inntak av et fett- og kaloriert måltid reduserer C_{max} og forlenger T_{max} med hhv. 29% og 1 time, men endrer ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Ingen klinisk relevant endring i effekt forventes av samtidig matinntak. Absolutt oral biotilgjengelighet etter 15 mg-dose er ca. 100%. **Proteinbinding:** Ca. 94%. **Fordeling:** Gjennomsnittlig Vd_{ss} ca. 86 liter etter i.v. dose. **Halveringstid:** Gjennomsnittlig t_{1/2} er ca. 17 timer. Gjennomsnittlig systemisk plasmaclearance etter i.v. dose på 100 µg er 11 liter/time. **Metabolisme:** Viktigste metabolske reaksjonsvei er UGT1A9- og UGT2B7-mediert O-glukuronidering. CYP-mediert (oksidativ) metabolisme er minimal (12%). **Utskillelse:** Hos friske utskilles ca. 41% i feces, hvorav 34% uomodannet. Ca. 50% utskilles i urin, hvorav kun 1,5% uomodannet.

Pakninger og priser: **5 mg:** 28 stk. (blister) kr. 473,40. 98 stk. (blister) kr. 1561,10. **15 mg:** 28 stk. (blister) kr. 473,40. 98 stk. (blister) kr. 1566,30.

Sist endret: 10.07.2018

Refusjon: Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale.

Refusjonskode: ICPC: T90 Diabetes type 2 (232). ICD: E11 Diabetes mellitus type 2 (232).

Vilkår: type 2 (Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.



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

NYHET

En ny SGLT2-hemmer
ved type 2-diabetes¹



Steglatro[®] ▼

(ertugliflozin)

**NÅR DET ER BEHOV FOR YTTERLIGERE
BLODSUKKERKONTROLL¹**

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

Indikasjoner: Voksne >18 år med diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet, for å bedre glykemisk kontroll. Gis som monoterapi når metformin er ansett som uegnet pga. intoleranse eller kontraindikasjoner, eller som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet overfor virkestoffet eller ett eller flere av hjelpestoffene.

Forsiktighet og bivirkninger: Vurder nyrefunksjonen før oppstart. Oppstart er ikke anbefalt ved eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Behandlingen bør avsluttes når eGFR er vedvarende < 45 ml/min/1,73 m². Skal ikke brukes ved type 1-diabetes, diabetisk ketoacidose, under graviditet og amming. Vanligst bivirkning er genital soppinfeksjon hos kvinner. Kan gi hypotensjon, ketoacidose. Vurder lavere dose ved samtidig bruk av sulfonylurea eller insulin for å redusere risiko for hypoglykemi. Økt insidens av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer.

Før forskrivning av Steglatro[®], se preparatomtalen



MSD

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10.
Copyright © 2018 MSD (Norge) AS. All rights reserved. DIAB-1267750-0000 08/18

Referanse

1. STEGLATRO SPC april 2018, seksjon 4.1 og 5.1

Racketsport – for et lengre og bedre liv

Hadde tennis, squash eller badminton vært et medikament, burde leger forskrevet det til sine pasienter.

Regelmessig fysisk aktivitet har positive effekter for folks helse (1). Studier peker i retning av at racketsport kan være assosiert med større mortalitetsreducerende effekter enn andre idretter (2, 3). Siden jeg er aktiv innen tennissporten, både som spiller og med lederverv, har jeg (uhildet) spurt meg selv om ikke racketsporter som tennis, squash og badminton kanskje er enda litt sunnere enn andre idretter?

I en britisk kohortstudie som omfattet over 80 000 voksne, ble deltagerne spurt om fysisk aktivitet de siste fire ukene (2). Etter oppfølging på i snitt 9,2 år var racketsport, svømming, aerobics og sykling assosiert med redusert totaldødelighet. Effekten var størst for racketsport (hasardrisiko 0,53; 95 % KI 0,40–0,69) og mindre for svømming (0,72; 0,65–0,80) og sykling (0,85; 0,76–0,95) etter å ha kontrollert for sosioøkonomiske faktorer. Overraskende nok ble det ikke funnet positive effekter på dødelighet for løping, siden andre studier har vist redusert dødelighet for joggere. Forfatterne mener dette funnet kan forklares med metodedesign og få hendelser (2).

En prospektiv studie som fulgte over 8 500 personer i 25 år, viste signifikant lengre forventet levealder for tennisspillere (9,7 år) og badmintonspillere (6,2 år) sammenlignet med den inaktive kontrollgruppen (3). Fotball, sykling, svømming, jogging og trening på helsestudio var også assosiert med redusert mortalitet, men effekten var lavere enn

for racketsportene. Det er også vist at tennistrening gir økt bentetthet, bedre aerob kapasitet, lavere fettprosent, redusert risiko for kardiovaskulær sykdom og bedre lipidprofil (4). Squash ble kåret til den idretten som ga den mest effektive og allsidige treningen av Forbes magazines ekspertgruppe (5).

Hva er spesielt med racketsporter?

En treningsøkt med racket inneholder mange ulike elementer som til sammen gir en allsidig form for trim, med både fysiske og mentale utfordringer.

«En treningsøkt med racket inneholder mange ulike elementer som til sammen gir en allsidig form for trim»

For det første består tennis av mange korte spurter eller intervaller. Puls klokken viser et sagtakkmønster med hyppige pulsøkninger hver gang ballen er i spill. Kan hende er de mange og korte intervallene forklaringen på den gunstige effekten på det kardiovaskulære systemet? For eksempel er intervalltrening vist å kompensere for aldersrelatert reduksjon av hjertefunksjon (6).

For det andre har racketidrettene i likhet med andre ballspill et variert bevegelsesmønster, i motsetning til en del idretter der man repeterer de samme bevegelsene hele tiden, som sykling og løping. Hyppige rettingsforandringer gir effektiv trening av balanse, koordineringsevne, styrke, hurtighet og fleksibilitet. Både armer, bein og kjernemuskulatur blir stimulert. I sum betyr det at mange muskler aktiviseres og at treningen blir mer allsidig. Belastningen på skjelettet reduserer risiko for osteoporose.

Bedre balanse gir mindre risiko for fallskader.

For det tredje avtar reaksjonshastigheten med økende alder. Imidlertid viser det seg at tennisspillere (7) og bordtennisspillere (8) opprettholder responstiden på en signifikant bedre måte enn jevnaldrende som ikke driver racketsport. Dette kan være av betydning for eldre for å unngå skader og trafikk-uhell.

En sport for livet

Mange av dem som har funnet gleden ved tennis eller badminton fortsetter å spille til langt inn i alderdommen. Sosiale aktiviteter hos eldre har vist seg å ha en positiv effekt på helsen (9). Kanskje er det kombinasjonen av det sosiale og fysiske som gir den gode helsegevinsten?

Om racketsport faktisk er bedre enn andre sportarter, er det vanskelig å gi et sikkert vitenskapelig svar på. Epidemiologiske studier inneholder feilkilder, og det vil aldri være mulig å justere for alle sosioøkonomiske faktorer. For eksempel er det interessant at både racketsport og svømming kom godt ut i ovennevnte studie – to svært forskjellige idretter – mens løping ikke gjorde det (2).

Likevel kan man spørre seg om norske myndigheter burde styre midlene mer i retning av å øke støtte og stimuli til de aktivitetene som har forskningsmessig best dokumenterte effekter?

Mottatt 24.9.2018, første revisjon innsendt 2.10.2018, godkjent 4.10.2018.

JON STÅLE RITLAND

jon.ritland@gmail.com
er ph.d., spesialist i øyesykdommer og avtalespesialist i Helse Midt-Norge. Han er tennisspiller og styremedlem i Norges Tennisforbund.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006; 174: 801–9.
- Oja P, Kelly P, Pedisic Z et al. Associations of specific types of sports and exercise with all-cause and cardiovascular-disease mortality: a cohort study of 80 306 British adults. *Br J Sports Med* 2017; 51: 812–7.
- Schnohr P, O'Keefe JH, Holtermann A et al. Various leisure-time physical activities associated with widely divergent life expectancies: The Copenhagen City Heart Study. *Mayo Clin Proc* 2018; S0025-6196(18)30538-X.
- Pluim BM, Staal JB, Marks BL et al. Health benefits of tennis. *Br J Sports Med* 2007; 41: 760–8.
- Santelmann N. Ten healthiest sports. *Forbes Magazine* 1.10.2003.
- Molmen HE, Wisloff U, Aamot IL et al. Aerobic interval training compensates age related decline in cardiac function. *Scand Cardiovasc J* 2012; 46: 163–71.
- Rotella RJ, Bunker LK. Field dependence and reaction time in senior tennis players (65 and over). *Percept Mot Skills* 1978; 46: 585–6.
- Bhabhor MK, Vidja K, Bhandari P et al. A comparative study of visual reaction time in table tennis players and healthy controls. *Indian J Physiol Pharmacol* 2013; 57: 439–42.
- Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med* 2010; 7: e1000316.



Abonner på Tidsskriftets nyhetsbrev

HOLD DEG OPPDATERT

Få ukentlige nyhetsbrev med det nyeste innholdet fra tidsskriftet.no direkte i din innboks.

Klikk deg inn på aktuelle saker og fordyp deg i det du synes er interessant

Få oversikt over de sist utlyste stillingene på [legejobber.no](https://www.legejobber.no)

▼ 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: Titandioksid (E 171), rødt og gult jernoksid (E 172). 30 mg: Titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172), 60 mg: Titandioksid (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 ≥ 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 (venos tromboemboli, VTE), og forebygging av tilbakevendende VTE bør tilpasses individuelt etter nøye vurdering av fordelene med behandlingen mot risiko 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 kroppsvækt ≤ 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 utlirekkelig 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 kroppsvækt 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 ≥ 2 bør Lixiana seponeres. De fleste pasienter (85%) bør kunne nå en INR ≥ 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 ≥ 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 amidodaron, kinidin eller verapamil. Bruk sammen med andre P-gp-hemmere, inkl. hiv-proteasehemmere, er ikke undersøkt. **Elektrokonvertering:** Når elektrokonvertering er veiledet av transesofageal 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 prosedyre dagen. 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 kroppsvækt ≤ 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 vulstler 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 esofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større 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 nødvendigvis 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 blødning. Behandling må avbrytes ved alvorlige blødninger. Laboratorietester av hemoglobin/hematokrit i tillegg til klinisk overvåking 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 påliteleg 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 før antikoagulasjonseffekten inntreffer. 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 trombolyse 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, fenytin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt (prikkkperikum)) 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, blodplateaggregasjons-hemmere, 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 medisinsk tilsyn. Kan gis samtidig med lavdose ASA (≤ 100 mg/døgn). Hemmere av blodplateaggregasjon: Samtidig bruk av tienopyridiner gir økt risiko for blødning. Svært begrenset erfaring med samtidig bruk med dobbel blodplateaggregasjons-hemmerterapi 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:** Begrenset data. Reproduksjonstoksicitet er vist hos dyr. Skal ikke brukes under graviditet. Kvinner i fertil 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/lymfef: Anemi. Gastrointestinale: Magesmerter, nedre GI-blødning, øvre GI-blødning, oral/faryngeal blødning, kvalme. Hud: Kutan bløtvevsblødning, utslett, pruritus. Kjønnsgener/byrst: Vaginalblødning (frekvens vanlige hos kvinner < 50 år). Lever/galle: Økt bilirubin i blodet, økt γ -GT. Luftrør: 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/lymfef: Trombocytopeni. Hjerte/kar: Annen blødning. Hud: Urticaria. Immunsystemet: Overfølsomhet. Lever/galle: Økt ALP i blodet, økte transaminaser, økt ASAT. Luftrør: 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, prosedyrerelatert blødning. **Overdosering/Forgiftning: Symptomer:** Overdose kan gi blødninger. **Behandling:** Ved blødningskomplikasjoner må behandling utsettes eller seponeres. Behandling tilpasses etter alvorlighetsgrad og lokalisering av blødning. Egnede symptomatiske behandling kan benyttes, slik som mekanisk kompresjon, kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter eller blodplater. 4-faktorprotrombin-kompleksskade (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 koagulasjonstiden 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 (± 3) liter/time. **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. 284,60. **30 mg:** 30 stk. (blister) kr. 781,20. 100 stk. (blister) kr. 2519,30. **60 mg:** 30 stk. (blister) kr. 781,20. 100 stk. (blister) kr. 2519,30. **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: ICDPC:** 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.

ÉN GANG DAGLIG - LIXIANA® ▼ (edoxaban)

Behandling med LIXIANA®
kan startes og fortsettes
hos pasienter som trenger
elektrokonvertering*

LIXIANA® én gang daglig
til dine voksne pasienter:¹

- ✓ Med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf) med én eller flere risikofaktorer for å forebygge slag og systemisk embolisme^{1,a}
- ✓ For behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE)^{1,b}
- ✓ For forebygging av tilbakevendende DVT og LE¹

* Se preparatomtalen, avsnitt *Spesielle pasientgrupper/Elektrokonvertering*.
Før forskrivning av LIXIANA®, se preparatomtalen.



Product under license of Daiichi Sankyo Europe GmbH



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



Referanse: 1. Lixiana SPC august 2018, avsnitt 4.1, 4.2.

a Risikofaktorer slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA).

b Etter innledende bruk av parenteral antikoagulant i minst 5 dager.

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.

Vil radiologer bli erstattet av kunstig intelligens?

Kunstig intelligens kan brukes til bildeanalyse. Kan radiologene erstattes av lærevillige datasystemer uten lunsjpause?

Hvert år deltar dataprogrammer i konkurransen «ImageNet Challenge», hvor dagligdagse objekter skal identifiseres i fargebilder og klassifiseres riktig blant 1 000 kategorier (1). I 2015 var de beste systemene omtrent like dyktige som mennesker. Etter dette er vi forbigått. Maskinene er blant annet bedre enn oss til å identifisere 100 forskjellige hunderaser.

Maskinlæring

En datamaskin utfører instruksjoner som er spesifisert i programmer. Enkle programmer opererer etter fastlagte regler, og oppgavene løses likt hver gang. Mer avanserte programmer kan ha evne til læring; de justerer seg slik at oppgaver utføres bedre og bedre. Maskinlæring er et sentralt konsept innenfor begrepet kunstig intelligens (artificial intelligence, AI). Programmer for bildeanalyse med maskinlæring har ofte en oppbygging som kalles nevrale nettverk, en parallell til nevronnettverk i hjernen. De virtuelle nevronene mottar inngående signaler gjennom multiple kanaler, prosesserer signalene og avgir respons. De er organisert i flere lag, hvor informasjonen håndteres suksessivt. Maskinlæring i nevrale nettverk med mange lag kalles også «deep learning».

Maskinlæring i radiologisk diagnostikk

Nevrale nettverk kan oppdage forandringer i radiologiske bilder og foreslå diagnoser (2-6). De kan klassifisere generalisert organaffeksjon og gi anslag om prognose (7-9). De diagnostiske oppgavene i publiserte studier er ofte svært avgrensede og ganske fjerne fra den kliniske hverdagen, men tendensen er klar: Nettverkene presterer stadig bedre og kan brukes til mer komplekse oppgaver. Samtidig er det blitt klart at teknologien har begrensninger. For å synliggjøre dette vil vi omtale virkemåten for slike nettverk.

Konvolusjonelle nevrale nettverk

Konvolusjonelle nevrale nettverk er mye brukt for maskinbasert klassifikasjon av objekter i bilder. De første lagene i nettverket henter ut ulike aspekter av bildeinformasjon, og de etterfølgende lagene prosesserer informasjonen.

Et bilde som skal analyseres, håndteres som et stort rutenett (en matrise) av signalverdier angitt som tall. I de første lagene i nettverket gjøres mange konvolusjoner på denne bildematriksen. En konvolusjon betyr i denne sammenheng at et «filter» (en liten tallmatrise) forflyttes suksessivt gjennom bildematriksen mens det gjøres utregninger som uttrykker et samsvarsforhold mellom filteret og det aktuelle området i bildematriksen. Tallmatriksen i filteret svarer til en bestemt geometrisk form eller struktur. Konvolusjonen resulterer i en ny tallmatrise som avspeiler forekomsten av denne geometrien i bildet. Det gjøres konvolusjoner med mange forskjellige filtre.

«Kunstig intelligens er til dels en 'hype', men samtidig en kraftfull teknologi som vil endre vår hverdag vesentlig»

De nye tallmatriksene brukes i nye konvolusjoner, som igjen gir nye tallmatriser som avspeiler mer komplekse bildestrukturer. Slik bygges det opp et hierarki av karakteristika for det aktuelle bildet. Informasjonen prosesseres videre i «konvensjonelle» nevrale nettverksstrukturer, og det avgis et resultat med diagnoseforslag. Department of Computer Science ved Ryerson University, Canada, illustrerer et konvolusjonelt nettverk for identifikasjon av tallsiffer (10).

For å lære seg diagnostikk må nettverket trenes med et stort antall bilder hvor fasiten er gitt. Nettverket starter treningen med tilfeldig valgte filtre og med noen utgangsverdier for vektingen av signaloverføring mellom nevronstrukturene. Hvis diagnosen er feil, blir filtrene og vektingene justert. Så prøves det igjen og igjen. Når vektinger og filtre er optimalisert mot treningsbildene, testes nettverket mot nye bilder for å verifisere at klassifiseringen er robust.

Det er utfordrende å fremskaffe tilstrekkelig antall treningsbilder til nevrale nettverk for radiologisk diagnostikk. Alle diagnostiske alternativer som nettverket skal mestre, må være representert med mange

eksempler i treningsbildene. Man har forsøkt å automatisere klassifikasjonen av bilder ved å kombinere dem med radiologiske svarrapporter, men det er fortsatt nødvendig at fagpersoner kvalitetssikrer klassifikasjonen (11). Bildebruken utfordrer også personvernet. I henhold til EUs personvernforordning skal personopplysninger behandles transparent, en person skal kunne vite hvordan opplysningene brukes. Det er ikke opplagt hvordan dette innfris i et nevralt nettverk. Det gis også begrensninger for bruk av personopplysninger til andre formål enn det de opprinnelig ble registrert for.

Den svarte boksen

En radiolog som vurderer en levertumor på CT-bilder, vil vurdere tumorstørrelse, form, avgrensning, vekstmønster, kontrastoppladningsmønster og så videre. Dette er kjente og kommuniserbare tumoregenskaper som kan vurderes ut fra faglig kunnskap. Nevrale nettverk i radiologi analyserer ikke forhåndsdefinerte egenskaper, de finner selv frem til et hierarki av bildeegenskaper som er relevante for klassifikasjon. Disse «egenskapene» er logiske og matematiske strukturer som håndteres i mange millioner regneoperasjoner. Derfor får vi ikke full oversikt over hvordan diagnostikken gjøres. Nettverket fungerer som en svart boks som mottar bildeinformasjon og leverer en diagnose, og vi vet ikke hvordan.

La oss si at et nevralt nettverk har brukt noen hundre cerebrale MR-undersøkelser for å lære seg å diagnostisere Alzheimers sykdom. Treffsikkerheten er god, og nettverket tas i bruk i diagnostikk. Så anskaffes en ny og annerledes MR-maskin. Da er det behov for ny testing av nettverket. Man kjenner ikke detaljene i hvordan nettverket vurderer bildene og kan derfor ikke forutsi hvordan det vil prestere med bilder som kan ha en litt annen tekstur eller være forskjellige på andre måter. Når nevrale nettverk slik vi nå kjenner dem, brukes i radiologisk diagnostikk, vil det være behov for ny testing og validering hver gang bildeproduksjonen endres. Dette gjelder selv om endringene er beskjedne, som for eksempel justering av ekkotiden i et T2-vektet MR-opptak.

Et annet aspekt gjelder kunnskapsutveksling. En erfaren radiolog kan forklare yngre kolleger hvilke premisser som legges til grunn for en diagnose. Et nevralt nettverk som fungerer som en svart boks, kan ikke forklare sin diagnostiske prosess. Et slikt nettverk bidrar derfor lite til å videreutvikle



Illustrasjon: Helene Brox

radiologenes diagnostiske resonnementer. Tilsvarende er det begrenset mulighet for radiologene til å gjøre nettverket bedre, bortsett fra å føre det med ytterligere treningsbilder.

Den svarte boksen gir også medisinsk-juridiske utfordringer. Hvis en radiolog stiller feil diagnose, vil det som regel kunne avklares hvordan feilen oppsto. Feilen gir stor læringseffekt, som kan kommuniseres til kolleger. Hvis et nevralt nettverk stiller feil diagnose, vet man i utgangspunktet svært lite om mekanismen eller faren for gjentagelse. Det kan være uklart hvem som har ansvaret for feilen. Var programmeringen feil, var læringsprosessen mangelfull, eller er det andre årsaker? Skal selgeren eller sykehuset saksøkes?

Å forklare sin analyse

Som det fremgår, har vi behov for kunnskap om hvordan den svarte boksen gjør sine

klassifikasjoner og diagnostiske vurderinger. Dette er blitt et viktig forskningsfelt. Man kan lage «varmekart» (heatmaps) som viser hvilke deler av et bilde som har vært mest vesentlig for klassifikasjonen. Det har vært forsket på teknikker for å få nettverket til å forklare sin analyse ut fra bildeegenskaper som mennesker kan relatere til. En fugleklassifikasjon kan forklares med «dette er en hakkespett, fordi den har hvitt bryst, sorte vinger og en rød flekk på hodet». For leverlesjoner har man forsøkt å etablere forbindelser mellom enkle, kvantiterbare bildeegenskaper og radiologenes lesjonsbeskrivelse (12). En annen tilnærming er å ta utgangspunkt i et ferdig trent nettverk som gjør klassifikasjoner av bildefunn, og la et annet nettverk forsøke å generere bildedata som passer til disse klassifikasjonene. De kunstige bildene kan indikere hvilke karakteristika som ligger til grunn for klassifikasjonen. Men foreløpig finnes det ikke løsnin-

ger som gir oss reell oversikt over nettverkens analyse. Dette er en viktig begrensning for bruk av kunstig intelligens i selvstendig radiologisk diagnostikk.

Andre bruksområder

Kunstig intelligens vil kunne støtte mange arbeidsprosesser på radiologiske avdelinger. I flere av disse kan den brukes uten at svart boks-situasjonen blir problematisk. Dette er også viktig for leverandører av bildebehandlingssystemer, som ønsker minimal risiko for uønskede konsekvenser.

Kunstig intelligens kan lage effektive presentasjoner av store mengder radiologiske bildedata og kan ved forløpskontroller gjenfinne og presentere patologiske forandringer i pasientenes tidligere undersøkelser. Dette skjer gjennom automatiserte størrelsesmålinger og kvantitering av endringer.

I et radiologisk bildeoptak blir anatomi registrert som modalitetsspesifikke signal-

verdier, som deretter blir rekonstruert tilbake til anatomiske bilder. Det forskes på mange former for kunstig intelligensstøtte for å forbedre rekonstruksjonsteknikkene. En drastisk variant er å la den erstatte rekonstruksjonsteknikkene fullstendig; man trener et nevralt nettverk til å produsere bilder direkte ut fra opptakssignalene (13).

Nye arbeidsmåter

Kunstig intelligens vil overta en del bildehåndteringsoppgaver og bistå i mange delfunksjoner i den radiologiske arbeidsprosessen. Slike løsninger kan avlaste både radiologer og radiografer. Leverandører av informasjonssystemer for radiologi har begynt å ta inn disse løsningene i sine systemer. Etablering av kunstig intelligens i radiologisk rutinediagnostikk går lang-

sommere. Det finnes løsninger for avgrensede diagnostiske oppgaver, for eksempel bestemmelse av skjelettmotning. Og det gjøres spennende radiologisk forskning på området, også i Norge. Men samlet sett er det mye som tyder på at kunstig intelligens i overskuelig fremtid hovedsakelig vil fungere som et kvalitetsforbedrende supplement til radiologenes diagnostikk, ikke som en erstatning. Radiologenes arbeid omfatter dessuten langt mer enn bildediagnostikk: intervensjon, kommunikasjon, dokumentasjon, undervisning, forskning, organisering og så videre.

Håndtering av radiologiske signaldata og bilder i nevrale nettverk gir nye oppgaver for fysikere og IT-personell. Vi forventer nye former for tverrfaglig samarbeid, med tettere kobling mellom teknologutvikling og klinisk diagnostikk.

Nøktern begeistring

Vi lever i en tid med endringsentusiasme, med varsler om undergang dersom man ikke kaster seg rundt og tar i bruk nye digitale muligheter. Vi må balansere entusiasmen med nøktern realisme og ta teknologien i bruk på best mulig måte for våre pasienter. Kunstig intelligens er til dels en «hype», men samtidig en kraftfull teknologi som vil endre vår hverdag vesentlig. Medisinsk bruk må baseres på vitenskapelig dokumentasjon. Implementering av radiologisk kunstig intelligens krever innsats fra mange yrkesgrupper, ikke minst radiologer. I Norge er det radiologmangel. Ut fra hva vi vet nå, vil dette vedvare i lang tid.

Mottatt 20.7.2018, første revisjon innsendt 10.9.2018, godkjent 3.10.2018.

ANDREAS ABILDGAARD

aabildga@ous-hf.no

er seksjonsleder i Seksjon for abdominalradiologi, Avdeling for radiologi, Rikshospitalet, Klinikk for radiologi og nukleærmedisin, Oslo universitetssykehus.

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

EINAR HOPP

er avdelingsleder i Avdeling for radiologi, Rikshospitalet, Klinikk for radiologi og nukleærmedisin, Oslo universitetssykehus.

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

TOMAS SAKINIS

er radiolog ved Avdeling for radiologi, Rikshospitalet, Klinikk for radiologi og nukleærmedisin, Oslo universitetssykehus.

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

HÅVARD ROTERUD

er radiograf og helsefaglig rådgiver i stab, Klinikk for radiologi og nukleærmedisin, Oslo universitetssykehus, og tilknyttet Seksjon for teknologisk drift.

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

ATLE BJØRNERUD

er professor i biofysikk og medisinsk fysikk ved Avdeling for diagnostisk fysikk, Klinikk for radiologi og nukleærmedisin, Oslo universitetssykehus.

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

MONA BEYER

er seksjonsleder i Seksjon for nevroradiologi, Avdeling for radiologi, Rikshospitalet, Klinikk for radiologi og nukleærmedisin, Oslo universitetssykehus.

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

HANS-JØRGEN SMITH

er professor emeritus i radiologi ved Universitetet i Oslo, og tidligere leder av Klinikk for radiologi og nukleærmedisin, Oslo universitetssykehus.

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

LITTERATUR

- Russakovsky O, Deng J, Su H et al. ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge. *Int J Comput Vis* 2015; 115: 211–52.
- Yang Y, Feng X, Chi W et al. Deep learning aided decision support for pulmonary nodules diagnosis: a review. *J Thorac Dis* 2018; 10 (suppl 7): S867–75.
- Yasaka K, Akai H, Abe O et al. Deep learning with convolutional neural network for differentiation of liver masses at dynamic contrast-enhanced CT: A preliminary study. *Radiology* 2018; 286: 887–96.
- Zaharchuk G, Gong E, Wintermark M et al. Deep learning in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018. doi: 10.3174/ajnr.A5543.
- Olczak J, Fahlberg N, Maki A et al. Artificial intelligence for analyzing orthopedic trauma radiographs. *Acta Orthop* 2017; 88: 581–6.
- Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E et al. Deep learning: A primer for radiologists. *Radiographics* 2017; 37: 2113–31.
- Anthimopoulos M, Christodoulidis S, Ebner L et al. Lung pattern classification for interstitial lung diseases using a deep convolutional neural network. *IEEE Trans Med Imaging* 2016; 35: 1207–16.
- Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A et al. Deep learning for staging liver fibrosis on CT: a pilot study. *Eur Radiol* 2018; .
- Nielsen A, Hansen MB, Tietze A et al. Prediction of tissue outcome and assessment of treatment effect in acute ischemic stroke using deep learning. *Stroke* 2018; 49: 1394–401.
- 2D visualization of a convolutional neural network. Department of Computer Science, Ryerson University. <http://scs.ryerson.ca/~aharley/vis/conv/flat.html> (10.9.2018).
- Shin H-C, Lu L, Kim L et al. Interleaved text/image deep mining on a large-scale radiology database for automated image interpretation. *JMLR* 2016; 17: 1–31.
- Banerjee I, Beaulieu CF, Rubin DL. Computerized prediction of radiological observations based on quantitative feature analysis: initial experience in liver lesions. *J Digit Imaging* 2017; 30: 506–18.
- Zhu B, Liu JZ, Cauley SF et al. Image reconstruction by domain-transform manifold learning. *Nature* 2018; 555: 487–92.

NYTT OM LEGEMIDLER

Retinoider: Risiko for fosterskade ved bruk under graviditet og risiko for psykiske reaksjoner

Legemidler med retinoider (acitretin, adapalen, alitretinoin, tazaroten, beksaroten, isotretinoin og tretinoin) brukes for å behandle ulike former for akne, alvorlig kronisk håndeksem, alvorlige former for psoriasis og keratiniserende sykdommer. Enkelte retinoider brukes også i kreftbehandling.

Etter en grundig gjennomgang har europeiske legemiddelmyndigheter oppdatert anbefalinger om risiko for bivirkninger ved bruk av retinoider (1). Anbefalingene gjelder bruk under graviditet og risiko for psykiske symptomer som depresjon, angst og humørforandringer.

Råd til leger

- Orale retinoider er svært teratogene og må ikke brukes under graviditet.
- De orale retinoidene acitretin, alitretinoin og isotretinoin skal brukes i tråd med et graviditetsforebyggende program («Pregnancy Prevention Programme» - PPP) for alle fertile kvinner.
- Informer kvinner om risikoen ved bruk av de orale retinoidholdige legemidlene acitretin, alitretinoin og isotretinoin før forskrivning.
- Også retinoider for lokal bruk er kontraindisert hos gravide kvinner og hos kvinner som planlegger å bli gravide (føre-var prinsipp).

Revidert opplæringsmaterieil for hvert produkt kan lastes ned fra Felleskatalogen.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av depresjon, forverring av depresjon, angst og humørforandringer hos pasienter som tar orale retinoider. Fortell pasienter som tar orale retinoider at de kan oppleve endringer i humør og/eller adferd. Både pasienter og pårørende bør være oppmerksomme på dette og oppsøke lege dersom dette skjer.

Følg opp alle pasienter som behandles med orale retinoider for tegn og symptomer på depresjon og henvis til hensiktsmessig behandling hvis nødvendig. Spesiell forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har hatt depresjon.

Jodtabletter i reseptfritt salg på apotek

Jodtabletter er et kreftforebyggende tiltak ved atomulykker med utslipp av radioaktivt jod. Radioaktivt jod tas opp i skjoldbruskkjertelen når man puster inn forurenset luft og/eller inntar forurenset mat og drikke. Tilskudd av jod blokkerer opptaket av radioaktivt jod og forebygger kreft i skjoldbruskkjertelen.

Risikoen for kreft i skjoldbruskkjertelen er størst hos barn og unge under 18 år, gravide og ammende. Det er derfor spesielt viktig at disse gruppene tar jodtabletter, men det anbefales at jod tas opp til 40 års alder.

Kommunene har lagre av jodtabletter. I tillegg anbefaler myndighetene at familier med medlemmer i risikogruppen kjøper jodtabletter til oppbevaring i hjemmet. Jodtabletter vil derfor selges reseptfritt i apotekene fra 1. november.

Jod må tas umiddelbart og senest innen fire timer for å redusere skadevirkningene av radioaktivt jod.

Se informasjon hos Statens strålevern (www.stralevernet.no) og på helsenorge.no.

Referanser:

1. <https://legemiddelverket.no/nyheter/retinoider-risiko-for-fosterskade-ved-bruk-under-graviditet-og-risiko-for-psykiske-reaksjoner> (30.09.2018).



Refusjon av tafluprost øyedråper (Taflotan) til behandling av glaukom

Refusjonsberettiget bruk:

Reduksjon av forhøyet intraokulært trykk ved åpenvinkelglaukom og okulær hypertensjon hos voksne. Som monoterapi hos pasienter som har utbytte av øyedråper uten konserveringsmiddel, med manglende respons på førstelinjeterapi, med intoleranse eller ved kontraindisert førstelinjeterapi. Tafluprost øyedråper brukes som tilleggsterapi til betablokkere.

Refusjonskoder: ICPC: F93 ICD: H40

Følgende vilkår gjelder for begge refusjonspunkter:

64: Behandling med betablokker skal være forsøkt uten tilstrekkelig effekt eller toleranse før behandling med et prostaglandinpreparat kan refunderes. Behandling med et prostaglandinpreparat kan også refunderes dersom betablokkere er kontraindisert.

154: Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke øyedråper med konserveringsmiddel.

Taflotan øyedråper er en flerdoseflaske for ukonserverte øyedråper med holdbarhet i kjøleskap 28 dager etter anbrudd.

Ikke-invasiv eller invasiv test ved prenatal diagnostikk?



Illustrasjonsfoto: Science photo library/NTB scanpix

Det er fortsatt usikkert om ikke-invasiv prenatal test, såkalt NIPT-test, fører til færre spontanaborter sammenlignet med prøver av fostervann og placenta.

I Norge tilbys fosterdiagnostikk til gravide med økt risiko for fosteravvik, i første omgang kombinert ultralydundersøkelse og blodprøve. En ny type blodprøve som sevenserer cellefritt foster-DNA i mors blod, kan brukes i ikke-invasiv prenatal diagnostikk. Det er vedtatt at testen skal innføres i Norge til bruk som sekundærttest der kombinert ultralydundersøkelse og blodprøve har vist høy risiko for trisomi hos fosteret (1:250 eller høyere). Testen skal tilbys til gravide

som et alternativ til invasive prøver, dvs. prøver av fostervann og placenta, og vil trolig kunne tilbys i løpet av høsten 2018. En av grunnene til at den nye testen ble innført, var at den kunne redusere behovet for invasive tester, tester som medfører ubehag og en liten risiko for iatrogen spontanabort.

I en studie som nylig er publisert i tidskriftet *JAMA*, ble over 2 100 gravide kvinner randomisert til enten ikke-invasiv prenatal test eller invasiv test med kromosomanalyse (1). Kvinnene hadde allerede gjennomgått konvensjonell ultralydundersøkelse og blodprøve, og risikoen for foster med trisomi 21 var over 1:250. Det var ingen forskjell i forekomst av spontanaborter i de to gruppene (0,8 % i begge grupper). Deteksjonsraten for trisomi 21 for den ikke-invasive testen var

100 % (95 % KI 87,2–100) med en falskt positivrate på 5,6 % (4,2–7,2), og testen påviste totalt 28 kromosomavvik, hvorav ett ikke var trisomi 21. I gruppen med invasiv testing ble det påvist 49 avvik, hvorav 11 var andre avvik enn trisomi 21. Studien hadde for lav styrke til å påvise en eventuell forskjell i forekomsten av spontanabort.

– I Norge er standard kromosomanalyse erstattet med kopitallsanalyse, sier Torbjørn Eggebø, som er professor ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. – Denne studien gir ikke grunnlag for å anbefale kopitallsanalyse som primærttest verken hos kvinner som er over 38 år eller hos kvinner med høy risiko etter kombinert ultralydundersøkelse og blodprøve. Kvinner med negativt resultat på den nye ikke-invasive testen unngår ubehaget forbundet med invasiv testing. Eggebø forteller at blant de 11 ekstra tilfellene av kromosomavvik som ble oppdaget ved kromosomanalyse etter invasiv test, var det fire avvik uten klinisk betydning og fire avvik som kunne oppdages med ultralyd i andre trimester.

– I Danmark kan kvinner med påvist høy risiko for trisomi 21 ved ultralydundersøkelse og blodprøve selv velge mellom den nye ikke-invasive testen og kopitallsanalyse. I Norge bør vi vente på danske erfaringer før vi vurderer å endre anbefalingene. Kopitallsanalyse viser noen ganger funn med usikker klinisk betydning og kan derfor føre til unødvendig bekymring. Avdelingene for medisinsk genetikk og de fostermedisinske sentrene bør utarbeide felles retningslinjer for bruk av kopitallsanalyse, mener Eggebø.

KETIL SLAGSTAD TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Malan V, Bussières L, Winer N et al. Effect of cell-free DNA screening vs direct invasive diagnosis on miscarriage rates in women with pregnancies at high risk of trisomy 21: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320: 557–65.

Svekker antipsykotika kognitive funksjoner?

Pasienter med psykoselidelser som sluttet med antipsykotiske legemidler, hadde bedre kognitiv funksjon enn de som fortsatte med slik behandling. Dette viser en ny observasjonsstudie.

Antipsykotiske legemidler er vanligvis en viktig del av førstelinjehandlingen ved psykoselidelser. Derfor kan det være vanskelig å undersøke naturlig sykdomsforløp og om legemidler virker inn på kognitive funksjoner eller ikke. Studier om dette har vist delvis motstridende resultater.

I en studie som nylig er publisert i tidskriftet *Psychological Medicine*, ble 189 danske pasienter med schizofrenispektrumlidelser fulgt over fem år (1). Studien var en forlengelse av en intervensjonsstudie, der førstegangssyke ble randomisert til tidlig intervensjonsbehandling av ulik varighet. Etter fem år hadde en tredel av pasientene sluttet med medisiner, og denne gruppen skåret høyere på tre ulike tester for kognitive funksjoner enn gruppen som fortsatt brukte medisiner. Pasientene som sluttet med medisiner, hadde i utgangspunktet høyere skår på kognitive funksjoner enn de som fortsatte med medisiner. Selv om forfatterne kontrollerte for konfunderende variabler, kan den ikke brukes til å trekke konklusjoner om mulig kausal sammenheng mellom bruk av antipsykotiske legemidler og kognitive funksjoner.

– Dette er en viktig studie, siden den finner en mulig sammenheng mellom det å slutte med antipsykotiske legemidler og bedring av kognitiv funksjon for en gruppe pasienter, sier Kristin Lie Romm, som er psykiater og førsteamanuensis ved Universitetet i Oslo. Kognitiv funksjon har stor betydning for sosialt liv og mulighet for å delta i arbeidslivet. – Det er behov for større randomiserte, kontrollerte studier som kan gi oss sikrere kunnskap om sammenhenger mellom bruk av antipsykotika og kognitiv



Illustrasjonsfoto: curvabezier/iStock

funksjon, sier Romm, som minner om at pasienter med psykoselidelser er en svært heterogen gruppe med ulike behov og ønsker og at legemiddelbehandling ved psykoser aldri kan være helt standardisert, men må individualiseres og finjusteres.

– Vi vet fra andre studier at i opptil halvparten av tilfellene vil pasienten i perioder slutte helt eller delvis med medisiner – med eller uten legens viden. I den aktuelle studien var det pasientene selv som tok initiativ til å slutte i 95 % av tilfellene, og vi vet vi ikke om legen var informert. Det er legens ansvar å diskutere legemiddelbehandlingen med pasientene og hvorvidt de er fornøyd med

denne. Det er viktig at vi som leger møter et ønske fra pasienten om å redusere legemiddeldosen eller seponere legemidlet på en åpen måte, slik at pasientene ikke blir sittende med denne avgjørelsen alene, sier Romm.

KETIL SLAGSTAD TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Albert N, Randers L, Allott K et al. Cognitive functioning following discontinuation of antipsychotic medication. A naturalistic sub-group analysis from the OPUS II trial. *Psychol Med* 2018. doi: 10.1017/S0033291718001836.

Ny behandling mot tørre øyne?



Illustrasjonsfoto: Ijubaphoto/iStock

I musestudier hemmer øyedråper med kolesterolsulfat UV-indusert og allergenindusert inflammasjon i cornea.

Enkelte organer, bl.a. hjerne, testikler, placenta og øyne, er såkalt immunprivilegerede ved at skadelige immunreaksjoner forhindres eller hemmes. I øynene bidrar kanskje kolesterolsulfat, et naturlig forekommende signalmolekyl, til beskyttelse mot immunreaksjoner. En ny studie viste at kolesterolsulfat hos mus fantes i høy konsentrasjon i en kjertel som er analog til de meibomske kjertlene i menneskers øyelokk (1). Kjertelen produserer lipider til tårefilmen på øynene, noe som hemmer fordampning og tørre øyne.

I studien ble DOCK2-enzymet, som er essensielt for aktivering og migrasjon hos granulocytter og lymfocytter, hemmet spesielt av kolesterolsulfat. Genmanipulerte mus som hadde mistet evnen til å sulfonere kolesterol, reagerte med sterkere infiltrasjon av inflammatoriske celler på UV-skade av cornea eller allergenindusert reaksjon enn kontrollmusene. Øyedråper med kolesterolsulfat dempet reaksjonen i øynene hos slike mus. Forfatterne påpeker at DOCK2-enzymet også er viktig hos mennesker, der muterte versjoner av enzymet forårsaker alvorlig immunsvikt. Man regner med at degenerer-

te meibomske kjertler ligger bak omtrent 80 % av tørre øyne. Friske kjertlers sekret inneholder normalt kolesterolsulfat. Kolesterolsulfat i øyedråper kunne derfor kanskje lindre inflammasjonen i tørre øyne, som svir og gir en følelse av «rusk i øyet».

– Sviktende talgkjertler i øyelokkene, med økt fordampning av tårefilmen, og betennelse i øyets overflate er de to vanligste årsakene til tørre øyne, sier Tor Paaske Utheim, som er professor ved Universitetet i Oslo og Universitetet i Bergen og forskningsleder ved Tørreøyneklinikken i Oslo.

– Tidligere ble tørre øyne oppfattet som en tilstand med for lite tåreproduksjon og dermed utelukkende behandlet med tåresubstitutter. Erfaringer fra Tørreøyneklinikken tilsier at dette er riktig behandling i mindre enn 10 % av tilfellene. Ny forskning på tørre øyne har fått store konsekvenser for diagnostikk og behandling, hvor blant annet betennelsesdempende medikamenter har fått en sentral plass. Derfor er denne studien meget interessant, sier Utheim.

HAAKON B. BENESTAD
UNIVERSITETET I OSLO

LITTERATUR

- 1 Sakurai T, Uruno T, Sugiura Y et al. Cholesterol sulfate is a DOCK2 inhibitor that mediates tissue-specific immune evasion in the eye. *Sci Signal* 2018; 11: eaao4874.

Kan aldersbetinget muskeltap hemmes med legemidler?

Muskelpeptidet apelin virker anabolt på muskelcellene i mus, men produksjonen avtar med alderen.

Degenerativt alderstap av muskelmasse, sarkopeni, kan bety mye for hvordan gamle mennesker klarer seg i hverdagen. I en ny studie fikk mus uten myokinet apelin eller dets reseptor i muskelvev en dramatisk svekkelse av muskelfunksjonen ved aldring (1).

I studien var apelin-signalerings i muskelcellene blitt genetisk manipulert. Ekstra apelingener i muskelcellene økte produksjonen av apelin, mens atrofiering av musklene som følge av påtvungen inaktivitet, reduserte produksjonen. Med økt apelinmengde økte antall mitokondrier, mitokondriene ble normalisert, og veksten av muskelcellene og den regenerative kapasiteten til musklens stamceller etter muskelskade økte.

Muskelcellenes evne til autofagi (cellefornyelse) ble bedret og inflammasjon i gamle muskler dempet. Det var en positiv tilbakobling mellom apelinproduksjon i muskelcellene (og plasmanivå av apelin) og muskelstyrke og utholdenhet. Et lignende forhold ble funnet hos eldre forsøkspersoner. Hos mus som fikk daglig behandling med apelin intraperitonealt, ble den aldersbetingede muskelsvakheten reversert. Det ble også påvist nedstrøms signalmekanismer for stimulering av apelinreseptoren.

Forskerne bak studien mener at måling av apelinnivå i plasma kan bli en biomarkør for responsen på trening hos eldre personer og at apelin kan tenkes å bli et terapeutisk supplement til eldre som ikke kan trene nok, spesielt hvis en peroral apelinreseptoragonist med lang virketid kunne designes.

– Dette er en spennende studie med interessante funn, sier Jo C. Bruusgaard, fysiolog og professor ved Høgskolen Kristiania.

– Denne studien bidrar til å forstå mekanismene i sarkopeniprosessen, og viser at apelin, som er et sirkulerende protein, kan tenkes å bli utnyttet i terapeutisk sammenheng.

HAAKON B. BENESTAD
UNIVERSITETET I OSLO

LITTERATUR

- 1 Vinel C, Lukjanenko L, Batut A et al. The exerkine apelin reverses age-associated sarcopenia. *Nat Med* 2018; 24: 1360–71.

BRYNJAR FURE

brynjar.fure@liv.se
Medicinkliniken
Centralsjukhuset Karlstad

HILDE HELENE HOLTE

Område for helsetjenester
Folkehelseinstituttet

LAILA HOV

VID vitenskapelige høgskole
Oslo

GUNN ELISABETH VIST

Område for helsetjenester
Folkehelseinstituttet

LIV HEGE KATERAAS

Avdeling for sjeldne tilstander og rehabilitering
Helsedirektoratet

BENT INDREDAVIK

Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Avdeling for hjerneslag
St. Olavs hospital

Veldig tidlig mobilisering ved akutt hjerneslag

BAKGRUNN

Fra de første slagenhetene ble etablert i 1990-årene har tidlig mobilisering vært en sentral del av akuttbehandlingen. I forbindelse med oppdatering av nasjonale faglige retningslinjer for hjerneslag ga Helsedirektoratet Folkehelseinstituttet i oppdrag å utarbeide en systematisk oversikt av effekt og sikkerhet ved veldig tidlig mobilisering (innen 24 timer) etter hjerneslag sammenlignet med dagens praksis, som er tidlig mobilisering (innen 48 timer).

MATERIALE OG METODE

Vi har skrevet en systematisk oversikt med utgangspunkt i en tidligere oversikt fra Cochrane-samarbeidet publisert i 2009. Vi søkte etter randomiserte kontrollerte studier i MEDLINE, EMBASE og CENTRAL.

RESULTATER

Tre randomiserte kontrollerte studier ble inkludert. Veldig tidlig mobilisering viste ingen statistisk signifikant forskjell i dødelighet eller funksjonsnivå sammenlignet med tidlig mobilisering. Vi har svært lav tillit til resultatene og er derfor usikre på effekten av tiltaket. Veldig tidlig mobilisering gitt hyppig bruk og med lengre varighet, kan trolig medføre økt dødelighet og dårligere funksjonsnivå.

FORTOLKNING

Tidlig mobilisering er til nytte for mange pasienter, men veldig tidlig, hyppig og langvarig mobilisering kan også påføre skade. Basert på nåværende forskning er vi usikre på hva som er det optimale tidspunktet for oppstart av mobilisering etter hjerneslag.

HOVEDBUDSKAP

Optimalt tidspunkt for å starte mobilisering etter hjerneslag er fortsatt usikkert

Både veldig tidlig mobilisering og sengeleie etter hjerneslag kan være negativt for pasientenes prognose

Sammen med reperfusjonsbehandling med intravenøs trombolytisk behandling og mekanisk trombektomi utgjør slagenhetsprinsippene basis for evidensbasert slagbehandling (1-3). Behandling i slag-enhet består av en rekke sammensatte tiltak som er teambaserte og tverrfaglige, inkludert tidlig rehabilitering (4). I 2015 ble i overkant av 8 500 personer innlagt i norske sykehus med diagnosen akutt hjerneslag (5). Selv om dødeligheten ved hjerneslag er betydelig redusert de siste tiårene, får mange pasienter fortsatt varige nevrologiske funksjonsnedsettelser (5).

Helt siden den positive effekten av slagenheter ble kjent i 1990-årene, har tidlig mobilisering blitt ansett som en av de mest sentrale komponentene i akuttbehandlingen (4). Tidlig mobilisering har i praksis ofte startet umiddelbart etter innleggelse i slagenheten. Hovedformålet har vært å forebygge alvorlige

komplikasjoner som venøs tromboembolisme, trykksår og luftveisinfeksjoner. Tidlig mobilisering kan i tillegg tenkes å redusere andre konsekvenser av sengeleie som muskelsvekkelse/atrofi, kontrakturer og ortostatisk intoleranse (6).

Mobilisering innebærer at pasientene kommer ut av sengen og står eller går, eventuelt sitter, avhengig av slagets alvorlighet og pasientens kliniske tilstand (7). En studie fra 2015 av motorisk trening ved 11 norske sykehus viste betydelig variasjon mellom sykehusene (8). Hvor stor andel av dagen pasientene var oppreist i akutfasen av et hjerneslag varierte mellom 5 % og 13 %, mens andelen pasientene lå, var 38-56 %. I tillegg varierte opphold i fellesområder fra 4 % til 30 % av tiden (8).

I *Nasjonale retningslinjer for behandling og rehabilitering av hjerneslag* fra Helsedirektoratet 2017 anbefales det at de fleste pasienter med hjerneslag bør mobiliseres tidlig (7). Kunnskapsbaserte beslutninger i helsetjenesten skal så langt det er mulig bygge på oppsummert forskning. I forbindelse med oppdatering av slagretningslinjene fant Helsedirektoratet en systematisk oversikt fra 2009 utarbeidet av Cochrane-samarbeidet (9). Den inkluderte kun én fase II-studie fra 2008, utført i Australia med 71 pasienter (10). Direktoratet ønsket oppdatert informasjon til sin retningslinje. De samme forfatterne hadde startet arbeidet, men ville ikke bli ferdig innen tidsrammen som direktoratet hadde til

Ramme 1

Inklusjonskriterier basert på populasjon, intervensjon, sammenligning, utfall og studiedesign (PICOS) for forskningsspørsmålet

Populasjon: Personer med klinisk hjerneslagdiagnose

Intervensjon: Veldig tidlig mobilisering, oppstart innen 24 timer etter symptomdebut

Sammenligning: Tidlig mobilisering, oppstart 24-48 timer etter symptomdebut

Utfall: Dødelighet, avhengighet av andre i hverdagen målt med modifisert Rankinskala (mRs) (13), alvorlige uønskede hendelser

Studiedesign: Randomiserte kontrollerte studier

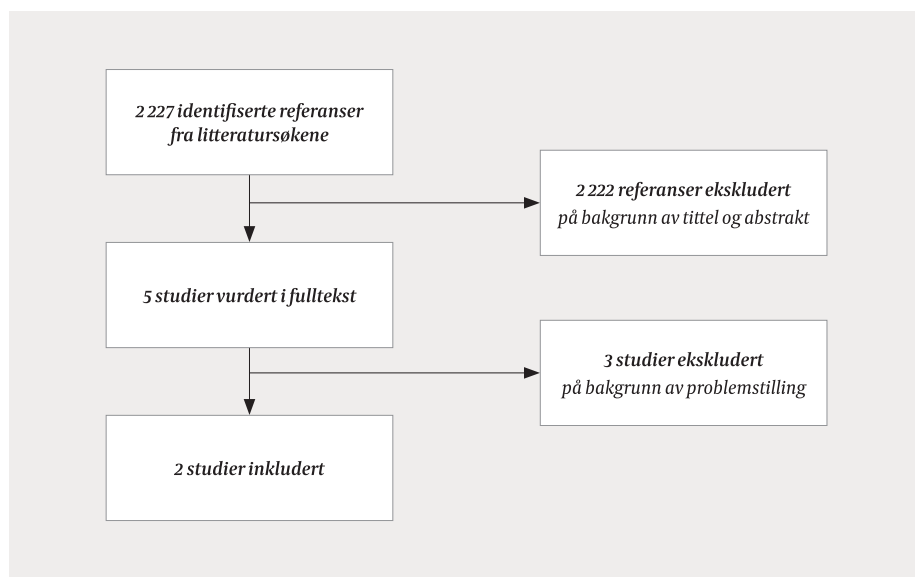
Språk: Ingen språkbegrensninger i søket, artikler på andre språk enn skandinavisk, engelsk, fransk eller tysk ville blitt presentert i egen tabell

rådighet for å ferdigstille retningslinjene. Derfor ble Avdeling for kunnskapsoppsummering i Folkehelseinstituttet bedt om å utføre en systematisk oversikt basert på Cochrane-oversikten om effekt av veldig tidlig mobilisering ved akutt hjerneslag. Denne artikkelen sampubliseres med rapporten fra Folkehelseinstituttet (11).

Metode

Vi utarbeidet en systematisk oversikt med utgangspunkt i Cochrane-oversikten til Bernhardt og medarbeidere (9). Vi søkte etter studier publisert etter siste litteratursøk i april 2008. Folkehelseinstituttets litteratursøk ble utført i oktober 2016 i databasene MEDLINE, EMBASE og CENTRAL (se appendiks på nett, søkestrategier). Vi benyttet standard metoder for systematiske oversikter (12). Inklusjonskriteriene er gjengitt i ramme 1.

Referansene som ble identifisert, ble lest av to av forfatterne (HHH og LH) uavhengig av hverandre, og vurdert opp mot inklusjonskriteriene beskrevet over. De som ble vurdert som potensielt relevante, ble lest i fulltekst av de samme to personene, også dette uavhengig av hverandre. Risiko for systematiske skjevheter ble vurdert ved hjelp av en sjekklister som er beskrevet i Folkehelseinstituttets metodebok *Slik oppsummerer vi forskning* (12). Metaanalysen er utført (av GEV og HHH) i



Figur 1 Oppsummering av resultatene av søk etter studier for å evaluere effekt av veldig tidlig mobilisering sammenlignet med tidlig mobilisering av pasienter med hjerneslag.

Tabell 1 Oversikt over inkluderte studier.

	AVERT Trial Collaboration group, 2015 (13)	Sundseth og medarbeidere, 2012 (15)	Bernhardt og medarbeidere, 2008 (10)
Inklusjon			
Land	Australia, New Zealand, Storbritannia, Malaysia, Singapore	Norge	Australia
Pasient (n)	>18 år med bekreftet første eller tilbakevendende hjerneslag, infarkt eller intracerebral blødning, innlagt på sykehus innen 24 timer etter symptomdebut (1 052 i intervensjonsgruppen og 1 052 i kontrollgruppen)	>18 år innlagt på slagenhet innen 24 timer etter symptomdebut (27 i intervensjonsgruppen og 29 pasienter i kontrollgruppen)	>18 år med slag som definert av Verdens helseorganisasjon (38 i intervensjonsgruppen og 33 i kontrollgruppen)
Intervensjon			
	Ut av sengen-protokoll tilpasset den enkelte, men med formål å gjenvinne stå og gangfunksjon	Ut av sengen-aktiviteter	Assistanse til oppreist stilling utenfor sengen minst to ganger om dagen i tillegg til vanlig behandling seks dager per uke
Tid for første mobilisering	Innen 24 timer etter symptomdebut. I gjennomsnitt 18,5 timer (12,8–22,3 timer)	Innen 24 timer etter hjerneslag/innleggelse i sykehus. I gjennomsnitt 13,1 timer etter hjerneslag/10,0 timer etter innleggelse	Innen 24 timer. I gjennomsnitt 18,1 timer (IQR 12,8–21,5 timer)
Mengde og hyppighet av mobilisering	Minst tre ekstra mobiliseringer sammenlignet med vanlig behandling, i gjennomsnitt 31 minutter per dag, gjennomført i gjennomsnitt 6,5 ganger per dag	Ikke registrert. Antatt likt for gruppene	I gjennomsnitt 167 minutter (62–305 minutter) i løpet av de første 14 dagene eller til utskrivning. Hyppighet ikke beskrevet
Kontrolltiltak			
	Vanlig behandling på den slagenheten pasienten var innlagt	Ut av sengen-aktiviteter	Ikke beskrevet
Tid for første mobilisering	I henhold til vanlig behandling på den slagenheten pasienten var innlagt. I gjennomsnitt 22,4 timer (16,5–29,3 timer)	24–48 timer etter hjerneslag/innleggelse i sykehus. I gjennomsnitt 33,3 timer etter hjerneslag/26,3 timer etter innleggelse	I tråd med vanlig praksis, ikke nærmere beskrevet. I gjennomsnitt 30,8 timer (IQR 23,0–39,9 timer)
Mengde og hyppighet av mobilisering	I henhold til vanlig behandling på den slagenheten pasienten var innlagt, i gjennomsnitt 3 ganger per dag, og i gjennomsnitt 10 minutter per dag	Ikke registrert. Antatt likt for gruppene	I gjennomsnitt 69 minutter (31–115 minutter) i løpet av de første 14 dagene eller til utskrivning. Hyppighet ikke beskrevet
Utfallsmål			
	Modifisert Rankin-skala etter tre måneder. Alvorlighetsgrad fra 0 (ingen tap av funksjonsevne) til 5 (alvorlig tap av funksjonsevne) og 6 (død). Sentrale sekundære utfallsmål var uønskede hendelser målt som død, ikke-dødelige alvorlige uønskede hendelser, immobilitet, neurologiske alvorlige uønskede hendelser	Modifisert Rankin-skår, død, endring i neurologisk funksjon (NIHSS-skår)	Totaldose med mobilisering og gjennomsnittlig tid til mobiliseringsoppstart, død, alvorlige og ikke-alvorlige sideeffekter/uønskede hendelser, fall, modifisert Rankin-skala etter tre måneder. Alvorlighetsgrad fra 0 (ingen tap av funksjonsevne) til 5 (alvorlig tap av funksjonsevne) og 6 (død)

Review Manager 5 med tilfeldig effekt (random-effects)-metode. Dikotome utfall er presentert som risikoratio (RR) og kontinuerlige utfall som gjennomsnittsforskjeller, begge med 95 % konfidensintervall.

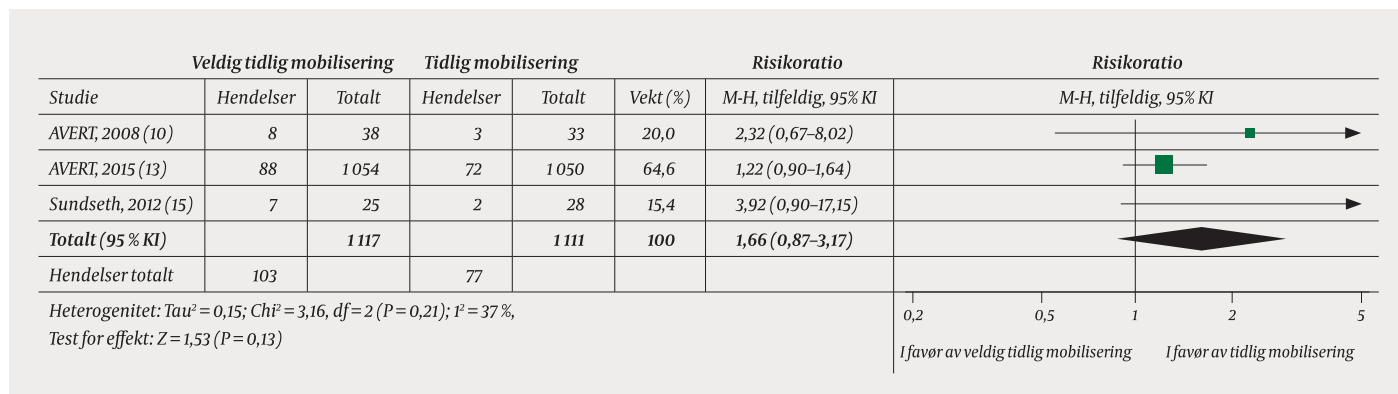
Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for hvert utfall og på tvers av studiene ble vurdert ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (14).

Resultater

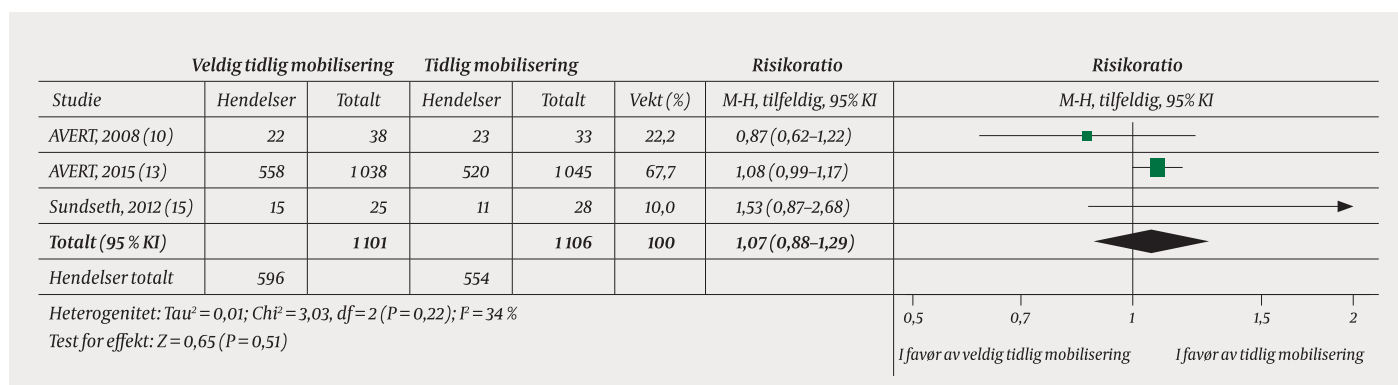
I litteratursøkene ble 2 227 referanser identifisert, og vi vurderte fem studier som potensielt relevante. Vi inkluderte to studier i tillegg til den som allerede var inkludert i den tidligere oversikten til Bernhardt 2009 (9) (fig 1). Den største, *A Very Early Rehabilitation Trial* publisert i 2015, var en multisenter, flernasjonalt, randomisert kontrollert studie med 2 104 pasienter.

(13). Den er her omtalt som AVERT-studien (13). I tillegg inkluderte vi en norsk randomisert kontrollert studie med 56 pasienter av Sundseth og medarbeidere fra 2012 (15). Vi inkluderte også den tidligere omtalte studien fra Australia av Bernhardt og medarbeidere med 71 pasienter fra 2008 (10) (fig 1).

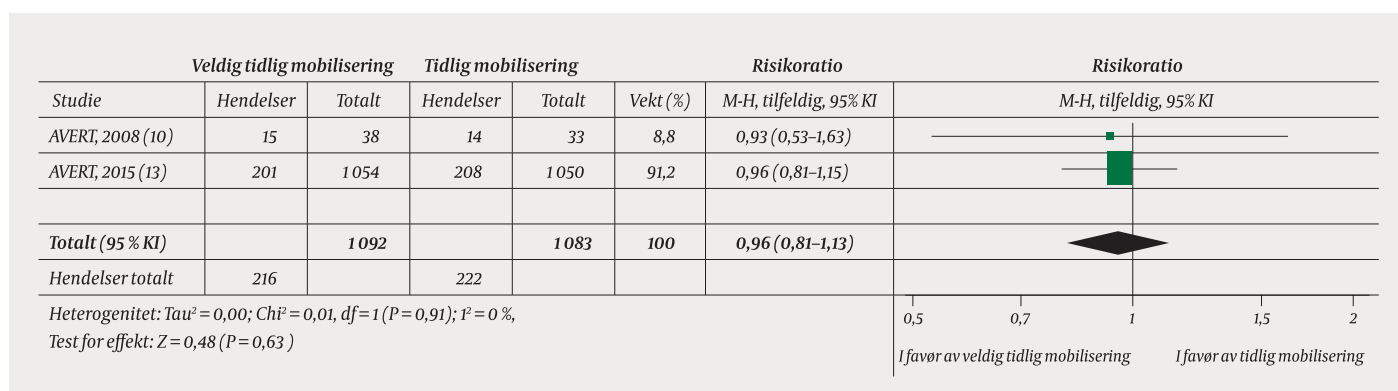
Sundseth og medarbeidere hadde som formål å belyse forskjellen mellom mobilisering før 24 timer og 24–48 timer etter symptom-



Figur 2 Dødelighet i løpet av de første tre månedene for pasienter med hjerneslag etter veldig tidlig mobilisering sammenlignet med tidlig mobilisering. M-H = Mantel-Haenzels metode.



Figur 3 Dårlig funksjon målt med modifisert Rankin-skala (3-6) etter tre måneder for pasienter med hjerneslag etter veldig tidlig mobilisering sammenlignet med tidlig mobilisering.



Figur 4 Alvorlige uønskede hendelser etter tre måneder for pasienter med hjerneslag etter veldig tidlig mobilisering sammenlignet med tidlig mobilisering.

Tabell 2 Effekt av en intervensjon som starter mobilisering innen 24 timer etter symptomdebut/innleggelse ved hjerneslag sammenlignet med mobilisering etter 24–48 timer i inkluderte studier fra Norge, Australia, New Zealand, Storbritannia, Malaysia og Singapore (10, 13, 15). mRS = modifisert Rankin-skala.

Utfall (referanse)	Mobilisering		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	24–48 timer	innen 24 timer (95 % KI)			
Antall personer som har dødd de første tre månedene (10, 13, 15)	69 per 1 000	115 pr 1 000 (60–220)	RR 1,66 (0,87–3,17)	2 228 (3)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{1,2,3}
Personer med mRS 3–6 etter tre måneder (10, 13, 15)	501 per 1 000	536 per 1 000 (441–646)	RR 1,07 (0,88–1,29)	2 207 (3)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{1,2,4}
Ikke-dødelige alvorlige bivirkninger etter tre måneder (10, 13)	205 per 1 000	197 per 1 000 (166 til 232)	RR 0,96 (0,81–1,13)	2 175 (2)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{1,2,4}
Ingen alvorlig immobilitet som uønsket hendelse etter tre måneder (13)	950 per 1 000	950 per 1 000 (931–978)	RR 1,00 (0,98–1,03)	2 104 (1)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{1,2,4}
Ingen neurologisk alvorlig uønsket hendelse etter tre måneder (13)	700 per 1 000	921 per 1 000 (516–949)	RR 0,76 (0,56–1,03)	2 104 (1)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{1,2,4}
Endring i Barthel-skår (avhengighet) etter tre måneder (15)			OR 1,21 (0,41 til 3,63)	43 (1)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{3,5}
Minst én komplikasjon etter tre måneder (15)	688 per 1 000	655 per 1 000 (229–1 000)	RR 1,05 (0,35 til 3,19)	56 (1)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{3,5}

¹ Kontrollgruppen i studien med 2 104 pasienter hadde ikke fulgt planlagt tidsramme, men mobilisert i gjennomsnitt før 24 timer. Resultatene fra studien kan dermed ikke svare på spørsmålet om mobilisering før 24 timer sammenlignet med mobilisering etter 24–48 timer har størst effekt. I gjennomsnitt ble pasientene i kontrollgruppen mobilisert etter 22,4 timer, mens veldig tidlig-gruppen ble i gjennomsnitt mobilisert etter 18,5 timer.

² Tidspunkt for mobilisering samvarierte med mengde og hyppighet av mobilisering. I studien med 2 104 pasienter ble gruppen innen 24 timer mobilisert dobbelt så ofte (6,5 sammenlignet med 3 ganger per dag), samt at de ble mobilisert i tre ganger så lang tid (31 sammenlignet med 10 minutter daglig). Effekten av hvert enkelt element i dette sammensatte tiltaket kan derfor ikke isoleres.

³ Få hendelser, bredt konfidensintervall

⁴ Bredt konfidensintervall

⁵ Kun én studie

debut eller innleggelse (15). I AVERT-studien undersøkte man effekt av mobilisering før 24 timer sammenlignet med vanlig praksis, normalt etter 24 timer (13). Bernhardts og medarbeiderne (10) ønsket også å sammenligne mobilisering før 24 timer med vanlig praksis, som hadde vært noe senere. Mens Sundseth og medarbeiderne fulgte protokollen i henhold til tidsrammene, hadde AVERT-studien en gjennomsnittlig tid til veldig tidlig mobilisering på 18,5 timer og til tidlig mobilisering på 22,4 timer etter symptomdebut. Bernhardts og medarbeiderne hadde gjennomsnittlig 18 timer til veldig tidlig mobilisering og 31 timer i kontrollgruppen (10).

Pasientene i intervensjonsgruppen ble i AVERT-studien (13) mobilisert minst tre ganger hyppigere i forhold til kontrollgruppen, og i gjennomsnitt 31 minutter per dag sammenlignet med 10 minutter i kontrollgruppen. I studien til Bernhardts og medarbeiderne (10) var varigheten 167 minutter og 69 minutter, mens hyppigheten ikke var spesifisert. Sundseth og medarbeiderne (15) spesifiserte verken hyppighet eller varighet. Se tabell 1 for mer informasjon.

Effekt på dødelighet og funksjonsnivå

Alle tre studiene viste noe høyere dødelighet i intervensjonsgruppen som hadde fått tidligere og mer omfattende rehabilitering (fig 2).

I alle tre studiene ble også pasientenes grad av avhengighet av andre i hverdagen målt ved modifisert Rankin-skala (mRS). Dette instrumentet måler alvorlighet på en skala fra 0 til 6, der 0 er intet tap av funksjonsevne, mens 5 er alvorlig tap og 6 er død (13). Studiene viste noe høyere forekomst av avhengighet i gruppen som hadde fått veldig tidlig og mer omfattende rehabilitering (fig 3).

I to studier ble det rapportert alvorlige, uønskede hendelser (10, 13). I alt ble det rapportert 216 (19,8 %) hendelser blant pasienter i gruppen som ble veldig tidlig mobilisert, og 222 (20,5 %) blant kontrollpasientene (fig 4).

Resultater og GRADE-vurdering av veldig tidlig mobilisering innen 24 timer sammenlignet med mobilisering 24–48 timer og vanlig praksis fra Bernhardts og medarbeiderne (10), AVERT-studien (13) og Sundseth og medarbeiderne (15) er oppsummert i tabell 2.

Vi fant ingen signifikante forskjeller når det gjaldt veldig tidlig mobilisering mellom in-

tervensjons- og kontrollgruppene, men vi har svært lav tillit til resultatene og er derfor usikre på om det er bedre for pasientene med tidlig eller veldig tidlig mobilisering ved akutt hjerneslag. Resultatene indikerer likevel at det kan være mulighet for skade, så vel som fordeler, ved veldig tidlig mobilisering sammenlignet med tidlig mobilisering.

I tillegg til å vurdere tid for oppstart av mobilisering hadde AVERT-studien også vurdert hyppighet og varighet av mobilisering ved veldig tidlig mobilisering. Vi har vurdert vår tillit til resultatene av dette sammensatte tiltaket fra AVERT-studien (tab 3).

Den sammensatte intervensjonen i AVERT-studien kan gi høyere forekomst av død og antall personer med behov for hjelp i dagliglivet (GRADE-vurdering med middels tillit).

Diskusjon

Vi har ikke funnet sikre holdepunkter for at veldig tidlig mobilisering (< 24 timer) er bedre enn tidlig mobilisering (24–48 timer) ved akutt hjerneslag. Tvert imot fant vi visse holdepunk-

Tabell 3 Effekt av en intervensjon som omfatter veldig tidlig mobilisering innen 24 timer etter symptomdebut/innleggelse ved hjerneslag og med hyppigere og lengre mobilisering sammenlignet med tidlig mobilisering innen 24 timer i én av de inkluderte studiene (13). mRS = modifisert Rankin-skala.

Utfall	Tidlig, mindre hyppig og langvarig ¹	Veldig tidlig, hyppig og mer langvarig ² (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studie)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
Antall personer som døde de første tre månedene	69 per 1 000	90 per 1 000 (64–124)	OR 1,34 (0,93–1,93)	2 104 (1)	⊕⊕⊕⊖ Middels ³
Personer med mRS 3–6 etter tre måneder	289 per 1 000	309 per 1 000 (270–349)	OR 1,10 (0,91–1,32)	2 104 (1)	⊕⊕⊕⊖ Middels ³
Ingen ikke-dødelige alvorlige bivirkninger etter tre måneder	810 per 1 000	803 per 1 000 (778–842)	RR 1,01 (0,97–1,05)	2 104 (1)	⊕⊕⊕⊖ Middels ⁴
Ingen alvorlig uønsket hendelse i mobilitet etter tre måneder	950 per 1 000	950 per 1 000 (931–978)	RR 1,00 (0,98–1,03)	2 104 (1)	⊕⊕⊕⊖ Middels ⁴
Ingen alvorlig neurologisk uønsket hendelse etter tre måneder	700 per 1 000	921 per 1 000 (516–949)	RR 0,76 (0,56–1,03)	2 104 (1)	⊕⊕⊕⊖ Middels ⁴

¹ Mobilisering innen 24 timer etter symptomdebut/innleggelse, 3 x dag, 10 minutter

² Mobilisering innen 24 timer etter symptomdebut/innleggelse, 6,5 x dag, 31 minutter

³ Få hendelser, bredt konfidensintervall

⁴ Bredt konfidensintervall

ter for at pasientene i intervensjonsgruppen kunne ha økt risiko for en ugunstig prognose.

I den norske studien (15) varierte gjennomsnittlig tidspunkt for mobilisering fra 13 timer i intervensjonsgruppen til 33 timer i kontrollgruppen. Den australske studien (10) hadde gjennomsnittlig veldig tidlig mobilisering ved 18 timer og gjennomsnittlig tidlig mobilisering ved 31 timer. I AVERT-studien ble intervensjonsgruppen som skulle mobiliseres innen 24 timer etter symptomdebut, mobilisert etter gjennomsnittlig 18,5 timer, mens kontrollgruppen skulle mobiliseres i henhold til vanlig klinisk praksis ved de 56 sykehusene som deltok (13). Det var forventet at kontrollgruppen ville bli mobilisert etter 24–48 timer slik tidligere analyser har vist (16). Det viste seg imidlertid at såkalt vanlig klinisk praksis endret seg i løpet av de åtte årene AVERT-studien pågikk. Mobiliseringstidspunktet ble flyttet stadig tidligere, slik at 60 % av kontrollpasientene ble mobilisert innen 24 timer (13). Forskjellene i gjennomsnittlig tid mellom intervensjons- og kontrollgruppen var derfor betydelig større i den norske studien. Antall pasienter i AVERT-studien var imidlertid nær 40 ganger høyere enn i den norske studien. Disse dominerte derfor resultatene av samleanalysene.

Med kun fire timers gjennomsnittlig forskjell i oppstart av mobilisering gir AVERT-studien (13) i liten grad svar på hovedspørsmålet. Denne studien hadde imidlertid tre ulike intervensjoner som løp parallelt (13). I tillegg til tidspunkt for mobilisering undersøkte man også effekten av hyppighet og varighet av mobilisering. Når hyppigheten var over dobbelt

så høy og varigheten var tre ganger så lang ved veldig tidlig mobilisering, kan hver av disse faktorene ha påvirket resultatene. I tillegg kan faktorene ha interagert med hverandre.

Den norske studien (15) kan ikke gi noen informasjon om disse viktige faktorene. Det er også vanskelig å estimere hvordan mobiliseringen ble utført, fordi en tidligere studie viste at det var betydelig variasjon mellom slagenhetene med tanke på omfang av mobilisering (8).

Flere faktorer påvirker generaliserbarheten av studiene. I den norske studien ble færre enn 10 % av alle akutt pasienter inkludert, mange fordi de kom til sykehus etter at det var gått 24 timer. Antall inkluderte pasienter var bare halvparten av det som styrkeberegningen anga (15). Forfatterne av AVERT-studien (13) har gjort rede for utvelgelsesprosessen i studien, og tid fra symptomdebut til innleggelse kan også der ha påvirket seleksjonen. Samtidig var beskrivelsen av hvilke elementer som inngikk i mobiliseringen mangelfull.

Selv om den norske studien var liten, lyktes den bedre i å studere betydningen av tidspunkt for mobilisering. Resultatene bidrar således til å bekrefte hovedinntrykket fra den sammensatte intervensjonen i AVERT-studien om at det gunstigste tidspunktet for mobilisering fortsatt er uavklart.

Til tross for at AVERT er den største rehabiliteringsstudien som er gjennomført (13), mangler vi altså fortsatt overbevisende forskningsbasert kunnskap om det optimale tidspunktet for å starte mobiliseringen ved akutt hjerneslag. Det kan likevel tolkes som en varselampe at resultatene fra de inkluderte stu-

diene gikk i retning av dårligere prognose for de pasientene som fikk veldig tidlig mobilisering. Veldig tidlig mobilisering kan med andre ord være til gagn for mange pasienter, men kan også påføre skade. Det har gjort det vanskelig å gi klare anbefalinger om grad av tidlig mobilisering i de reviderte nasjonale retningslinjene. GRADE-metodikken (14) og DECIDE-prosessen (17) tilrettelegger for å vektlegge annen dokumentasjon enn den vi får fra randomiserte studier og systematiske oversikter. Det kom frem i retningslinjeprosessen at klinisk erfaring, både fra helsearbeidere og pasienter, tilsier at tidlig mobilisering og trening er viktig og oppfattes som gunstig.

I tillegg finnes observasjonsstudier blant annet fra kartleggingen av aktiviteten i de 11 norske slagenhetene (8) som har vist en assosiasjon mellom tidlig mobilisering og høy aktivitet ut av seng og godt funksjonelt behandlingsresultat etter tre måneder (18).

En annen norsk observasjonsstudie indikerte også at høy aktivitet er assosiert med godt behandlingsresultat, korrigert for alvorlighet, alder og andre kjente prognostiske faktorer (19).

Det har videre kommet en oppfølgingsartikkel fra AVERT-studien (20) der forfatterne har forsøkt å analysere betydningen av tidspunktet for mobilisering og omfanget av mobilisering hos de pasientene som hadde et godt behandlingsresultat. Denne analysen tyder på at tidspunkt for mobilisering ikke betyr så mye, mens mange kortvarige mobiliseringsperioder hver dag er assosiert med godt behandlingsresultat sammenlignet med

få og lange mobiliseringsperioder. Disse resultatene er påvirket av seleksjon og har ikke samme dokumentasjonsstyrke som hovedresultatene i den randomiserte kontrollerte studien. De er dermed kun å betrakte som hypotesegenererende og må bekreftes i nye randomiserte kontrollerte studier før sikre konklusjoner kan treffes.

Nøyaktig beskrivelse av hva som inngår i mobilisering og hvordan denne er planlagt gjennomført, er nødvendig i nye studier. Dette er et viktig forskningsområde som angår svært mange, ettersom de aller fleste pasienter med akutt hjerneslag vil bli mobilisert og som oftest i løpet av de første ett til to døgn.

Det er spesielt viktig med slike presiseringer der intervensjonen sammenlignes med

«vanlig klinisk praksis» og der studiene varer så lenge at klinisk praksis kan endre seg under studieperioden.

Det er flere grunner til at vi har svært lav tillit til disse resultatene. Tid for oppstart av mobilisering foregikk ikke på de tidspunktene som var planlagt på forhånd. Pasientene i de forskjellige gruppene mottok mobilisering av forskjellig varighet og hyppighet. Tre variabler (tid for oppstart av mobilisering, varighet og hyppighet av mobiliseringen) varierte dermed samtidig, og det vanskelig gjør tolkning av resultatene. I tillegg var det relativt få hendelser, noe som medfører brede konfidensintervaller.

Det er mulig at andre databaser inneholder flere studier enn de tre vi søkte i (MEDLINE,

EMBASE og CENTRAL). Vi kan ha gått glipp av studier også innen disse databasene, for eksempel fordi begrepsbruken knyttet til intervensjonen kan variere. Vi har konsulert personer med stor kompetanse på området som heller ikke er kjent med andre studier, så risikoen for å ha oversett studier er sannsynligvis liten. Styrken ved en systematisk oversikt er den på forhånd planlagte og systematiske metodiske tilnærmingen og at to personer jobber uavhengig av hverandre i vurdering av titler, sammendrag og artikler i fulltekst.

Artikkelen publiseres samtidig med en tilsvarende rapport fra Folkehelseinstituttet.

Mottatt 25.10.2017, første revisjon innsendt 16.2.2018, godkjent 4.9.2018.

BRYNJAR FURE

er ph.d., spesialist i geriatri, i indremedisin og i nevrologi. Han er overlege og professor II.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HILDE HELENE HOLTE

er ph.d., sosiolog og arbeider med systematiske oversikter av organisatoriske tiltak.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LAILA HOV

er sykepleier og ph.d.-stipendiat.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GUNN ELISABETH VIST

er ph.d. og seniorforsker på områdene forskningsmetoder og systematiske oversikter.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LIV HEGE KATERAAS

er ergoterapeut, har mastergrad i helsevitenskap og er seniorrådgiver.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BENT INDREDAVIK

er spesialist i indremedisin og i fysikalsk medisin og rehabilitering. Han er avdelingssjef ved Avdeling for hjerneslag, professor i hjerneslagsykdommer og leder av redaksjonskomiteen for revisjon av de nasjonale retningslinjer for behandling og rehabilitering ved hjerneslag.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD000197.
- Frønsdal KB, Skår Å, Stoinska-Schneider A et al. Mekanisk trombektomi ved akutt hjerneinfarkt. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016. https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2016/rapport_2016_mekanisk_trombektomi.pdf (4.9.2018).
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD000213.
- Indredavik B. En effektiv slagenhet-hva er det? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007; 127: 1214-8.
- Norsk hjerneslagregister. Årsrapport 2015. Trondheim: Nasjonalt sekretariat for Norsk hjerneslagsregister, 2016. <https://stolav.no/Medisinske kvalitetsregistre/Norsk-hjerneslagregister/%C3%85rsrapport%20Norsk%20hjerneslagregister%202015.pdf> (4.9.2018).
- Govan L, Langhorne P, Weir CJ. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: further analysis of a systematic review. *Stroke* 2007; 38: 2536-40.
- Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag> (4.9.2018).
- Hokstad A, Indredavik B, Bernhardt J et al. Hospital differences in motor activity early after stroke: a comparison of 11 Norwegian stroke units. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 1333-40.
- Bernhardt J, Thuy MN, Collier JM et al. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD006187.
- Bernhardt J, Dewey H, Thrift A et al. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke* 2008; 39: 390-6.
- Holte HH, Hov L, Straumann GSH et al. Veldig tidlig mobilisering av pasienter med hjerneslag: en systematisk oversikt. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018.
- Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3. utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2013.
- AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 46-55.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-94.
- Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke* 2012; 43: 2389-94.
- Craig LE, Bernhardt J, Langhorne P et al. Early mobilization after stroke: an example of an individual patient data meta-analysis of a complex intervention. *Stroke* 2010; 41: 2632-6.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 353: i2089.
- Askim T, Bernhardt J, Salvesen O et al. Physical activity early after stroke and its association to functional outcome 3 months later. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: e305-12.
- Hokstad A, Indredavik B, Bernhardt J et al. Upright activity within the first week after stroke is associated with better functional outcome and health-related quality of life: A Norwegian multi-site study. *J Rehabil Med* 2016; 48: 280-6.
- Bernhardt J, Churilov L, Ellery F et al. Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Neurology* 2016; 86: 2138-45.

ANDREAS AUSTGULEN WESTIN

andreas.westin@stolav.no
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

ARNE REIMERS

Avdelning för klinisk kemi och farmakologi
Skånes universitetssjukhus, Lund, Sverige
Avdelning för klinisk kemi och farmakologi
Lunds universitet, Lund, Sverige

OLAV SPIGSET

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital
Institutt for klinisk og molekylær medisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Skal gravide ha lavere eller høyere legemiddeldoser?

Legemiddeldosering til gravide er en vanskelig balansekunst, der mors behov for behandling må veies opp mot risikoen for fosterskadelige effekter. Ofte vektlegges sistnevnte mest, med det resultat at legemidlet seponeres eller dosen reduseres. Det som kanskje er mindre kjent er at gravide ofte trenger høyere legemiddeldoser enn ikke-gravide.

Mange kvinner inntar legemidler når de er gravide, enten på grunn av tilstander relatert til graviditeten selv, eller på grunn av annen sykdom (1, 2). I Norge rapporterer nesten 80 % av gravide å ha brukt ett eller flere legemidler under graviditeten (3). Oppslagsverk som Norsk legemiddelhåndbok og RELIS-databasen (4) kan gi informasjon om sikkerhet ved legemiddelbruk under graviditet og amming. Slike anbefalinger er imidlertid ofte

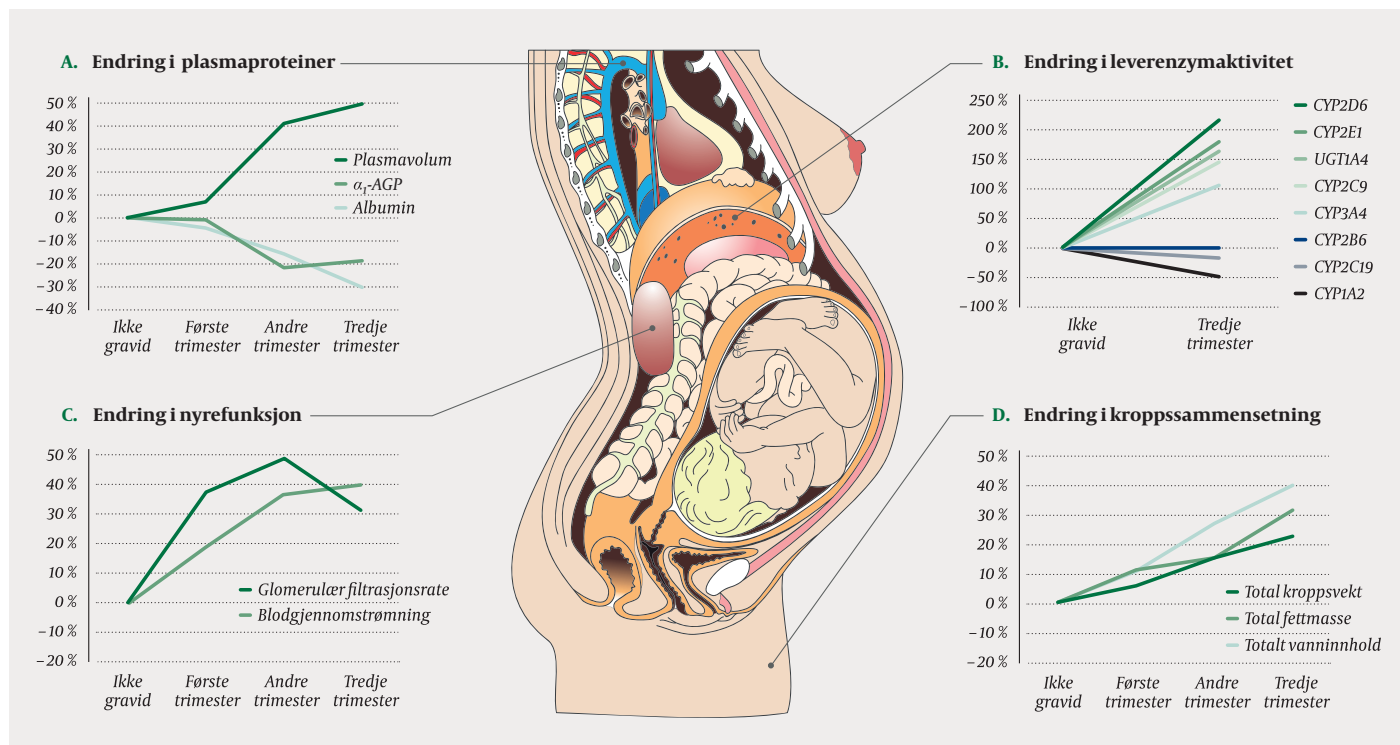
beheftet med usikkerhet på grunn av manglende data (5).

Noe av det vi vet svært lite om, er hvordan det enkelte legemidlet håndteres av den gravide kvinnens kropp. Både opptak, fordeling, nedbrytning og utskilling av legemidler kan påvirkes av de fysiologiske endringene som inntreffer under graviditeten. Dette kan igjen påvirke hvilken dose den gravide trenger (2). Uten å ta høyde for disse endringene vil ekstrapolering av doseanbefalinger fra ikke-gravide til gravide kvinner medføre risiko for underdosering, eller eventuelt overdosering. Vårt inntrykk er at denne problemstillingen er lite kjent blant klinikere og ofte havner i skyggen av diskusjonen rundt legemidlenes teratogenisitet.

I denne artikkelen gir vi en oversikt over hva de fysiologiske endringene under graviditet betyr for kroppens håndtering av legemidler og presenterer noen eksempler på legemidler der graviditetstilpasset dosering kan være nødvendig. Vi gir også noen generelle råd om hvordan man bør planlegge og følge opp legemiddeldosering hos gravide. Artikkelen bygger på litteratursøk i PubMed samt forfatterens egen erfaring og forskning på dette feltet.

Farmakokinetikk hos gravide

De fleste organsystemer er utsatt for fysiologiske endringer under graviditet, og mange av disse kan ha betydning for legemidlers farmakokinetikk. Nedsatt gastrointestinal motilitet og økt pH i magesekken kan påvirke absorpsjonen av legemidler. Økt totalt vanninnhold og plasmavolum kan, sammen med fallende konsentrasjoner av legemiddelbindende proteiner, medføre økt distribusjonsvolum og redusert serumkonsentrasjon av noen legemidler. Konsentrasjonen både av albumin, som binder legemidler som er svake syrer, og α -surt glykoprotein, som binder legemidler som er svake baser, synker. Endret aktivitet i ulike levermetaboliserende enzymer kan gi reduserte, uendrede eller økte konsentrasjoner av legemidler. Både aktiviteten til cytokrom P-450 (CYP)-enzymene og til glukuroniderende enzymer vil påvirkes. Økt blodgjennomstrømning i nyrene og økt glomerulær filtrasjonsrate øker utskillingen av legemidler som har dette som primær eliminasjonsvei. En oversikt over de viktigste farmakokinetiske endringene under graviditet er vist i figur 1 (2, 6–8). Endringene vil van-



Figur 1 Noen sentrale fysiologiske endringer hos gravide, med betydning for hvordan legemidler tas opp, fordeles, brytes ned og skilles ut. Panel A viser hvordan graviditeten medfører økt plasmavolum, med tilsvarende fall i konsentrasjonen av legemiddelbærende plasmaproteiner. Panel B viser endret aktivitet for viktige legemiddelmetaboliserende enzymer. Hjerterets frekvens og slagvolum øker under graviditeten, hvilket igjen medfører økt blodgjennomstrømning i blant annet nyrer (panel C), lever og lunger. Panel C viser også endringene i glomerulær filtrasjonsrate. Panel D viser graviditetsavhengige endringer i kroppssammensetning som kan påvirke distribusjonsvolumet for legemidler. Data tilpasset fra referansene (2, 6–8). α_2 -AGP = α_2 -surt glykoprotein (orosomukoid), CYP = cytokrom P-450, UGT = uridindifosfat-glukuronosyltransferase. Illustrasjonsbilde: p6 m5/stock.adobe.com

ligvis tilta gradvis i løpet av graviditeten, nå sitt maksimale nivå i andre eller tredje trimester og normaliseres i løpet av 1–2 uker etter fødselen (2, 9).

Ut fra kjennskap til det enkelte legemidlets farmakologiske egenskaper og de fysiologiske endringene presentert i figur 1, kan man forsøke å anslå hvordan graviditet vil påvirke legemiddelkonsentrasjonen hos mor. Som tommelfingerregel vil legemidlets eliminasjonsvei være det viktigste å ta hensyn til. Dersom legemidlet hovedsakelig skilles ut uforandret gjennom nyrene, vil serumkonsentrasjonen ofte falle ned mot halvparten under graviditeten (fig 1, panel C) (6). Dersom legemidlet hovedsakelig elimineres via lever, kan konsentrasjonsfall i samme størrelsesorden (eller større) inntreffe, men konsentrasjonen kan også forbli uendret, eller i noen tilfeller øke (6). Dette avhenger av hvilket enzym eller hvilke enzymer som er viktigst for metabolismen av det aktuelle legemidlet, fordi enzymaktiviteten endres i ulik grad og retning

under graviditeten (fig 1, panel B) (6). Økt blodgjennomstrømning i leveren vil også spille en rolle for nedbrytningshastigheten av en del legemidler.

Ofta kan flere fysiologiske endringer ramme ett og samme legemiddel under graviditeten, for eksempel ved at ett legemiddelomsetende enzym hemmes mens et annet induseres (dette gjelder for eksempel det antipsykotiske midlet olanzapin (10)), eller ved at både hepatisk og renal eliminering øker (dette gjelder for eksempel det antiepileptiske midlet lamotrigin (11)). Nettoeffekten av disse endringene kan være vanskelig å forutsi, og den individuelle variasjonen kan være stor. For å kunne gi best mulig doseanbefaling til en gravid kvinne er det derfor ikke tilstrekkelig med teoretiske betraktninger rundt legemidlets farmakokinetikk. Vi trenger egne farmakokinetiske studier hos gravide, og kanskje aller helst serumkonsentrasjonsmålinger fra den aktuelle pasienten. Klinisk effekt må også følges nøye.

Hva betyr disse endringene for den gravide?

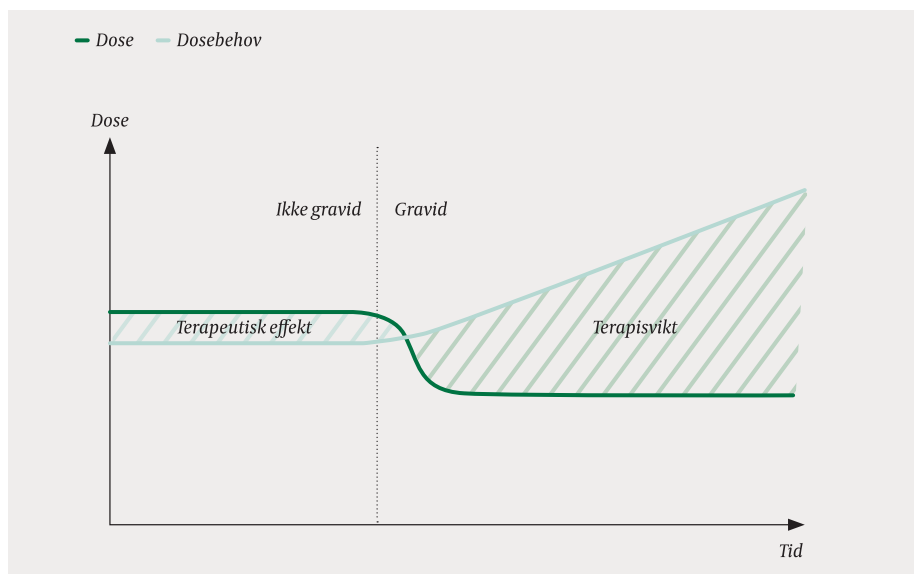
Som det fremgår av eksemplene i figur 1 og tabell 1 (2, 9–16) fører endringene i legemiddelkonsentrasjonen hos gravide som regel til at konsentrasjonene faller, vanligvis på grunn av økt levermetabolisme eller økt renal utskilling. Disse endringene kan medføre at dosen som en kvinne «alltid» har brukt før hun ble gravid, blir for lav under svangerskapet. For noen legemidler, som lamotrigin (11), er det tydelig vist at fallet i konsentrasjon under graviditeten kan lede til terapivikt. Denne sammenhengen er imidlertid mindre studert for de fleste andre legemidler (2).

Det anbefales ofte at gravide skal bruke «laveste effektive dose» av legemidler. Problemet med denne anbefalingen er at man risikerer å gjøre det omvendte av det man burde: Man reduserer dosen på samme tidspunkt som dosebehovet faktisk øker (fig 2). Hvis det først er tatt en beslutning om at en gravid

Tabell 1 Eksempler på farmakokinetiske endringer under graviditet og deres praktiske konsekvenser. Legemidlene i tabellen er kun ment som eksempler og er ikke nødvendigvis foretrukne behandlingsvalg. De praktiske rådene tar utgangspunkt i at en individuell risiko-nytte-vurdering tilsier at den gravide skal bruke legemidlet og opprettholde stabil serumkonsentrasjon. CYP = cytokrom P-450, UGT = uridindifosfat-glukuronosyltransferase.

Legemiddel (referanse)	Indikasjon	Farmakokinetisk endring under graviditeten	Praktisk konsekvens
Metoprolol (2, 9)	Hypertensjon, migrene m.m.	Levermetabolisme via CYP2D6 øker opptil 4 ganger eller mer og gir lavere serumkonsentrasjon	Dosebehovet kan øke. Ved hypertensjonsbehandling bør blodtrykk følges, ev. bør serumkonsentrasjonen av legemidlet også måles
Metadon (9, 12)	Opioid-avhengighet	Levermetabolisme via CYP3A4 øker og gir lavere serumkonsentrasjon	Dosebehovet kan øke. Klinisk effekt bør monitoreres, ev. bør serumkonsentrasjonen av legemidlet måles
Cefazolin (2, 6)	Infeksjoner	Økt distribusjonsvolum og økt renal utskillelse gir lavere serumkonsentrasjon	Dosen bør økes for å sikre adekvat konsentrasjon på infeksjonsstedet
Indinavir (2, 13)	Hiv/aids	Levermetabolisme via CYP3A4 øker og gir lavere serumkonsentrasjon	Virusnivå bør kvantiteres, ev. bør serumkonsentrasjonen av legemidlet måles
Lamotrigin (2, 11)	Epilepsi og bipolar lidelse	Økt glukuronidering via UGT1A4 og økt renal utskilling gir lavere serumkonsentrasjon	Serumkonsentrasjon bør måles, helst månedlig, og dosen ev. økes
Litium (14)	Bipolar lidelse	Økt renal utskilling gir lavere serumkonsentrasjon	Dosebehovet kan øke. Klinisk effekt bør monitoreres og serumkonsentrasjon måles, for eksempel månedlig
Escitalopram (15)	Depresjon m.m.	Liten eller ingen endring levermetabolisme	Dosejustering som regel ikke nødvendig
Kvetiapin (10)	Schizofreni og bipolar lidelse	Levermetabolisme via CYP3A4 øker og gir lavere serumkonsentrasjon	Dosebehovet kan øke. Klinisk effekt bør monitoreres og serumkonsentrasjon måles, for eksempel månedlig
Koffein (16) ¹	-	Redusert levermetabolisme via CYP1A2 gir høyere serumkonsentrasjon	Kaffedrikkning kan gi ubehag fordi den gravide oppnår høyere koffeinkonsentrasjoner enn ellers. Kaffekonsum bør begrenses under graviditeten

¹ Koffein brukes i liten grad som legemiddel, men finnes kombinert med paracetamol, acetylsalisylsyre eller fenazon i noen typer analgetika



Figur 2 Fare for terapivikt hos gravide. Figuren viser hvorfor gravide er i faresonen for suboptimal dosering og terapivikt. I dette tenkte tilfellet bruker pasienten et legemiddel X i en dose som vist av den grønne linjen. Når pasienten finner ut at hun er gravid, blir hun og behandlende lege enige om å redusere dosen av X av hensyn til fosteret. Samtidig øker kvinnens dosebehov på grunn av økt eliminering av X. Begge hendelser (reduisert dose og økt dosebehov) bidrar til å øke forskjellen mellom den dosen hun trenger og den dosen hun får, og setter henne i fare for terapivikt.

kvinne skal bruke et legemiddel, er det viktig å vektlegge at dosen skal være *effektiv*, og ikke bare lav. Hvis ikke risikerer man at barnet blir dobbelt eksponert, både for legemidlet og for uheldige effekter av mors sykdom (for eksempel både for et antiepileptikum og for epileptiske anfall hos mor).

Praktiske råd

Til tross for generelt lite kunnskap om farmakokinetiske endringer og dosebehov under graviditeten, finnes det noen gode oversiktsartikler om temaet (2, 6, 9). For en travel kliniker vil likevel det enkleste og tryggeste være å rådføre seg med de regionale legemiddelinformasjonssentrene (4) eller en klinisk farmakologisk avdeling for å få oppdatert informasjon om både sikkerhet for barnet og sannsynlig dosebehov for mor. Som forklart tidligere kan man ut fra kjennskap til hvordan legemidlene elimineres (og eventuelle graviditetsstudier, dersom de finnes) anslå hva

som trolig vil skje med mors serumkonsentrasjoner under svangerskapet, og planlegge tilpasning av dosen underveis. I tillegg til den fortløpende kliniske vurderingen under svangerskapet og måling av eventuelle effektmarkører der de finnes (som blodtrykk, INR etc.) kan serumkonsentrasjonsmålinger av legemidler være et nyttig verktøy underveis. For legemidler som kan måles (se Farmakologiportalen (17) for en nasjonal oversikt) anbefaler vi at det gjøres en måling før eller så

tidlig som mulig i graviditeten som en referanse for senere sammenligning (såkalt nullprøve). Deretter kan det gjøres nye målinger for eksempel månedlig, annenhver måned eller hvert trimester, avhengig av legemiddel, indikasjon og praktiske hensyn. Hvis dosen må økes, er det viktig med god informasjon til den gravide, fordi det for mange kan synes fornuftsstridig at dosen skal økes og ikke reduseres under graviditeten. Og, dersom dosen økes under graviditeten, må man redu-

sere dosen igjen rett etter fødselen for å unngå overdosering (11). Til slutt er det viktig å huske at uregelmessig inntak, egenrådig dosereduksjon eller fullstendig seponering forekommer hos mange gravide (18). Ved lav serumkonsentrasjon eller usikker effekt bør etterlevelsen undersøkes før dosen økes.

Mottatt 15.1.2018, første revisjon innsendt 3.6.2018, godkjent 27.6.2018.

ANDREAS AUSTGULEN WESTIN

er spesialist i klinisk farmakologi og overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ARNE REIMERS

er dr.philos., spesialist i klinisk farmakologi, overlege og førsteamanuensis. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLAV SPIGSET

er dr.med., spesialist i klinisk farmakologi, overlege og professor. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 51.e1-8.
- Pariante G, Leibson T, Carls A et al. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: A systematic review. *PLoS Med* 2016; 13: e1002160.
- Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014; 4: e004365.
- Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS). Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell. <https://relis.no/> (30.12.2017).
- Briggs GG, Polifka JE, Wisner KL et al. Should pregnant women be included in phase IV clinical drug trials? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 810-5.
- Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 100: 53-62.
- Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014; 5: 65.
- Ke AB, Rostami-Hodjegan A, Zhao P et al. Pharmacometrics in pregnancy: An unmet need. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 53-69.
- Ansari J, Carvalho B, Shafer SL et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition. *Anesth Analg* 2016; 122: 786-804.
- Westin AA, Brekke M, Molden E et al. Treatment with antipsychotics in pregnancy: Changes in drug disposition. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103: 477-84.
- Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 707-17.
- Bogen DL, Perel JM, Helsel JC et al. Pharmacologic evidence to support clinical decision making for peripartum methadone treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 225: 441-51.
- Cressey TR, Best BM, Achalapong J et al. Reduced indinavir exposure during pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 475-83.
- Westin AA, Brekke M, Molden E et al. Changes in drug disposition of lithium during pregnancy: a retrospective observational study of patient data from two routine therapeutic drug monitoring services in Norway. *BMJ Open* 2017; 7: e015738.
- Westin AA, Brekke M, Molden E et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in pregnancy: Changes in drug disposition. *PLoS One* 2017; 12: e0181082.
- Yu T, Campbell SC, Stockmann C et al. Pregnancy-induced changes in the pharmacokinetics of caffeine and its metabolites. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 590-6.
- Farmakologiportalen. <http://www.farmakologiportalen.no/> (30.12.2017).
- Lupattelli A, Spigset O, Nordeng H. Adherence to medication for chronic disorders during pregnancy: results from a multinational study. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 145-53.

MIA TUFT

miatuft@neuropsychology.no
Neuropsychology Centre
Oslo

OLIVER HENNING

Spesialsykehuset for epilepsi
Nevroklubnikken
Oslo universitetssykehus

KARL O. NAKKEN

Spesialsykehuset for epilepsi
Nevroklubnikken
Oslo universitetssykehus

Epilepsi og angst

Opp til en firedel av personer med epilepsi har psykiske lidelser i tillegg til anfallene. Depresjoner har fått størst oppmerksomhet selv om angstlidelser forekommer minst like hyppig. Til tross for at psykiske symptomer kan forringe livskvaliteten mer enn de epileptiske anfalletene, forblir de stadig oversett og ubehandlet.

Psykiske lidelser, som oftest i form av angst og/eller depresjon, forekommer 2-3 ganger hyppigere hos personer med epilepsi enn hos den generelle befolkningen (1). Mest utsatt er personer med fokal epilepsi, og som regel er årsakene både biologiske og psykososiale. Sammenlignet med depresjon er det gjort påfallende få studier av angst hos pasienter med epilepsi. Like fullt har vi de siste årene fått økt innsikt i både

årsaksmekanismene bak og den kliniske betydningen av slik komorbiditet.

Denne artikkelen bygger på søk i PubMed på uttrykkene «epilepsy and anxiety» og «epilepsy and psychiatric comorbidity» samt egne kliniske erfaringer.

Epidemiologi

Den nøyaktige forekomsten av angstlidelser blant personer med epilepsi er ikke kjent. Resultater fra epidemiologiske studier spriker betydelig, hovedsakelig på grunn av forskjeller mellom pasientgruppene som er studert og ulik bruk av diagnostiske kriterier og instrumenter. Blant voksne er det funnet prevalensrater fra 11 % til nesten 50 % (2-7). En kanadisk populasjonsbasert studie viste en livstidsprevalens på opptil 22,8 %, noe som var 2,4 ganger høyere enn i den generelle befolkningen (6).

Forekomsten av angstlidelser øker med epilepsiens alvorlighetsgrad og ses hyppigst blant dem med farmakoresistent medial temporalappsepilepsi (4, 8, 9), spesielt blant dem

med høyresidig fokus (10). Opplevd stigma og lite kunnskap om sykdommen har også vært knyttet til risiko for angst (5).

Forekomsten av de forskjellige angstformene er ikke nærmere kartlagt i pasientgruppen, men vårt inntrykk er at generalisert angst er hyppigst (jf. fig 1 og ramme 1). Svært ofte ses en kombinasjon av angst og depresjon (11).

Angst relatert til anfall

Det har vært vanlig å klassifisere angstlidelser blant personer med epilepsi etter den tidsmessige relasjonen angsten har til de epileptiske anfalletene (fig 1).

Periiktal angst

Noen pasienter opplever rastløshet, irritabilitet og angst i prodromalfasen, dvs. timer eller dager før et anfall. Dette er såkalt *preiktal angst*. I slike tilfeller kommer gjerne anfallet som en lettelse; angsten slipper da taket.

Iktal angst, dvs. angst som anfallssymptom, forekommer særlig hos pasienter med temporal limbisk epilepsi. Anfallet er av fokal type,

og bevisstheten kan være bevart eller redusert. Pasientene får plutselig en intens angst eller panikk, av og til kombinert med andre kjente temporallappsfenomener som déjà vu eller autonome symptomer (4). Det kan by på diagnostiske utfordringer å skille iktal angst fra ikke-epileptiske panikkanfall. Typiske trekk for iktale angstanfall er plutselig opptreden av angst som kommer «ut av det blå», kort varighet (0,5–2 minutter), automatismer (spesielt når anfallet sprer seg til andre deler av temporallappen) og ofte, men ikke alltid, patologiske funn ved MR eller EEG. Ikke-epileptiske panikkanfall varer vanligvis lenger (5–10 minutter), er gjerne stressrelaterte, og MR og EEG er vanligvis normale (4). Iktal angst er rapportert å forekomme hos opptil 15–20 % av pasienter med medial temporallappsepilepsi (12).

Vi mener det er viktig å forklare pasient og pårørende at angsten som pasienten opplever, skyldes epileptiske forstyrrelser. Dette vil sannsynligvis kunne bedre etterlevelsen av behandlingen.

Postiktal angst opptrer timer og noen ganger dager etter et langvarig anfall eller en anfallsserie, og er gjerne kombinert med forvirring og dysfori (4). Rundt en tredel av pasienter med postiktal angst har hatt angst også før epilepsien debuterte (11).

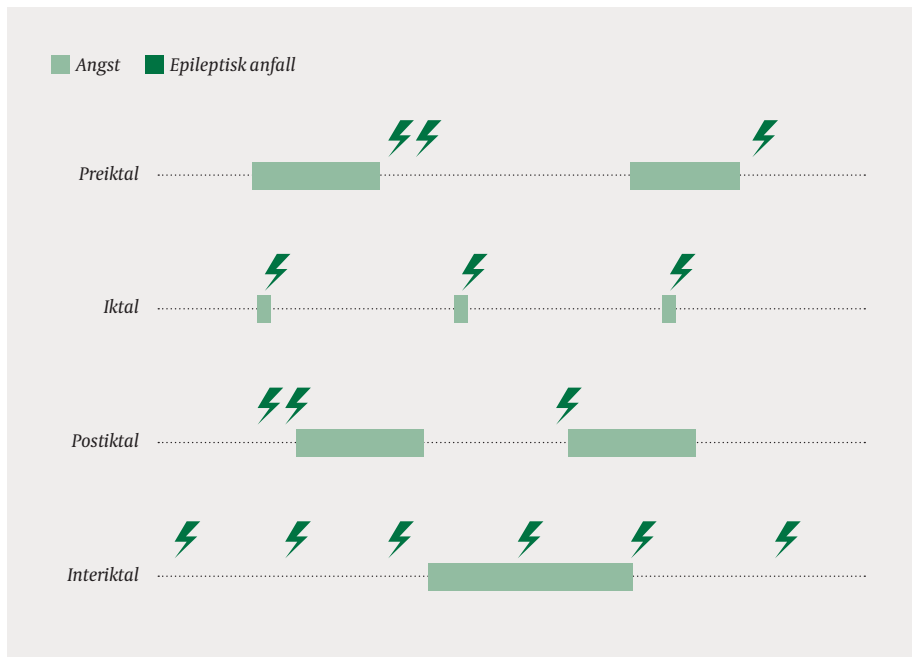
Interiktal angst

Angst som opptrer uavhengig av anfallene, er vanligst og er som oftest av generalisert type. Også her er pasienter med temporolimbisk epilepsi mest utsatt (13).

Etiologi og patofysiologi

Som regel er det sammensatte årsaker til psykiske lidelser hos pasienter med epilepsi. I tillegg til nevrobiologiske årsaker kommer gjerne psykososiale problemer og legemiddelbivirkninger.

Det er gode holdepunkter for at iktal angst hos pasienter med temporolimbisk epilepsi hovedsakelig er generert fra amygdala. Man kan imidlertid også se iktal angst hos pasienter med epileptiske forstyrrelser i orbitofrontal korteks og fremre deler av gyrus cinguli (14). Gyrus cinguli regulerer blant annet funksjoner i amygdala, og man har antatt at angst er en følge av at denne regulatoriske funksjonen forstyrres (15). Hos pasienter med sosial



Figur 1 Tidsmessig relasjon mellom epileptiske anfall og angstsymptomer

angst er det funnet forstyrrelser i det amygdalo-orbitofrontale nettverket (4).

Angst og epilepsi har noen bakenforliggende nevrokjemiske fellestrekk som særlig involverer GABA og serotonin. Eksempelvis har GABAerge legemidler som valproat, fenobarbital og benzodiazepiner både anfalls- og angstdempende egenskaper (16). Hos friske forskerspøner er det funnet en negativ korrelasjon mellom GABA-nivået i frontalkorteks og nevrotisisme (17). Redusert serotoninreseptorbinding er vist både hos pasienter med panikkangst og hos pasienter med epilepsi (18).

Sannsynligvis spiller også genetiske mekanismer en rolle (2). I en studie av pasienter med temporallappsepilepsi fant man at et spesifikt allel av 5-HT_{1A}-reseptor-genet (C1019G-polymorfisme) var en uavhengig risikofaktor for angst (2). En større arvelighetsanalyse peker også på en genetisk sammenheng mellom epilepsi og angst (19).

Epilepsi skiller seg fra de fleste andre kroniske sykdommer med sin uforutsigbare opptreden. For mange skaper dette angst og utrygghet selv om de har god anfallskontroll. Angst for å få et anfall i butikken, i teateret eller på toget – med de konsekvenser det kan

Ramme 1

Typen angst ved epilepsi
Periiktal
preiktal angst (anfallsprodromer)
iktal angst
postiktal angst
Interiktal angst
generalisert angst
fobisk angst
sosial fobi (sosiale angstforstyrrelser)
spesifikk fobi
panikk lidelse med eller uten agorafobi
tvangstanker og -handlinger
posttraumatisk stress
Interiktal angst spesifikt knyttet til epilepsien
angst knyttet til diagnosen
angst for anfall
angst for bivirkninger av antiepileptika

få – kan lett føre til unngåelsesatferd (20). Det er vist at psykiatrisk komorbiditet påvirker livskvaliteten hos personer med epilepsi i større grad enn anfallskontrollen (21).

Angst for legemiddelbivirkninger er ikke uvanlig, ei heller bekymring for tap av kognitive evner, enten som følge av bivirkninger eller av anfall (2).

En studie viste at personer som hadde vært sykehusinnlagt på grunn av en angstlidelse, hadde mer enn dobbelt så stor sannsynlighet for å utvikle epilepsi enn personer i kontrollgruppen (2). Det ser således ut til at angst disponerer for epilepsi, og at epilepsi disponerer for angst.

Hvordan fange opp angstlidelser blant epilepsipasienter?

En grundig anamnese er avgjørende for å avdekke eventuelle angstlidelser. Alle pasienter med epilepsi bør spørres om angst. Sentrale spørsmål er hvordan angsten ytrer seg, hvor lenge den varer, under hva slags omstendigheter den opptrer, hvor invalidiserende den er og dens relasjon til anfallene eller behandlingen. Kartleggingsverktøy i form av spørreskjemaer kan være til hjelp for å få svar på de mest relevante spørsmålene. Det er imidlertid vist at spørreskjemaer alene, for eksempel delskalaen for angst i Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A), ikke fanger opp angstsymptomer i denne pasientgruppen på en pålitelig måte (22). Det stemmer også med vår erfaring. Et annet spørreskjema, Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7), er et screeningverktøy som er raskt å administrere og som har normer for inndeling i mild, moderat og alvorlig angst (23).

Behandling

Før eventuell behandling bør man i samråd med pasient og eventuelt pårørende ha blitt

enige om at angsten er såpass invalidiserende at et behandlingsforsøk er indisert. Hva slags angst pasienten har, bør være kartlagt, likeså angstens relasjon til anfallene. Hvem som skal stå for behandlingen, avhenger av resultatet av utredningen. Ofte er det nødvendig med et samarbeid mellom nevrolog eller nevropediater og andre behandlere, for eksempel distriktspsykiatrisk senter eller privatpraktiserende psykolog eller psykiater.

Ved periiktal angst er det aller viktigste tiltaket å bedre anfallskontrollen. I tillegg kan det være behov for å lære bestemte mestringsstrategier, noe som må tilpasses individuelt.

International League Against Epilepsy har utarbeidet retningslinjer for behandling av interiktal angst og depresjon (24). Kognitiv atferdsterapi er den foretrukne behandlingsformen ved angstlidelser generelt i befolkningen. Legemidler for å dempe angsten bør man helst unngå. Mange fastleger behersker kognitiv terapi og/eller eksponeringsterapi. Der som man likevel må ty til legemidler, ofte i kombinasjon med annen behandling, bør man velge selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller selektive serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI), for eksempel sertralin eller paroksetin. Det har lenge vært en utbredt frykt for at SSRI- eller SNRI-preparater kan senke anfallsterskelen hos epilepsipasienter. Denne frykten har vist seg ugrunnet så sant man holder seg til terapeutiske doser (25, 26). Høyere doser, derimot, kan virke anfallsforsterkende. En studie viste at langvarig bruk av SSRI-preparater kan forsterke epileptogenesen i en kindlingmodell hos rotter (27). Om dette har overføringsverdi til mennesker, vet vi ikke. Vi vet heller ikke om disse preparatene har den samme antidepressive og angstdempende effekten hos epilepsipasienter som hos psykiatriske pasienter. Dessverre finnes det ingen kontrollerte studier på dette feltet. De siste årene har det dessuten blitt reist spørsmål om hvorvidt slike preparater øker suicidalfaren, uavhengig av om pasienten har hatt depresjon før legemid-

delbehandlingen eller ikke. En undergruppe av pasienter ser også ut til å være disponert for å utvikle alvorlige psykiske bivirkninger av antiepileptika, uavhengig av preparatens virkningsmekanisme. Personer med epilepsi har en forhøyet risiko for selvmord. Sannsynligvis er det flere og sammensatte årsaker til dette (28, 29).

Hos epilepsipasienter med angst bør man unngå antiepileptika som kan ha negative psykotrope egenskaper, for eksempel levetiracetam, topiramet, zonisamid og felbamat. I slike tilfeller anbefaler vi bruk av preparater som kan ha stemningsstabiliserende og angstdempende egenskaper, eksempelvis lamotrigin, karbamazepin, valproat eller pregabalin.

Benzodiazepiner, lakosamid og pregabalin har særlig angstdempende egenskaper (30, 31), men det er viktig å kjenne til at langtidsbruk av benzodiazepiner kan forsterke angst, og at det er et misbrukspotensial knyttet til pregabalin.

Ved psykofarmakologisk behandling av epilepsipasienter bør man være oppmerksom på at enzyminduserende antiepileptika (for eksempel karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) interagerer med psykofarmaka, slik at serumkonsentrasjonen av psykofarmaka reduseres. Av den grunn er det lettere å kombinere psykofarmaka med et nyere, ikke-enzyminduserende antiepileptikum (4).

Sammenlignet med dem uten angst er det vist at epilepsipasienter med angst oftere har legemiddelbivirkninger (32) og en dårligere effekt av så vel antiepileptika (33) som epilepsikirurgi (22).

Mottatt 20.11.2017, første revisjon innsendt 30.5.2018, godkjent 21.8.2018.

MIA TUFT

er spesialist i nevropsykologi og arbeider til daglig med sjeldne epilepsirelaterte sykdommer ved Oslo universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLIVER HENNING

er spesialist i nevrologi og psykiatri, med spesialkompetanse i epileptologi. Han er overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KARL O. NAKKEN

er pensjonert nevrolog. Han var i mange år medisinsk sjef ved Spesialsykehuset for epilepsi (SSE) i Sandvika. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Eisai.

LITTERATUR

- 1 Josephson CB, Jetté N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry* 2017; 29: 409–24.
- 2 Munger Clary HM. Anxiety and epilepsy: what neurologists and epileptologists should know. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 445.
- 3 Kwon OY, Park SP. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol* 2014; 10: 175–88.
- 4 Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D et al. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 161–71.
- 5 Jacoby A, Baker GA, Steen N et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia* 1996; 37: 148–61.
- 6 Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48: 2336–44.
- 7 Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 HealthStyles Survey. *Epilepsia* 2006; 47: 1915–21.
- 8 Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC et al. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTL. *Epilepsia* 2017; 58: 1268–76.
- 9 Pham T, Sauro KM, Patten SB et al. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58: e107–10.
- 10 Guimond A, Braun CM, Bélanger E et al. Ictal fear depends on the cerebral laterality of the epileptic activity. *Epileptic Disord* 2008; 10: 101–12.
- 11 Mula M. Psychiatric comorbidity in epilepsy. I: Shorvon S, Guerrini R, Cook M, Lhatoo SD, red. *Epilepsy and epileptic seizures*. Oxford: Oxford University Press, 2013: 211–9.
- 12 Vazquez B, Devinsky O. *Epilepsy and anxiety*. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (suppl 4): S20–5.
- 13 Torta R, Keller R. Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl 10): S2–20.
- 14 Tang WK, Lu J, Ungvari GS et al. Anxiety symptoms in patients with frontal lobe epilepsy versus generalized epilepsy. *Seizure* 2012; 21: 457–60.
- 15 Biraben A, Taussig D, Thomas P et al. Fear as the main feature of epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 186–91.
- 16 Möhler H. GABA receptors in central nervous system disease: anxiety, epilepsy, and insomnia. *J Recept Signal Transduct Res* 2006; 26: 731–40.
- 17 Goto N, Yoshimura R, Moriya J et al. Critical examination of a correlation between brain gamma-aminobutyric acid (GABA) concentrations and a personality trait of extroversion in healthy volunteers as measured by a 3 Tesla proton magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Res* 2010; 182: 53–7.
- 18 Neumeister A, Bain E, Nugent AC et al. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *J Neurosci* 2004; 24: 589–91.
- 19 Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018; 360: 1–12.
- 20 Newsom-Davis I, Goldstein LH, Fitzpatrick D. Fear of seizures: an investigation and treatment. *Seizure* 1998; 7: 101–6.
- 21 Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 106–16.
- 22 Gandy M, Sharpe L, Perry KN et al. Anxiety in epilepsy: a neglected disorder. *J Psychosom Res* 2015; 78: 149–55.
- 23 Seo JG, Cho YW, Lee SJ et al. Validation of the generalized anxiety disorder-7 in people with epilepsy: a MEPSY study. *Epilepsy Behav* 2014; 35: 59–63.
- 24 Kerr MP, Mensah S, Besag F et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 2133–8.
- 25 Alper K, Schwartz KA, Kolts RL et al. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 345–54.
- 26 Kanner AM. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: A review of the evidence. *Epilepsy Behav* 2016; 61: 282–6.
- 27 Cardamone L, Salzberg MR, Koe AS et al. Chronic antidepressant treatment accelerates kindling epileptogenesis in rats. *Neurobiol Dis* 2014; 63: 194–200.
- 28 Ekinci O, Titus JB, Rodopman AA et al. Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 8–18.
- 29 Mula M, Sander JW. Suicide risk in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Bipolar Disord* 2013; 15: 622–7.
- 30 Moseley BD, Cole D, Iwuora O et al. The effects of lacosamide on depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2015; 110: 115–8.
- 31 Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: an evidence-based approach. *Epilepsia* 2013; 54 (suppl 1): 13–8.
- 32 Cramer JA, Blum D, Reed M et al. The influence of comorbid depression on seizure severity. *Epilepsia* 2003; 44: 1578–84.
- 33 Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J et al. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 363–76.

SIV GYDA AANES

siv.gyda.aanes@nordlandssykehuset.no
 Avdeling for kreft og lindrende behandling
 Nordlandssykehuset

CARSTEN NIEDER

Avdeling for kreft og lindrende behandling
 Nordlandssykehuset
 Institutt for klinisk medisin
 Universitetet i Tromsø

JAN PRYTZ

Bilediagnostisk avdeling
 Nordlandssykehuset

FRANCIS ODEH

Institutt for klinisk medisin
 Universitetet i Tromsø
 Nevrologisk avdeling
 Nordlandssykehuset

En mann i 50-årene med nevrologiske symptomer under kreftbehandling

Ved nye nevrologiske symptomer hos pasienter med kreft er det viktig å tenke differensialdiagnostisk bredt. Selve kreftsykdommen, men også behandlingen og omstendighetene rundt en alvorlig diagnose kan alle påvirke pasienten og gjøre det utfordrende å vite hva som er årsaken til endringer i helsen. Utfyllende informasjon om kliniske funn og aktuell behandling til samarbeidende spesialister kan være avgjørende for å finne riktig diagnose.

En mann i 50-årene, som fra tidligere stort sett var frisk, fikk påvist rektalkreft med spredning til lever. Etter tverrfaglig vurdering begynte han med neoadjuvant kjemoterapi i form av fluorouracil (5-FU), oksaliplatin og kalsiumfolinat (FLOX) før strålebehandling med god radiologisk effekt på levermetastaser. Deretter gjennomgikk pasienten en ukomplisert ope-

rasjon med rektumreseksjon og endekolostomi for å forhindre komplikasjoner fra primærsvulsten. Etter operasjonen fortsatte han med samme cellegiftbehandling, men utviklet raskt benmargstoksitet med trombocytopeni på $84 \cdot 10^9/l$ (referanseområde: 130–400) og nøytropeni på $1,0 \cdot 10^9/l$ (1,7–8,0) til tross for reduserte doser av cytostatika og etter hvert seponering av oksaliplatin.

Etter seks måneders behandling med cytostatika, inkludert lengre pauser mellom kurgrunnet trombocytopeni, progredierte kreftsykdommen med ytterligere spredning til lunger. Cellegiftbehandling ble endret til fluorouracil, irinotekan og bevacizumab. Etter kun én kur oppsto en ny benmargstoksitet i form av trombocytopeni. Av den grunn ble behandlingen endret til monoterapi med irinotekan og cetuximab, en epidermal vekstfaktorreseptorhemmer. Ved første evaluering ble det konkludert med progrediering av pasientens kreftsykdom. Radiologisk så man progrediering av levermetastaser, og biokjemisk var det stigende karsinoembryonalt antigen (CEA) fra $42 \mu g/l$ til $71 \mu g/l$ (< 5) og økning av leverprøver med alaninaminotransferase (ALAT) $76 U/l$ (< 70), alkalisk fosfatase (ALP) $300 U/l$ (< 105), gammaglutamyltransferase (GT) $860 U/l$ (< 115), laktatdehydrogenase (LD) $400 U/l$ (< 205) og aspartataminotransferase (ASAT) $93 U/l$ (< 45).

Dette tydet på behandlingssvikt og dårlig toleranse også etter tredjelinjebehandling. Etter en måneds behandlingspause ble det dermed startet opp med peroral regorafenib, en multikinasehemmer. Kuren ble tatt daglig i tre uker, fulgt av en ukes pause.

Ved evaluering etter to fullførte sykluser (totalt åtte uker) hadde pasienten synkende nivåer av kreftmarkøren karsinoembryonalt antigen (fra $92 \mu g/l$ ved oppstart til $32 \mu g/l$ (< 5)). Radiologisk konkluderte man med tydelig respons i lever med tilbakegang av metastaser og tilkommet nekrose. Biokjemisk så man forbedring av noen av de forhøyede lever- og gallesprøvene (ALAT $80 U/l$, ALP $378 U/l$, GT $873 U/l$, LD $284 U/l$ og ASAT $87 U/l$). Det var ingen tegn til benmargstoksitet, som han tidligere hadde utviklet raskt under behandling. Under kurene hadde han noe plager med sårhet i munn samt tørr hud og smerter i håndflater og under fotblad.

Etter fullført tredje sykklus, totalt 12 ukers behandling, kom pasienten til kreftpoliklinikken for planlagt kontroll. Han hadde siden begynnelsen av tredje sykklus bemerket økende hodepine samt vansker med å utføre dagligdagse aktiviteter. Under kuren hadde han etter hvert utviklet uttalte blemmer under fotblad og i håndflater, men disse var nå i bedring. Ifølge opplysninger fra kona var

han mer oppfarende, og hun hadde også lagt merke til at han tilsynelatende ikke så maten på nedre del av tallerkenen og spiste kun det som lå øverst. Han fortalte selv om økende redsel for å være alene og episoder med gråteanfall. Han anga forverring den siste uken med økende, svært intens vedvarende hodepine med ledsagende oppkast utover dagen. Det ble rekvirert CT caput grunnet mistanke om hjernemetastaser. Pasienten ble henvist for øyelegetilsyn, og kuren med regorafenib ble foreløpig stoppet.

Hjernemetastaser ved utbredt kreftsykdom kan gi symptomer som hodepine, gjerne morgenhodepine, med ledsagende kvalme og brekninger. Dette kan skyldes forhøyet intrakranielt trykk enten på grunn av masseeffekt av svulsten, ødem rundt svulsten og/eller sekundær hydrocephalusutvikling. Avhengig av tumorlokalisasjonen er fokalnevropologiske symptomer som pareser, synsfeltsutfall eller apraksi vanlig. Hjernemetastaser kan også forårsake fokale og/eller sekundært generaliserte epileptiske anfall, noen ganger som debut-symptom. Det kan ofte foreligge en uspesifikk cerebral funksjonssvekkelse med symptomer som økt tretthet, irritabilitet, personlighetsforandringer eller psykiatriske symptomer. Metastaser i bakre skallegrup gir ofte dobbeltsyn, vertigo og koordinasjonssvikt (1, 2).

Ved blødning i svulsten kan symptomer utvikle seg like raskt som ved et hjerneslag (1). Hjernemetastaser er vanligere enn de primære intrakranielle svulstene og ses hyppigst ved primær kreftsykdom i lunger, dernest bryst, malignt melanom, magesekk, urinveier og genitalia, og sjeldnere ved tykk- og endetarmskreft (2). MR-undersøkelse av hjernen er den mest sensitive metoden for å fremstille eventuelle hjernemetastaser. De vil da som regel fremstå som runde, velavgrensede tumorer med variabelt signal avhengig av type primærtumor og eventuell nekrose. Metastase lader vanligvis kontrast og kan være omgitt av et kraftig ødem (1).

Pasienten ble undersøkt med CT caput uten og med intravenøs kontrast. Det ble sett lavattenuasjon, som ved ødem i hvit substans oksipitalt, mest uttalt på høyre side med masseeffekt og midtlinjeforskyvning mot venstre (fig 1).

Pasienten ble innlagt på nevrologisk avdeling. Ved klinisk undersøkelse fremsto han som våken, klar og orientert for tid, sted og person. Han hadde blodtrykk på 132/88 mm Hg og regelmessig puls på 70 slag/min. Han var afebril og hadde normal respirasjonsfrekvens. Ved Donders metode fant

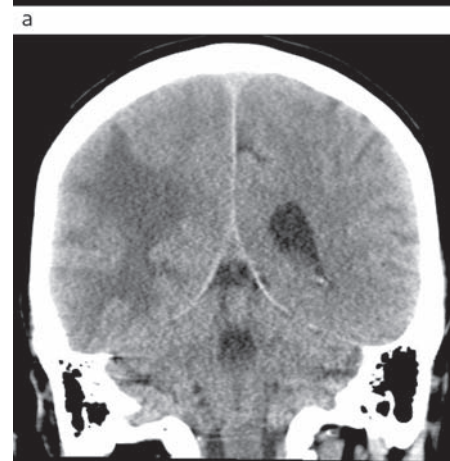
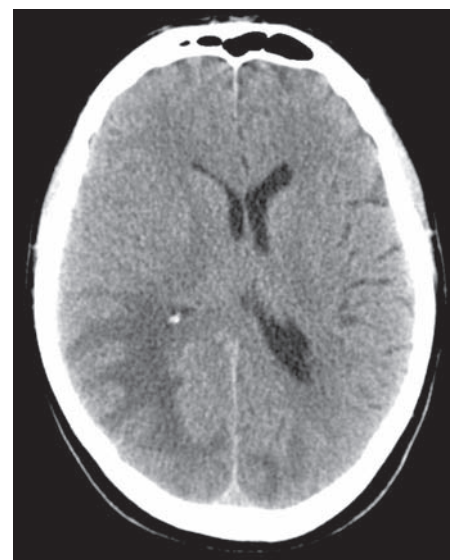
undersøkende lege innskrenket synsfelt mot venstre side, nedre kvadrant. Pasienten anga nummenhet og parestesier i fotsålene samt kuldefølelse i føttene. Det var redusert sensibilitet for berøring og stikk fra knenivå ut distalt som følge av cellegiftindusert perifer polyneuropati (kjent sekvele fra tidligere cellegiftbehandling). Han hadde sidelik, normal muskelkraft i ekstremitetene, men redusert tempo og finmotoriske evner i hendene, med lett dysdiadokinesi i venstre overekstremitet. Refleksene var sidelike, med nedadvendt plantarrefleks bilateralt. Rombergs prøve viste patologi. For øvrig var det upåfallende funn ved nevrologisk og somatisk undersøkelse. Orienterende blodprøver viste trombocytopeni $106 \cdot 10^9/l$ (130–400), senkning 28 mm/t (<20), CRP 39 mg/l (<5), ALP 353 U/l (<105), GT 661 U/l (<115), LD 269 U/l (<205) og CEA 49 $\mu g/l$ (<5). Ellers var det upåfallende funn i blodprøver, inkludert differensialtelling av leukocytter.

Ved øyelegeundersøkelse ble det konkludert med homonym kvadrantanopsi (synsfeltsutfall i begge nedre venstre kvadranter), ellers normale funn. På bakgrunn av uttalte trykksymptomer og påvist hjerneødem på CT mistenkte man primært hjernemetastaser, og det ble derfor startet behandling med høydose perorale kortikosteroider. Pasienten ble henvist til MR caput grunnet fortsatt mistanke om hjernemetastaser.

Allerede dagen etter innleggelsen var pasienten i klinisk bedring og fikk dra hjem på permisjon i påvente av MR-undersøkelse. Ergoterapeut utførte kognitiv testing med Trandex-skår, der pasienten skåret 46/60 poeng med trekk for orientering, hukommelse, konsentrasjon og abstrakt tenkning. Dette tydet på en lett kognitiv svik.

MR caput med intravenøs kontrast (fig 2) viste økt signal i hvit substans i høyre temporal- og oksipitalregion samt i mediale venstre oksipitalregion ved T2-vektning og FLAIR-sekvenser. Det var ingen restriksjon på diffusjonsvektet serie (vanlig ved hjerneinfarkt, abscess og i svulster), men økt ADC-verdi (apparent diffusion coefficient). Dette tydet på økt vanninnhold i hjernevevet, best forenlig med et vasogent ødem. Det var ingen patologisk kontrastoppladning eller kontrastladende lesjoner, noe som talte mot metastaser, abscess eller primær hjernesvulst, men man så tallrike punktformige blødninger i cortex i de aktuelle områdene på suceptibilitetsvektet sekvens. MR-spektroskopi viste normal metabolittfordeling, som også talte mot tumor.

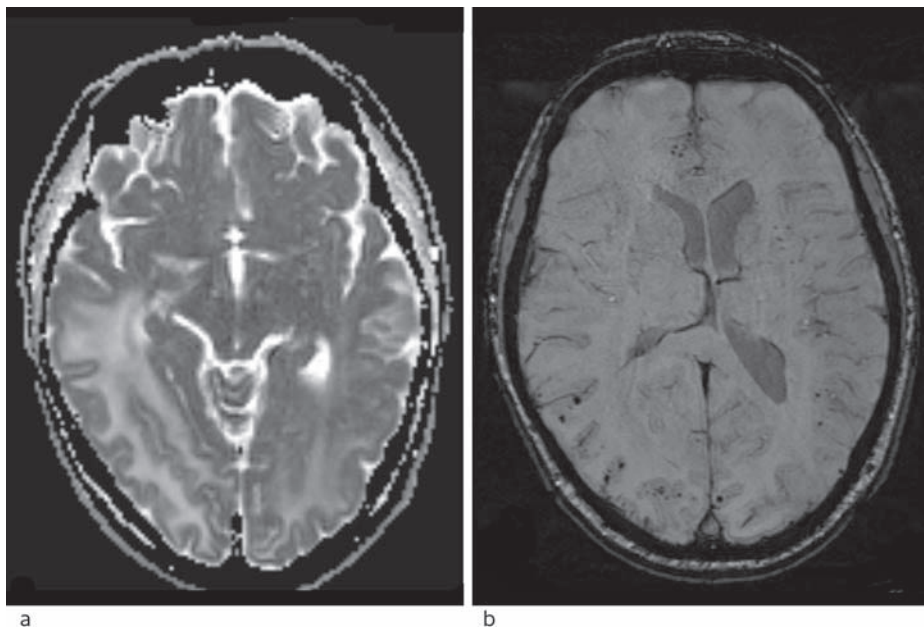
Differensialdiagnostisk kunne dette være forenlig med gliomatosis cerebri, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) eller posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES).



Figur 1 CT caput i aksialt snitt (a) og koronalt snitt (b) viser utbredte lavtethetsforandringer oksipitotemporalt på høyre side og oksipitalt på venstre side som kan være forenlig med ødem. Det ses ingen blødninger.

Gliomatosis cerebri er en ekstremt sjelden hjernesvulst som utgår fra astrocytter. Karakteristisk vokser denne diffus i hvit substans og affiserer minst tre lapper. Vanligvis presenterer denne svulsten et fredelig klinisk bilde, mens det radiologisk sett er en omfattende lesjon (3).

Progressiv multifokal leukoencefalopati er en demyeliniserende sykdom i hjernen forårsaket av reaktivering av latent John Cunningham-virus (JCV, et humant polyomavirus) hos immunkompromitterte pasienter (4). Tilstanden kan gi subakutte nevrologiske symptomer som kognitive vansker, motoriske sym-



Figur 2 MR caput. a) ADC-kart fra diffusjon viser høye verdier forenlig med vasogent ødem. b) Suceptibilitetsvektede sekvenser (SWI) viser tallrike, punktførmige lesjoner med svært lavt signal forenlig med mikrobldninger spreddt i cortex i begge hemisfærer, med overvekt oksipitalt på høyre side.

ptomter som hemi- eller monoparese, ataksi samt synsforstyrrelser som hemianopsi og diplopi (4). Vår pasient kunne ha vært immunosupprimert som følge av behandlingen med regorafenib og også som følge av tidligere cellegiftbehandling, men hadde ingen leukopeni ved innleggelse og hadde ved kontrollene heller ikke vært immunosupprimert under behandlingen med regorafenib.

Polymerasekjedereaksjonstest (PCR) var negativ for John Cunningham-virus. Det gjorde progressiv multifokal leukoencefalopati mindre sannsynlig.

Ut fra sykehistorien, sykdomsforløpet og MR-funn med vasogent ødem og multiple kortikale småblødninger i oksipitalregionene, vurderte vi at diagnosen posterior reversibel encefalopati-syndrom var mest sannsynlig, forårsaket av tumorrettet behandling med regorafenib.

Regorafenib og kortikosteroidbehandling ble seponert, og pasienten opplevde spontan og rask bedring med tilbakegang av hodepine, normalisering av synsfelt, tempo og balanse uten ytterligere tiltak. Ved poliklinisk kontroll en måned senere hadde han full restitusjon av sine nevrologiske symptomer, med normal klinisk status. MR caput viste betydelig tilbakegang av lesjo-

nene. CT caput tatt etter tre måneder viste fortsatt beskjedne restforandringer rundt bakre horn av høyre sideventrikkel og tilbakegang av midtlinjeforskyvning. Pasienten syntes da han hadde noe mer vansker med hukommelsen, og klinisk, biokjemisk og radiologisk var det tegn til progrediering av kreftsykdommen. Han døde av kreftsykdom tre måneder senere.

Diskusjon

Posterior reversibel encefalopati-syndrom er et oftest reversibelt syndrom som kan oppdages radiologisk. Forekomsten er ukjent, men tilstanden vurderes å være underdiagnostisert. Den rammer alle aldersgrupper, 2–90-årsalder, og oppfattes å ha en høyere utbredelse hos kvinner på grunn av sin tilknytning til preeklampsi, selv om dette ikke er publisert (5). Posterior reversibel encefalopati-syndrom er tidligere beskrevet i Tidsskriftet hos et barn med kramper og plutselig synstap under cellegiftbehandling (6). Klinisk kan tilstanden presentere seg med en rekke nevrologiske manifestasjoner, vanligvis med en (sub)akutt debut som strekker seg fra timer til uker. Presenterende symptomer er ofte uspesifikke, med kognitive forstyrrelser,

forvirring, bevissthetsreduksjon, hodepine, synsutfall og krampeanfallet som de vanligste symptomene. Ved alvorlige tilfeller kan tilstanden føre til koma og død (7).

Radiologisk er syndromet preget av karakteristiske funn med ødem i hvit substans, oftest i bakre (parieto-okspitale) deler av hjernen (5). I motsetning til bilaterale bakre infarkter, er oftest calcarine og paramediane deler av oksipitallappen uten ødem. MR spiller en viktig diagnostisk rolle (8), da lesjonene har økt signal på MR-bilder med T2-vekting og FLAIR-kontrast. Vanligvis har disse lesjonene en høy ADC-verdi på diffusjonssekvensen, en indikator på vasogent ødem og dermed reversibilitet og bedre prognose (9, 10). Bruk av suceptibilitetsvektede sekvenser (SWI), en forholdsvis ny metode har vist at mikrobldninger er vanlig i affiserte områder hos pasienter med posterior reversibel encefalopati-syndrom, hovedsakelig i cortex, men også i hvit substans (8).

Det er omdiskutert hvorvidt navnet er beskrivende for de kliniske og nevrologiske karakteristika. Etter at tilstanden først ble beskrevet i 1996 (5), er det blitt rapportert flere kasuistikker som viser at tilstanden ikke alltid er reversibel og at forandringene ikke alltid er lokalisert til hvit substans eller de bakre deler av hjernen (11–13).

Posterior reversibel encefalopati-syndrom assosieres med stadig flere medisinske tilstander hvor den kan opptre som en komplikasjon. Vanligste tilstander er hypertensjon, (pre)eklampsi, nyresvikt, sepsis og autoimmune sykdommer. Syndromet kan også opptre direkte under behandling med immunmodulerende og cytotoxiske medikamenter. Tilstanden er en sjelden komplikasjon av angiogenesehemmerbehandling, men er dokumentert ved behandling med sorafenib, sunitinib og pazopanib. Regorafenibassosiert posterior reversibel encefalopati-syndrom er imidlertid kun publisert i ett tilfelle tidligere (14).

Regorafenib hemmer proteinkinaser involvert i tumorangiogenese, onkogenese, metastasering og tumorimmunitet (15). Indikasjonen er metastasert kolorektalkreft, der pasienten tidligere er behandlet med fluoropyrimidinbasert kjemoterapi uten tilfredsstillende effekt. I nasjonale retningslinjer for tykk- og endetarmskreft er midlet godkjent til bruk i tredjelinjebehandling hos pasienter med god allmenntilstand. Det har vist å øke median overlevelse med 1,4 måneder sammenlignet med placebo og anbefales ikke brukt rutine-

messig på grunn av begrenset nytteverdi (16).

Patogenesen ved posterior reversibel encefalopati-syndrom er ennå uklar, men antatt mekanisme er endotelial dysfunksjon etter direkte toksisk virkning på vaskulært endotel (8). I de tilfellene hvor pasientene har høyt blodtrykk og utvikler tilstanden, kan årsaken være blodtrykksøkning ut over det den cerebrale autoreguleringen greier å håndtere. Man tror her at et høyt cerebralt perfusjons-trykk med påfølgende skade på blod-hjernebarrieren kan gi vasodilatasjon og hyperperfusjon med påfølgende vaskulær lekkasje og hjerneødem (17). Hos vår pasient var det høyeste målte blodtrykket 149/91 mm Hg, og

dermed var det mindre sannsynlig at hypertensjon skulle være årsak her. Per i dag er det ingen konsensus for spesifikk behandling av posterior reversibel encefalopati-syndrom, kun symptomatisk tilnærming. Tidlig identifisering og behandling av underliggende årsak til tilstanden vektlegges for å unngå komplikasjoner og varige nevrologiske utfall, i verste fall dødsfall grunnet utvikling av cytotoxisk ødem, blødninger og iskemi (8, 10).

I mange tilfeller av posterior reversibel encefalopati-syndrom er immunsuppressive eller cytotoxiske medikamenter identifisert som årsak til de nevrologiske manifestasjonene. Behandlingsstrategi er derfor å seponere

denne behandlingen. Imidlertid er det om diskutert om nedtrapping eller umiddelbar seponering av utløsende preparat er nødvendig, eller om dosereduksjon kan være tilstrekkelig (18, 19). Det er heller ingen konsensus om terapeutisk tilnærming etter at de nevrologiske symptomer har avtatt, men tilbakefall anses å forekomme meget sjelden. Prognosen er god, oftest med normalisering i løpet av noen få dager til uker.

Pasienten er ikke lenger i live, men ga samtykke før sin død til at artikkelen med bilder skulle bli publisert.

Mottatt 25.1.2018, første revisjon innsendt 8.6.2018, godkjent 27.8.2018.

SIV GYDA AANES

er lege i spesialisering innen onkologi.

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

CARSTEN NIEDER

er dr.med., spesialist i onkologi, overlege og professor II.

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

JAN PRYTZ

er spesialist i radiologi og overlege.

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

FRANCIS ODEH

er dr.med., spesialist i nevrologi, overlege og førsteamanuensis.

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

LITTERATUR

- Khasraw M, Posner JB. Neurological complications of systemic cancer. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1214–27.
- Christensen TD, Spindler KL, Palshof JA et al. Systematic review: brain metastases from colorectal cancer—Incidence and patient characteristics. *BMC Cancer* 2016; 16: 260.
- Rudà R, Bertero L, Sanson M. Gliomatosis cerebri: a review. *Curr Treat Options Neurol* 2014; 16: 273.
- Tan CS, Korolnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425–37.
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494–500.
- Mjelle AB, Donner EM, Berg A. Et barn med kramper og plutselig synstap under cellegiftbehandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2015; 135: 441–4.
- Lee VH, Wijedicks EF, Manno EM et al. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 2008; 65: 205–10.
- Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol* 2015; 14: 914–25.
- Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1320–7.
- Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1038–48.
- Antunes NL, Small TN, George D et al. Posterior leukoencephalopathy syndrome may not be reversible. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 241–3.
- Casey SO, Sampaio RC, Michel E et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1199–206.
- Narbone MC, Musolino R, Granata F et al. PRES: posterior or potentially reversible encephalopathy syndrome? *Neuro Sci* 2006; 27: 187–9.
- Myint ZW, Sen JM, Watts NL et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome during regorafenib treatment: a case report and literature review of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with multikinase inhibitors. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13: 127–30.
- Crona DJ, Keisler MD, Walko CM. Regorafenib: a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor for colorectal cancer and gastrointestinal stromal tumors. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1685–96.
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–12.
- Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1043–9.
- Hammerstrom AE, Howell J, Gulbis A et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in hematopoietic allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2013; 88: 301–5.
- Singer S, Grommes C, Reiner AS et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with cancer. *Oncologist* 2015; 20: 806–11.

HANNE SETHER LILLEBERG

hannelilleberg@gmail.com
Medisinsk fakultet
Universitetet i Bergen

IVAR ANDERS EIDE

Nyremedisinsk avdeling
Akershus universitetssykehus

JOHN TERJE GEITUNG

Radiologisk avdeling
Akershus universitetssykehus

MY HANNA SOFIA SVENSSON

Nyremedisinsk avdeling
Akershus universitetssykehus

Akutt glomerulonefritt utløst av parvovirus B19

En ung kvinne ble rammet av feber, generelle ødemer, leddsmerter og tungpust. En i utgangspunktet forbigående, harmløs infeksjon viste seg her gjennom et alvorligere forløp med akutt glomerulonefritt.

En tidligere frisk kvinne i 30-årene ble innlagt på sykehus etter en fire uker lang sykehistorie med flankesmerter, feber og gradvis økende generelle ødemer. Siste uke før innleggelse ble hun tiltagende tungpustet og slapp. Hun hadde smerter i hodet, nakken, øvre del av magen og flere ledd. Ved innkomst fant man at pasienten hadde generelle ødemer, blodtrykk 124/68 mm Hg, pulsfrekvens 65 slag/min, respirasjonsfrekvens 14 pust/min, temperatur 36,8 °C, palpasjonsømheter i epigastriet og dempning bilateralt over nedre del av thorax. Røntgen thorax viste sparsomt bilateral pleuravæske uten behov for tapping. Blodprøver viste kreatinin 110 µmol/l (referanseområde 45–90 µmol/l), hemoglobin 9,0 g/dl (11,7–15,3 g/dl), trombocytter $139 \cdot 10^9/l$ ($145\text{--}390 \cdot 10^9/l$), albumin 27 g/l (36–48 g/l) og alaninaminotransferase 80 U/l (10–45 U/l). Urinstiks viste

protein 2+, erytrocytter 1+, leukocytt negativ og nitritt negativ.

Urin-albumin-kreatinin-ratio var lett forhøyet på 8,7 mg/mmol (< 3 mg/mmol). Urinmikroskopi viste enkelte dysmorfe erytrocytter og kornede sylindre, men få nøytrofile og ingen eosinofile granulocytter eller celsylindre.

Pasienten hadde altså nyreaffeksjon presentert klinisk med hematuri, proteinuri og kreatininstigning. Ultralyd abdomen og senere CT thorax/abdomen viste flere funn: multiple forstørrede lymfeknuter i armhule, mediastinum, lysker og paraaortalt, hvor største lymfeknute i venstre lyske målte 0,5 × 2 cm. Videre viste CT ødem i mediastinalt fettvev, periportalt ødem i lever og galleblærevegg (figur 1), bilateral pleuravæske og små mengder ascitesvæske. Hun hadde anemi og trombocytopeni, men ikke mangel på jern, vitamin B₁₂ eller folat. Det var ingen hemolyse. Hemofec var negativ. Pasienten hadde ikke hatt menstruasjon på lenge grunnet hormonspiral. Senkningsreaksjon, C-reaktivt protein, leukocytt og laktatdehydrogenase var normale. Blodprøver viste lavt nivå av C3 (komplementfaktor) på 0,57 g/l (0,90–1,8 g/l) og normal C4 forenelig med akutt, postinfeksiøs glomerulonefritt. Prøver for antinukleære antistoffer, antinøytrofile cytoplasmiske anti-

stoffer (ANCA), antistoffer mot glomerulus basalmembran, anti-cykliske citrullinerte peptider og revmatoid faktor var negative. Følgelig var systemisk sykdommer som systemisk lupus erythematosus, ANCA-positiv vaskulitt og Goodpastures syndrom lite sannsynlige årsaker til dette kliniske bildet.

Pasientens virusserologi var positiv for både immunglobulin G og M for humant parvovirus B19. Dette taler for en aktuell eller nylig gjennomgått infeksjon. Konklusjonen ble at pasienten hadde akutt glomerulonefritt utløst av parvovirus B19. Dette støttes av at pasienten nylig hadde hatt kontakt med et parvovirus B19-infisert barn. Andre virusprøver var forenelige med tidligere gjennomgått primærinfeksjon med cytomegalovirus og Epstein-Barr-virus. Pasientens symptomer gikk tilbake uten behandling, og hun hadde få måneder senere normalisert nyrefunksjon. Nyrebiopsi ble derfor ikke tatt.

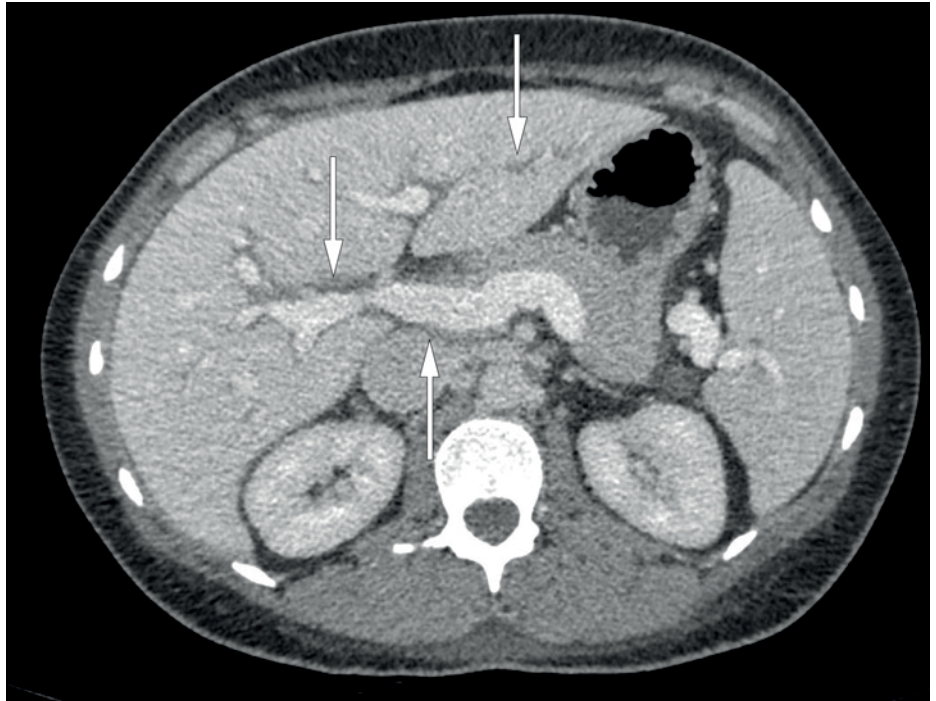
Diskusjon

Nefrittisk og nefrotisk syndrom er mulige presentasjonsformer ved glomerulonefritt. Ved nefrittisk syndrom er vanlige funn hematuri,

mild til moderat proteinuri, hypertensjon og ødemer. Mange med nefrittisk syndrom vil ha nedsatt nyrefunksjon (1). Nefrotisk syndrom er en noe mindre vanlig presentasjonsform ved glomerulonefritt og kjennetegnes av proteinuri (> 3 g/døgn), hypoalbuminemi (< 30 g/l), ødemer og lipidforstyrrelser (2). Vanlige skademekanismer ved glomerulonefritt er nedslag av sirkulerende immunkomplekser eller dannelse av immunkomplekser i glomeruli. Disse ses ved både primære glomerulonefritter og systemiske sykdommer med glomerulær affeksjon. Både nefrittisk syndrom og noe sjeldnere nefrotisk syndrom kan ses i forløpet av eller etter infeksjoner (1).

Para- og postinfeksiøs glomerulonefritt kan forårsakes av ulike agens (1). Historisk og i ikke-vestlige deler av verden har infeksjon med streptokokker vært hyppigste årsak. Grunnet økt antibiotikabehandling utgjør virussykdommer en stigende andel av årsakene til glomerulonefritt. Eksempler er sykdommer forårsaket av cytomegalovirus, Epstein-Barr-virus, hepatittvirus og humant parvovirus B19 (2). Kliniske funn passet i vårt tilfelle godt med en virusinfeksjon. Vår pasient hadde en pågående infeksjon med parvovirus B19, som vanligvis rammer barn og ungdommer. Viruset gir som oftest et mildt, forkjølelignende sykdomsbilde eller ingen plager. Enkelte får feber og et karakteristisk utslett som betegnes erythema infectiosum, også kalt femte barnesykdom (2). Leddsmerter kan være et dominerende symptom og rammer over halvparten av affiserte voksne, og kvinner dobbelt så hyppig som menn (2).

Parvovirus B19 kan gi akutt glomerulonefritt (2). Litteraturen presenterer ulike kliniske og histologiske presentasjonsformer, hvorav det vanligste kliniske bildet er akutt nefrittisk syndrom med hypokomplementemi, feber,



Figur 1 CT abdomen viser periportalt ødem (piler).

utslett og leddaffeksjon. Det er også sett tilfeller av nefrotisk syndrom (3). Histologisk kan man ved infeksjonsrelatert glomerulonefritt se økt mengde celler rundt kapillarer i glomeruli eller i mesangiet (støttevev mellom kapillarslynger i glomeruli) med avleiringer av C3 og immunoglobulin G. Stort nedslag av C3 i glomeruli kan forklare lavt nivå i blod (1).

Parvovirus B19-infeksjoner kan en sjelden gang gi leveraffeksjon med alt fra mild stigning i transaminaser til fulminant leversvikt (4). Vår pasient hadde beskjeden økning av transaminaser, portalt ødem og ascites.

Det finnes ingen antiviral terapi mot parvo-

virus B19-infeksjon. I alvorlige tilfeller kan det gis 0,4 g intravenøse immunglobuliner per kg kroppsvekt i fem til ti døgn (5). Det ble ikke nødvendig her grunnet spontan bedring.

Kasuistikken illustrerer viktigheten av mikrobiologiske prøver ved akutt nyresvikt med uklar årsak.

Forfatterne takker radiologisk avdeling ved Akershus universitetssykehus for hjelp med valg av CT-bilde.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen med bilde blir publisert.

Mottatt 8.1.2018, første revisjon innsendt 7.6.2018, godkjent 29.8.2018.

HANNE SETHER LILLEBERG

er medisinstudent med lisens.

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

IVAR ANDERS EIDE

er ph.d., spesialist i nyremedisin og overlege.

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

JOHN TERJE GEITUNG

er professor og overlege.

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

MY HANNA SOFIA SVENSSON

er ph.d., spesialist i nyremedisin og professor.

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

LITTERATUR

- Balasubramanian R, Marks SD. Post-infectious glomerulonephritis. *Paediatr Int Child Health* 2017; 37: 240-7.
- Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 485-505.
- Waldman M, Kopp JB. Parvovirus B19 and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (suppl 1): S47-56.
- Bihari C, Rastogi A, Saxena P et al. Parvovirus b19 associated hepatitis. *Hepat Res Treat* 2013; 2013: 472027.
- Modrof J, Berting A, Tille B et al. Neutralization of human parvovirus B19 by plasma and intravenous immunoglobulins. *Transfusion* 2008; 48: 178-86.

ERLEND HEM

erlend.hem@medisin.uio.no
Klinikk psykisk helse og avhengighet
Oslo universitetssykehus

Avdeling for medisinsk atferdsvitenskap
Institutt for medisinske basalfag
Universitetet i Oslo

RANNVEIG NORDHAGEN

Asker

PER E. BØRDAHL

Høvik

Vær alltid i godt humør – helseopplysning i 1920-årene

BAKGRUNN

Mellomkrigstiden var preget av en omfattende satsning på forebyggende helsearbeid i Norge. Fysisk fostring, næringsrikt kosthold, strengt søvnregime og forbedret hygiene sto sentralt. Det var en massiv mobilisering av frivillige og fagfolk. Som ledd i denne storstilte mønstringen utkom *Hustavler for mor og barn* i 1923. Dette var ti plansjer med fyndige helseråd til å henge på veggen. Mødrene var en viktig målgruppe i helsearbeidet.

MATERIALE OG METODE

Hustavlene har vært lite omtalt i medisinsk litteratur tidligere, men kan belyse noen trekk ved datidens levesett og helsepropaganda. Vi har benyttet databaser som gir tilgang til aviser, bøker og fagmedisinsk stoff: Retriever, bokhylla.no, Oria, PubMed, Web of Science.

RESULTATER

Det er vanskelig å tallfeste hvilken effekt folkedugnaden hadde sammenlignet med politiske tiltak for bedre leveforhold. Uansett falt dødeligheten, levealderen økte og de fryktede infeksjonssykdommene ble i stor grad slått tilbake. En særlig innsats ble rettet mot barna, også her med gode resultater. Spedbarnsdødeligheten gikk tilbake og skolebarna ble friskere, sterkere, større og renere.

FORTOLKNING

Sosialhygienens avgrensning mot alminnelig disiplinering var uklar, for eksempel grensene mellom sunt kosthold og borgerlige normer. Oppdragelsen av mor og barn hadde også en normativ side som handlet om dannelse og kontroll.

HOVEDBUDSKAP

Hustavler for mor og barn var et ledd i mellomkrigstidens intensive helseoppdragelse

Mødre og barn skulle opplæres i «den hygieniske livsform»

Hustavlens ti helsebud er fortsatt aktuelle

I 1923 utga den fem år gamle Folkehelseforeningen en mappe med ti plansjer i stort format, *Hustavler for mor og barn* (fig 1). Hensikten var å bidra til barnets sunnhet ved innprenting av et sunt levevis. I mappen lå et opprop fra fysiologen Sophus Torup (1861–1937), leder av Folkehelseforeningens vitenskapelige komité. Håpet var, skrev han, at hustavlene skulle «trænge ind i alle hjem».

Professor Torup pekte på det store problem sykdom i barneårene var, og at spiren til lidelser gjennom hele livet kunne bli lagt da. Arbeidet for folkehelsen måtte begynne med barna, og for å lykkes «maa barna selv være med fra første færd». Bildene skulle tale til barnas fantasi og gjøre budskapet lett å huske.

Hustavler var kortfattede samlinger av leve-regler, ofte med religiøst innhold. Disse var alminnelige på denne tiden og ble gjerne slått opp på veggen. I dette tilfellet skulle barna hele tiden ha dem for øye, og «mor og far skal bruke dem som tekster og grundlag for fortælling og forklaring».

Hensikt og materiale

Artikkelen presenterer hustavlene fra 1923 som et eksempel på helseopplysning i mellomkrigstiden. De var ett av utallige helsefremmende initiativer. *Hustavler for mor og barn* har knapt vært omtalt i medisinsk litteratur tidligere og brukes her til å belyse noen trekk ved datidens helsepropaganda.

Til artikkelen har vi benyttet databaser som gir tilgang til aviser, bøker og fagmedisinsk stoff: Retriever, bokhylla.no, Ori, PubMed og Web of Science.

Barnas beste venner

I en begeistret anmeldelse i Aftenposten skrev sunnhetsinspektør i Kristiania Andreas Die-

sen (1881–1958) at han håpet «billedene faar stor utbredelse baade i hjemmene, i barnehaver og skoler». Bildene kunne være en pryd for barneværelset og samtidig fange barnas interesse (1).

Det som etter Diesens oppfatning gjorde dem så gode som helseopplysning, var at de viste hvordan barnas beste venner – dyrene – nettopp gjør det samme som det kreves av menneskene for å bevare sunnheten. Kunstneren illustrerte budet om å pusse tennene ved å vise en gutt som pusser tennene i den ene delen av bildet og i den andre en gruppe fugler som plasker i vann med nebbet (fig 2). Å forklare små barn nødvendigheten av å pusse tennene var ikke noen lett sak, mente Diesen. Det var nemlig ikke særlig avskrek-kende for barna at de ville få gebiss som voksne hvis de ikke pusset tennene sine. Tvert imot fant de som regel at gebiss var en ganske fiks og praktisk innretning. Kunne man derimot vise at selv fuglene pusser nebbet om morgenen, så ville de meget lett forstå at de ikke burde stå tilbake for fuglene. Spørsmålet om tannpussingen ville da få en ganske annen interesse (1). Man kan spørre hvor velvalgt både denne og andre sammenligninger var. Verken det å vaske hendene før man spiser eller det å ikke gå våt på føttene har åpenbare paralleller til dyreverdenen.

Diesen var ingen uhildet anmelder. Han satt i Folkehelseforeningens vitenskapelige komité og var medlem av redaksjonen i foreningens tidsskrift. Heller ikke anmelderen i foreningens eget tidsskrift var upartisk. Carl Schiøtz (1877–1938), sjef for skolelegevesenet i Kristiania og senere professor i hygiene, satt i samme komité. Han avsluttet med en inntrengende oppfordring til mødrene om å gå til nærmeste bokhandel for å se hustavlene – og helst kjøpe dem (2).

Forfatter og illustratør

Ideen til å lage en helseopplysende bildeserie for barn kom fra sanatorielegen Thomas Schram (1882–1950) (1). De kortfattede levereglene hadde han laget sammen med Regine Normann (1867–1939). Som forfatter hadde hun skrevet for barn og som lærer sto hun inne for det pedagogiske.

Bildene i mappen var laget av Dagfin Werenskiold (1892–1977), en av våre mest særpregede kunstnere (3). Mest kjent er hans trerelieffer i Borggården i Oslo rådhus og bronsedørene til Oslo domkirke. Han laget

malerier, kirke-, skole- og sykehusutsmykninger og var aktiv som bokillustratør.

De første tiårene av 1900-tallet var tiden for vitalismen, en kunstretning preget av dyrking av natur og menneske, kropp og sunnhet, slik også hustavlene vitner om.

Ti gode råd

Det var neppe tilfeldig at mappen inneholdt ti råd, ett for hver finger, som de ti bud. Det var sentral barnelærdom.

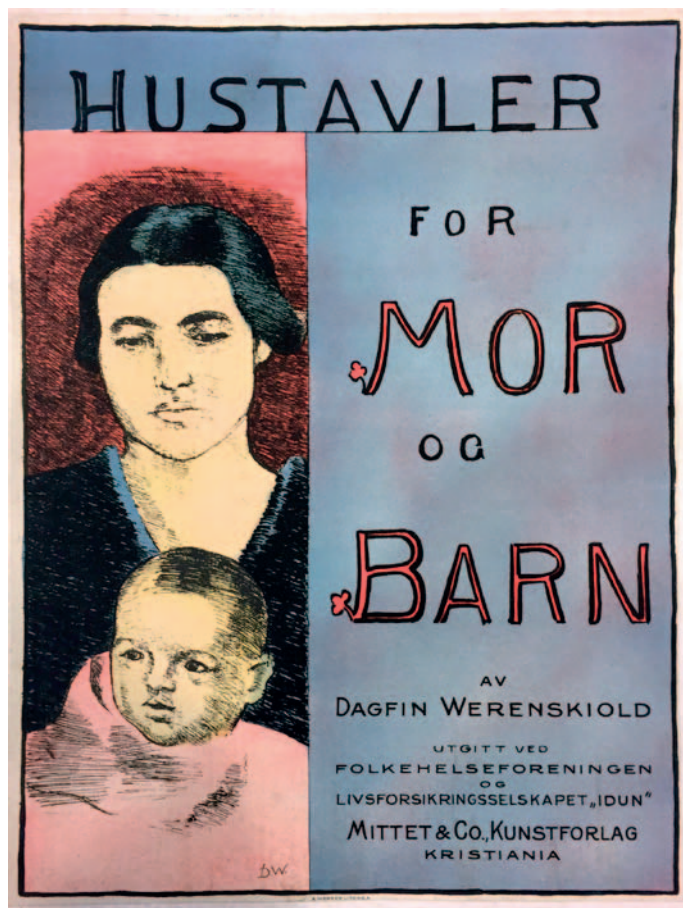
Hele fire av ti bilder omhandler fødeinntak: spis ikke i utide; puss tenner (fig 1); vask hender før du spiser; spis langsomt, tygg godt (fig 3) (4, 5) – mens bare ett dreier seg om det vi kanskje kan kalle mentalhygiene, det oppløftende: *Vær alltid i godt humør* (fig 4). Vi ville kanskje også forventet et bud om fysisk aktivitet, men det dekkes nok av det konsise *Vær glad i sol og frisk luft*. Lek medførte bevegelse.

Budene var generelle. Det var ikke klare regler for når man skulle stå opp, legge seg eller hvor ofte man skulle bade. De detaljerte rådene fikk man andre steder (6).

Oppdragelse av mor

Hustavlene var klar i sin tittel. De var myntet på mor og barn. Plansjene skulle støtte – og oppdra – mor i hennes oppdragelse av barna. Det var, som medisinhistorikeren Aina Schiøtz har påpekt, «kvinnene som var tildelt hovedansvaret for de mest sentrale områdene innen hygienearbeidet – for renhold, matstell, spedbarnspleie og barneoppdragelse. Og det var kvinnene som fikk skyllebøttene for urenslighet og slett ernæring, og for at barna og andre familiemedlemmer ble utsatt for smitte og sykdom» (7).

Helseoppdragelse rettet mot individet hadde bred plass i mellomkrigstiden, og mødrene var en viktig målgruppe. Det var ulike stemmer i forebyggingsarbeidet, blant annet arbeiderkvinnene og borgerlige kvinneorganisasjoner, og gjennom 1930-årene ble det tydeligere med arbeiderbevegelsens vekst. Men hele tiden var husmoren et felles ideal. Hennes oppgaver sto man sammen om. Den ene hovedlinjen i feministisk politikk, *velferdsfeminismen*, ville bygge oppunder kvinnes særegne stilling som mødre (8), slik hustavlene vitner om, og denne moderskapsideologien ble båret frem av brede kvinne-



Figur 1 I 1923 utga Folkehelseforeningen en mappe med ti planser i stort format. Bildene var laget av den 31 år gamle kunstneren Dagfin Werenskiold (1892–1977). Også kunsten ble brukt i folkehelsens tjeneste.



Figur 2 Stort sett gir hvert bilde ett råd. På dette får vi to: vask deg og puss tenner. Det var visstnok ingen lett sak å forklare små barn i 1920-årene nødvendigheten av å pusse tennene. Dagens foreldre vil vel stusse – Karius og Baktus har gjort denne delen av barneoppdragelsen lettere enn den tydeligvis var.

grupperinger. Den andre hovedretningen i tidens feminisme, og som senere ble dominerende, var *likerettsfeminismen*, som la vekt på at kvinner og menn skulle behandles likt (9). I flere sammenhenger gikk de to hånd i hånd.

Entusiasme og dugnadsvilje

Mellomkrigstiden var en rik og variert tid innen forebyggende helsearbeid i Norge, slik Aina Schiøtz har beskrevet (10). Arbeidsfeltet var bredt, initiativene tallrike, og ny kunnskap materialiserte seg raskt i praktisk politikk. Aktørene var mange, helsesøstre, sykepleiere, leger, lærere, arkitekter, byråkrater og politikere – og ikke minst de mange som arbeidet gjennom de frivillige hjelpeorganisasjonene. En folkedugnad fant sted i hele landet (10). Mye av datidens helsearbeid skjedde «neden-

fra og opp» med initiativ fra grasrota. Et godt eksempel var Norske Kvinners Sanitetsforening, som hadde bygd opp et stort organisasjonsapparat og som ble normdannende for norsk frivillig innsats på helseområdet.

Arbeidet bar frukter. Til tross for økonomiske krisetider, nød, høy arbeidsledighet og politisk uro fikk folk flest bedre helse. Infeksjonssykdommene var på retur, barnedødeligheten falt, forventet levealder økte. Skolebarna ble i løpet av få år friskere, sterkere, større og renere (11). All statistikk pekte i samme retning – i Norge som i mange andre europeiske land (10). I 1920 var innbyggertallet i Norge 2,6 millioner, halvparten av dagens. Landet hadde 1 346 leger, 5 % av dagens antall (12). Forventet levealder ved fødselen var ca. 60 år. Det er imidlertid vanskelig å tallfeste hvor stor del av den bedrede helsen som skyldtes folkedugnaden, og hvor stor del som

må tilskrives bredere generelle politiske tiltak som førte til bedre leveforhold.

Det fremste målet i forebyggingsarbeidet de første tiårene av 1900-tallet var å få bukt med og hindre spredning av de dødelige infeksjonssykdommene, fremfor alt tuberkulosen. Tuberkulosedødeligheten ble mer enn halvert i perioden 1900–30, fra 31 til 15 per 10 000. Dødeligheten av lungebetennelse og bronkitt ble omtrent halvert fra 1920 til 1940. Det samme gjaldt dødeligheten av epidemiske infeksjonssykdommer i alderen 15–39 år (13). En meget stor del av æren for denne fremgangen tilkommer den offentlige hygiene, sa Carl Schiøtz (14). Det er verdt å minne om at disse imponerende resultatene kom før antibiotika var tilgjengelig.

Strategien i kampen mot infeksjonssykdommene endret gradvis karakter. Fra det bakteriologiske gjennombruddet i 1880-årene



Figur 3 Å ta seg god tid til måltidene var viktig. Hygienens sentrale handlingsideolog Carl Schiøtz (4) anbefalte å bruke minst en halvtime på frokosten (5). Det var nok ikke lett, verken den gang eller nå.

var man opptatt av å isolere pasientene og desinfisere boliger og eiendeler. Myndighetene videreførte den klassiske hygienens som besto i utbygging av infrastruktur i byer og tettsteder, slik som vannforsyning, renovasjon, sanitæranlegg og næringsmiddelkontroll. Den nye sosialhygienens orienterte seg også mot individrettede tiltak (11). Fra 1910-årene ble man i økende grad klar over hvor viktig det var å styrke motstandskraften i befolkningen, og man ønsket sterkere vekt på fysisk fostring, næringsrikt kosthold, strengt søvnregime og bedre hygiene (10). Lys, luft og renslighet sto sentralt (15). Fra å forebygge sykdom satset man på å bygge helse (11). Skolehelsearbeidet var ett av en lang rekke forebyggende tiltak som hadde sin blomstringstid i mellomkrigstiden (10). De gode resultatene overbeviste folk om hygienens fortrinn (16).

Den store entusiasmen og dugnadsviljen

for folkehelsearbeidet ble forsøkt organisert som brede folkebevegelser der legene var sentrale (8). Legene utviklet relevant kunnskap. Tidsskriftets spalter var fulle av stoff om hygiene og sosialmedisin (17). I mødreopplæringen samarbeidet legene med kvinnegrupperinger som Norske Kvinners Sanitetsforening, Norges Husmorforbund og Arbeiderpartiets kvinneforbund (18). I tråd med tidens tanker var ideen om å opprette et mødreakademi for å gi kvinner opplæring i morsarbeidet (19).

Folkehelse og dannelselse

Sykdomsbekjempelsen hadde også en normativ side som handlet om dannelselse, kontroll og disiplinering. Hensynet til helse ble et viktig argument i oppdragelsen. Det er lett å forstå i en tid med mye sykdom, ikke minst blant



Figur 4 Folkehelseforeningen ble fra 1930-årene et organ for den mentalhygieniske bevegelsen. I hustavlene begrenset man seg til oppfordringen om å være i godt humør. Folkehelseforeningen har ingen forbindelse til foreningen ved samme navn som ble stiftet i 1998.

barna. Men overgangen til alminnelig disiplinering var uklar, for eksempel for sunt kosthold, det å sitte pent ved bordet, hensiktsmessig klesdrakt og det å «ikke storme inn i stuen uten å ta av seg luen» (6). Det var en fusjon av folkehelse og folkedannelse. Befolkningen skulle opplæres i «den hygieniske livsform» (4). Noen så det som et kultiverings- eller siviliseringsprosjekt. Den medisinske barneoppdragelsen, som historikeren Ellen Schrupf kaller det, bygde på en rasjonell helse- og hygiene tenkning der hygienesak ble samfunnsak (16).

Oppdragelsesidealene ble formet av eksperter fra det øvre sosiale sjikt, men ideologien omfattet alle. Man ønsket å oppdra folket til borgerlige verdier og sunnhetsregler (16). Forebyggende medisin er i sin natur både normativ og autoritær. Den skal gi faglig begrunnede anbefalinger som mottagerne fortrinnsvis skal følge – kanskje på tross av hva mange

DAGFIN WERENSKIOLD

HUSTAVLER

FOR
MOR OG BARN

UTGIT VED
**Folkehelseforeningen
og Livsforsikringsse-
lskapet Idun**

10 bilder i mappe

1. Vær glad i sol og frisk luft.
2. Staa tidlig op.
3. Vask hænderne før du spiser.
4. Vask dig, puss tænderne.
5. Spis langsomt, tygg godt.
6. Bad ofte.
7. Spis ikke i utide.
8. Vær altid i godt humør.
9. Gaa ikke vaat paa føttene.
10. Læg dig tidlig.

**Billedernes format
33×42 cm.**

Pris kr. 5,00 pr. mappe.

**MITTET & Co.,
KUNSTFORLAG**



Figur 5 Folkehelseforeningen rykket inn en annonse for hustavlene i Aftenposten 19.12.1923. Julehandelen var godt i gang.

har lyst til eller synes er viktig. Da blir formen avgjørende, ikke minst for forebyggende undersøkelser og kommunikasjon. Formen må tilpasses formålet med stor innsikt (20).

Doktorbarna også

Skolen var en viktig arena for hygienikerne i mellomkrigstiden. Samarbeidet mellom leger og lærere var tett og nært (11). Teksten til hustavlene var utarbeidet av en lege og lærer i fellesskap. Reglene ble utformet i fullt samarbeid med moderne undervisningsplaner (5).

Skolehygiene vokste frem som et sentralt fag, og en energisk drivkraft var Carl Schiøtz. Han slo fast at skolehygienens viktigste angrepspunkt var hjemmene og at systematisk helseopplysning var avgjørende (11). Skolen skulle overrisle elevene med hygienekunnskaper.

Like etter at hustavlene kom ut, tok skoledirektør Olav Eftestøl (1863–1930) initiativ til å lage helseregler også i skolen (21). Rådene var gjenkjennelige, og grensene mellom helse og dannelse, sosial klasse og økonomi, var også her flytende, som i regel nr. 7: «Barna bør ha hele, rene, flekkfrie og tilstrekkelig varme klær».

At behovet var stort, var det bred enighet om – de fleste foreldre kunne streve med en hygienisk oppdragelse. Skoledirektøren nevnte et eksempel fra en lærer ved en stor østlands-skole. Læreren hadde fortalt elevene om korrekte leggetider: «Barna slo hendene sammen i stor forundring; det hadde de aldri hørt; de la sig ikke før kl. 11, ofte var de oppe til kl. 12, doktorbarna også. Verst var det med klokke-rens barn; de var ofte på misjonsmøter og avholdsfester til kl. 1» (22).

Skoledirektør Eftestøl var en mann etter Schiøtz' hjerte (11). I et foredrag mante han til kamp fordi «sykdomsspirene truer våre barn ganske uhyggelig». Legene må gå i spissen, mente han, men også lærerne «må ut i kampen». Men heller ikke det var nok. Det var nødvendig med «almen verneplikt», alle måtte bidra. Etter legeundersøkelsene kan vi si til far og mor: «Her ser du at din Hans, din Kari er sterkt truet av sykdom – kanskje døden, hvis ikke livsvanene legges om». I tillegg anbefalte Eftestøl «korte, knappe helseregler» og sterk agitasjon gjennom møter og gjennom pressen. «Når foreldrene blir overbevist om at det kan gjelde helse, kanskje livet for deres barn, får de dem nok i seng kl. 9» (22). I propagan-daen var man ikke redd for å bruke store og sterke ord i folkehelsens tjeneste.

Folkehelse og Folkehelseforeningen

Da Folkehelseforeningen ble etablert i 1918, kom den delvis i konkurranse med eksisterende foreninger som Norske Kvinners Sanitetsforening, Nasjonalforeningen mot Tuberkulose og Røde Kors. Foreningen slo fast at arbeidet skulle være rettet mot «alt som forekommer os vrangt og skakt i vort folks nuværende daglige levesæt». Først og fremst ville man påkalle naturens egne helbredende krefter i form av lys, luft og vann og et tjenlig daglig brød i tro overensstemmelse med «de bedste traditioner i lægekunsten» (23). Forankringen i den medisinske vitenskap var klar. Flere leger sto sentralt både i dannelsen av foreningen og i arbeidet.

Det harmonerte derfor med foreningens formål at den vektla individuelle hygieniske tiltak, slik hustavlene uttrykte. Likevel var foreningen ikke fremmed for at helseforbedrende tiltak krevde noe annet og mer enn oppdragelse. Synspunkter som senere skulle dominere offentlig politikk, ble også fremmet. I første nummer av foreningens tids-

skrift skrev generalsekretæren, sanatorielegen Einar Møinichen (1873–1961), om foreningens arbeid, eksemplifisert ved trollets syv hoder som må hugges av. De første er de individrettede: uvitenhet, grådighet, nytelsessyke, urenslighet og makelighet. Men trollets to siste hoder går ut over den hjemlige og samfunnsmessige oppdragelse. Fattigdom og bolignød er stygge trollhoder (24), de krever annen innsats enn mødrenes. Individ versus samfunn har preget diskusjonen om forebyggende helsearbeid i alle år (25).

Debatten er fortsatt aktuell.

Julepresang til barn

Hustavlene ble utgitt like før jul i 1923 (fig 5). Tidspunktet var sikkert velvalgt. Anmeldelsen i Aftenposten kom på julaften. I Morgenposten het det at dette ville være en «prægtig Julepresent til Barn» (26). En annen skrev at dersom man ville gi barna en julepresang – formuleringen tyder på at det ikke var så selv sagt – «tror jeg neppe en femkrone kan anvendes bedre» enn å kjøpe disse hustavlene, for det «er viktig at barnearene benyttes til at lægge grundlaget for et liv efter sundhetens bud» (27). Tidsskriftets anmelder mente at bildene ville ha en misjon i folkehelsens tjeneste ut over barneværelset. De kunne bidra til å fremme hygienisk sans og ettertanke også hos voksne. Bildene hørte hjemme ikke bare i barneværelset, men i skoler, barnehjem og sykehus, på tuberkulosesanatorier og pleiehjem, og i legenes venteværelse. Anmelderen var overbevist om at de ville bidra til å fremme den personlige hygiene i landet (28).

Redaktøren i *Norsk Magazin for Lægevidenskaben*, dr. Fredrik Georg Gade (1855–1933), mente i sin korte omtale at en stadig manende og fargeglad skrift på veggen ville være en hjelp for den moderlige utholdenhet når barna skulle lære sunnhetsregler. De ville hjelpe «mor, læge og lærer» med å minne barna på deres plikter mot seg selv (29).

Og så bade! sier mor

Hustavlene er knapt nevnt i norske sosial- eller medisinhistoriske bøker, med unntak av i Anne-Lise Seips standardverk *Veiene til velferdsstaten* (8) og i Folkehelseinstituttets rapport om folkehelsen i Norge 1814–2014, der et av bildene illustrerer innledningen (30).

Hustavlene er interessante i sin tidstypiske,



Figur 6 Badesaken var en av de viktigste satsningene for Folkehelseforeningen. Folk skulle innprentes vannets verdi som herdende, styrkende, forebyggende og helbredende. «Urenslige folk er slappe og tunge. De som holder seg rene, er friske, muntre og glade», forsikret sjefen for Oslo skolelegevesen, Carl Schiøtz (5).

patriarkalske og optimistiske tro på effekten av individuell helseopplysning. Initiativet ble tatt i et klima med stort behov for opplysning og folkehelsearbeid, legens stil var patriarkens og hustavler i sin form er jo rimeligvis imperativer.

Det var mange på samme marked. Et eksempel er boken *Frisk og sterk, se det er tingen* som Carl Schiøtz selv utga tre år senere sammen med tegnelærer Johan Anton Tyrhjel (1876–1963). Her var rådene redusert til det mer overkommelige antall av fire, og de ble nå kombinert med tegne- og fargeleggings-

øvelser for barna: «Fort i seng når klokken slår!», «Ut i friluft – leken går!», «Mat som gjør mig sterk og stor!», «Og så bade! sier mor» (5). Disse «fire store helseregler» kunne synges til melodien «Jeg vil sjunge om en helt».

Når det gjaldt den personlige hygien, som Folkehelseforeningen var særlig opptatt av, ble det sagt at «vårt folk ligger langt efter i sammenligning med andre land» (31). Badesaken var derfor foreningens kanskje fremste kampsak. I 1922 innbød den til landskonferanse, og det ble besluttet å danne Norsk Badeforbund (31). Målet var å få det norske

folk til å vaske seg oftere som et forebyggende helsetiltak. Fra 1920-årene var det stor oppslutning om badesaken, og det ble satset særlig på å bygge offentlige badstuer rundt om i hver en bygd. Mange leger engasjerte seg, også Legeforeningen. En av hustavlene forfattere: «Bad ofte» (fig 6).

Avslutning

Hustavlene nådde neppe frem til mange, og noen salgssuksess ble de sannsynligvis ikke. Ideen om å henge dem på veggene i barne-

værelser eller barnestuer utelukket store befolkningsgrupper i en tid da trangboddhet var regelen.

Også i 1923 var man fullt klar over at atferdsendring er vanskelig. Men sunnhetsinspektør Diesen kunne triumferende fortelle om i hvert fall ett vellykket tilfelle: En far hadde samme dag fortalt ham at etter at han hadde hengt opp bildene i soveværelset, vasket barna hendene før de spiste. Diesen var øyensynlig overrasket selv også, fordi han bemerket at mannen var både «aktet og troværdig», ellers hadde han trodd at det var en skrøne (1).

Medisinske sannheter påstås å ha stadig

kortere holdbarhet. Det som ble anbefalt i går, gjelder ikke lenger i dag: «Spis gulrøtter mens det fortsatt er sunt». Sånn sett er det verdt å merke seg at rådene på hustavlene ikke har tapt seg med tiden.

Artikkelen er basert på et foredrag ved Eldre legers forenings vårmøte på Lillehammer 11.6.2017.

En av forfatterne er redaktør i Tidsskriftet. Manuskriptet er derfor behandlet eksternt av setterredaktør. Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 3.8.2017, første revisjon innsendt 27.1.2018, godkjent 15.5.2018.

ERLEND HEM

er dr.med., fagsjef, professor, styreleder i Stiftelsen Nasjonalt medisinsk museum, og redaktør for Tidsskriftets språkspalte.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjema og oppgir ingen interessekonflikter.

RANNVEIG NORDHAGEN

er dr.med., spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og tidligere overlege og seniorforsker ved Nasjonalt folkehelseinstitutt.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjema og oppgir ingen interessekonflikter.

PER E. BØRDAHL

er dr.med., spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, pensjonert klinikkoverlege og professor, og styremedlem i Stiftelsen Nasjonalt medisinsk museum.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjema og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Diesen A. Hustavler for mor og barn. Aftenposten (morgentidning) 24.12.1923: 4.
- Schiøtz C. Hustavler for mor og barn. Folkehelseforeningens tidsskrift 1923-24; nr. 3: 21-2.
- Thue SR, Thue O. Dagfin Werenskiold. I: Norsk kunstnerleksikon. https://nkl.snl.no/Dagfin_Werenskiold (22.5.2016).
- Slagstad R. De nasjonale strategier. 3. utg. Oslo: Pax, 2015: 204-7.
- Tyrhøj A, Schiøtz C. Frisk og sterk, se det er tingen: de fire store helseregler med tegneøvelser for de små. Oslo: Steenske, 1926.
- Larsen Ø. Klokken åtte, åtte år... Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 4055.
- Schiøtz A. «Gjør deres plikt... Men la all ting skje i stillhet.» Kvinner i folkehelsearbeidets tjeneste. Michael 2014; 11: 28-44.
- Seip A-L. Veiene til velferdsstaten: norsk sosialpolitikk 1920-75. Oslo: Gyldendal, 1994: 123.
- Blom I. Familiemødre og samfunns mødre? I: Blom I, red. Cappelens kvinnehistorie. Bd. 2: renessanse, reformasjon, revolusjon: fra ca. 1500 til i dag. Oslo: Cappelen, 1992: 533-6.
- Schiøtz A. Viljen til liv: medisin- og helsehistorie frå antikken til vår tid. Oslo: Samlaget, 2017: 263-7.
- Alsvik Ø. «Friskere, sterkere, større, renere»: om Carl Schiøtz og helsearbeidet for norske skolebarn. Hovedoppgave i historie. Oslo: Historisk institutt, Universitetet i Oslo, 1991.
- Antall leger i Norge og innbyggere per lege i Norge 1818-2003. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1584.
- Pedersen AG. Dødelighetsmønsteret i endring: fra infeksjoner til livsstil. I: Bore RR, red. På liv og død: helsestatistikk i 150 år. Oslo/Kongsvinger: Statistisk sentralbyrå, 2007: 30-51. <https://www.ssb.no/a/publikasjoner/pdf/sa94/sa94.pdf> (16.7.2017).
- Schiøtz C. Lægevidenskapens samfundsoppgaver. I: Schiøtz C, Ingebrigtsen R, Hanssen O et al. Lægevidenskap og samfund. I serien: Videnskapen og det praktiske liv: universitetets radioforedrag. Oslo: Aschehoug, 1933: 5-17.
- Schmidt L-H, Kristensen JE. Lys, luft og renlighed: den moderne socialhygiejnes fødsel. København: Akademis forlag, 2004.
- Schrumpf E. Det hygieniske barnet: oppdragelsesidealer ved overgangen til «barnets århundre». I: Benum E, Haave P, Ibsen H et al, red. Den mangfoldige velferden: festskrift til Anne-Lise Seip. Oslo: Gyldendal akademisk, 2003: 75-90.
- Schiøtz A. Mellom legekunst og vitenskap-Tidsskriftet 1906-56. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 3300-4.
- Martinsen K. Omsorg, sykepleie og medisin: historisk-filosofiske essays. 2. utg. Oslo: Universitetsforlaget, 2003: 200-2.
- Collett A. Centralskole for mødre- og barnehygiene og barneforsorg. Tidsskr Nor Lægeforen 1925; 45: 1237-44.
- Larsen Ø. Hos skolelegen. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 887-8.
- Eftestøl OA. Utkast til helseregler for skolebarn. Norsk skoletidende 1924; nr. 4: 60.
- Eftestøl OA. Organisert samarbeide mellom lægene, skolemyndighetene og hjemmene til fremme av skolebarnas helse. Norsk skoletidende 1924; nr. 37: 556-60.
- Oprop. Foreningen til fremme av folkehelsen. Social-Demokraten 23.12.1918: 6.
- Møinichen E. Folkehelseforeningen og dens oppgaver. Folkehelseforeningens tidsskrift 1920; nr. 1: 2-8.
- Stenvoll D, Elvbakken KT, Malterud K. Bli norsk forebyggingspolitikk mer individorientert? Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 603-5.
- Hustavler for Mor og Barn. Morgenposten 19.12.1923.
- Steen N. Hustavler for mor og barn. Stavanger Aftenblad 12.12.1923: 4.
- Hustavler for mor og barn. Tidsskr Nor Lægeforen 1924; 44: 367-8.
- Gade FG. Hustavler for mor og barn. Norsk Mag Lægevidensk 1924; 85: 262-3.
- Nordhagen R, Grøholt EK, Graff-Iversen S et al. Folkehelse i Norge 1814-2014. 1900-tallet: fra infeksjonsbekjempelse til hjerte- og karsykdommer. Folkehelse rapporten. <https://www.fhi.no/nettpub/hin/folkehelse-i-historien/folkehelse-i-norge-1814-2014/#1900tallet-fra-infeksjonsbekjempelse-til-hjerte-og-karsykdommer> (8.4.2017).
- Wiesener G. Norges barneforsorg. Kristiania: Steenske, 1924: 216.

Randomisering

Randomisering innebærer at behandlingene vi sammenligner i en studie, blir tildelt deltagerne helt tilfeldig. Det hjelper oss å trekke slutninger om kausal effekt av behandling.

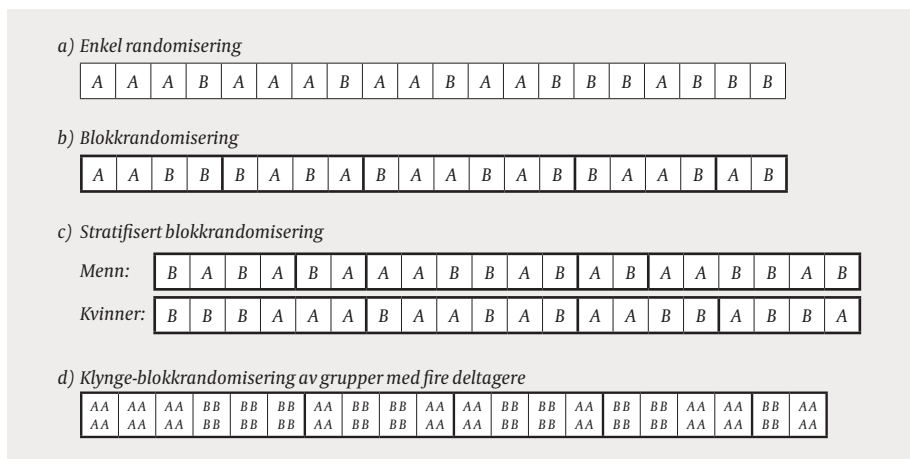
Ved en vellykket randomisering fordeler ytre faktorer seg likt mellom behandlingsgruppene. Gruppene blir sammenlignbare med hensyn til både observerte og uobserverte variabler. Da kan en enkel statistisk analyse gi svar på den faktiske forskjellen mellom behandlingene. Randomiseringen bør ikke ved tilfeldigheter gi forskjeller mellom gruppene. For å oppnå balanserte grupper er det derfor utviklet flere teknikker for randomisering (1).

Enkel randomisering

Hvis vi for hver deltager tildeler behandling eller kontroll ved å kaste mynt og krone, kaller vi det enkel randomisering. Selv om rekkefølgen blir tilfeldig, kan enkel randomisering gi uheldige effekter, spesielt når utvalgsstørrelsen er liten. Dersom det blir svært forskjellig antall deltagere i gruppene, kan det lede til tap av statistisk styrke. Et større problem kan være at fordelingen mellom antallet i gruppene blir forskjellig i begynnelsen sammenliknet med i slutten av inklusjonsperioden (fig 1a). Skjer inkluderingen over en lengre tidsperiode, kan det være systematiske forskjeller mellom deltagerne avhengig av når de ble inkludert i studien. Enkel randomisering er i praksis sjelden brukt i kliniske studier.

Blokkrandomisering

Blokkrandomisering sikrer at antallet i hver gruppe blir som ønsket. Den enkleste varianten er en enkel blokk med et forhåndsbestemt antall deltagere fra hver gruppe, for eksempel 40 papirlapper i en hatt der 20 er merket behandling og 20 kontroll. Hvis vi trekker disse lappene tilfeldig, vil vi oppnå en tilfeldig rekkefølge av 40 inkluderinger med 20 fra hver gruppe. Likevel kan vi få ulik fordeling mellom gruppene med tanke på inklusjonstidspunkt. Derfor er det vanlig å bruke flere mindre blokker, typisk med to til ti deltakere (fig 1b). Slik unngår vi systematiske forskjeller i fordelingen av antallet deltagere i gruppene i løpet av inklusjonsperioden. Det kan likevel – ved tilfeldigheter – oppstå forskjeller mellom



Figur 1 Randomisering av behandlingene A og B med bruk av a) enkel randomisering, b) blokkrandomisering (tykke linjer angir blokkstørrelsen), c) stratifisert blokkrandomisering og d) klynge-blokkrandomisering av grupper med fire deltagere.

gruppene med hensyn til viktige egenskaper som kjønn, alder eller studiesenter.

Stratifisert randomisering

Hvis vi randomiserer innad i hver kategori av viktige egenskaper ved deltagerne (f.eks. kjønn, alder eller sykdomstilstand), kaller vi det stratifisert randomisering (fig 1c). Stratifisert randomisering sikrer sammenlignbare grupper, men vi bør unngå for omfattende stratifisering. Dersom vi for eksempel stratifiserer på kjønn, to aldersgrupper, to sykdomstilstander og ti studiesentre, må vi lage $2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 10 = 80$ randomiseringslister. Jeg anbefaler å stratifisere bare på egenskaper som vi vet påvirker utfallet. Stratifisert randomisering kompliserer både gjennomføringen og analysene av studien, og er ikke alltid anbefalt (2).

Klyngerandomisering

Vi kan ikke alltid randomisere på individnivå. Hvis vi for eksempel skal undersøke en ny undervisningsmetode i en skoleklasse i forhold til tidligere praksis, må hele skoleklassen undervises med samme metode. Effekten måles imidlertid på hver enkelt elev. Da må vi velge klyngerandomisering (fig 1d). Elevene i en skoleklasse påvirker hverandre og er korrelert seg imellom. Dette kompliserer antall- og styrkeberegningen og de statistiske analysene. I en klyngerandomisert studie er det ikke bare totalt antall individer vi må ta hensyn til, men også antall klynger (f.eks. skoleklasser) og den indre korrelasjonen i klyngene (3, 4).

Randomisering i praksis

Terninger, mynter og lapper i hatter kan alle brukes til randomisering, men de er mindre

egnet til avanserte randomiseringsteknikker. Web-baserte og elektroniske verktøy i kombinasjon med kvalitetssikrede databaser anbefales og kreves i økende grad. Ingen av dem som inkluderer, undersøker eller behandler deltagere i en klinisk studie, bør lage eller se randomiseringslisten.

Observasjonelle studier kan aldri fullt ut erstatte randomiserte studier siden det er vanskelig å sikre at resultatet ikke er påvirket av ytre faktorer (konfundering). Randomiserte studier er en viktig del av medisinsk forskning. Da er det viktig med randomiseringsteknikker der tilfeldighetenes spill utnyttes fullt ut.

ARE HUGO PRIPP

apripp@ous-hf.no
er forsker og biostatistiker ved Oslo senter for biostatistikk og epidemiologi, Forskningsstøtteavdelingen, Oslo universitetssykehus. Han er professor II ved Fakultet for helsevitenskap, OsloMet – storbyuniversitetet.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Suresh K. An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research. *J Hum Reprod Sci* 2011; 4: 8–11.
- 2 Kernan WN, Viscoli CM, Makuch RW et al. Stratified randomization for clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 19–26.
- 3 Hemming K, Girling AJ, Sitch AJ et al. Sample size calculations for cluster randomized controlled trials with a fixed number of clusters. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 102.
- 4 Hemming K, Marsh J. A menu-driven facility for sample-size calculations in cluster randomized controlled trials. *Stata J* 2013; 13: 114–35.

En robust kombinasjon

Britt Larsen Mehmi er en av de erfarne «kobilegene» i Finnmark, en som har vært der over tid. Stimulerer hennes lokalt integrerte virke de kvaliteter som ordet robust opprinnelig beskriver?

Hardt tre eller eik er den opprinnelige betydningen av ordet robust. Å være robust vil således si å ha solid bakkekontakt og vokse langsomt. Robuste tåler en støyt, strekker seg både utover, oppover og nedover, og har et virke som brenner lenge. Dette er kvaliteter og prosesser som man må tett på for å få med seg.

I løpet av intervjuet med Britt Larsen Mehmi viser det seg at begge parter har en interesse for fenomenet legevekst. Kanskje er denne veksten knyttet til det store ansvaret som preger legejobber flest?

Deltager

Britt Larsen Mehmi er en såkalt kobilege. Hun er både fastlege og kommuneoverlege, en kombinasjon som finnes i de mange vanlige kommunene i landet – de som ikke

er storbyer. Som både samfunns- og allmennmedisiner deltar Britt helt praktisk i tjenestene hun har systemansvar for og utvikler daglig sin lokalkompetanse og relasjoner blant befolkningen så vel som forvaltningen. Kontinuitet og bygging av tillit i lege-kommune-forholdet er viktig, slik det er i lege-pasient-forholdet.

Mehmi har dessuten ikke fritak fra vakter i legevaktordningen, men deltar også der – slik leger flest gjør i de minst sentrale kommunene. Dette tydelig integrerte virket representerer motsatsen til det Fugelli kalte «engangsleger». Det dirrer da Britt forteller om håndtering av drap og andre tragiske dødsfall i den lille byen.

Kulturmøter

Det var kommuneturnus i Vadsø som rekrutterte den unge legen fra Vestfold. Hun falt for den avslappede livsstilen

i Øst-Finnmark – og en postmann med et åpent blikk og bredt smil. Etter litt tid som anestesilege i sør, vendte hun tilbake.

– Jeg skrev veldig mange brev som jeg måtte levere personlig på posten i løpet av turnustiden, sier Britt og ler slik hun pleier.

Mannen som tok imot i postluken, Ricky, åpnet til slutt hele favnen. Brudebildene fra et fremmed kontinent viser et ungt par som ikke har latt seg skremme av det ukjente. Brudgommen er indisk, og bruden er vakkert pyntet etter alle hans lands skikker, med sminke og de lekreste silker. Ricky har siden byttet arbeid, fått mer ansvar og er typisk nok på reise når Britt inviterer hjem etter jobb. Her oppe er det gjerne Widerøes flyruter som avgjør om man rekker hjem til middag.

Gjør det meste

Selv går Britt fra kontoret halv fire, via barnehagen og hjem til familien. Også når hun har

FINNMARKSSYKEHUSET HF





vakt. – Jeg mener at ledelsen i kommunen har skjønt det. Vi trenger tid til både familien og til pasientene våre. Legekontoret dekker en befolkning på om lag 6 000 innbyggere, og vi er til sammen ti leger, fem sykepleiere, fem helsesekretærer og tre bioingeniører. Vi trenger denne kapasiteten for å drive god fastlegepraksis og egen legevakt. Etter at vi fikk den siste legehjemmelen, falt bruken av legevakt på kvelden. Slik skal det være. Legevakt er en beredskapsordning.

«Jeg er jo mamma. Det ligger i bunnen av alt. Det er kjernen. Hva om det var et av mine barn?»

– Avstandene er for store til at legevakt-samarbeid med andre kommuner er en god løsning for oss. Vi har også alltid hatt muligheten til å legge inn pasienter på egen sykestue, eller kommunal akutt døgnenhet (KAD) som det vel heter nå. På dagtid gir vi både dialyse- og cellegiftbehandling, et samarbeidsopplegg med sykehuset.

– Noen ganger kan sykestua kanskje minne om en mini intensivavdeling. Britt ler igjen.

– Vi er vant til å gjøre mye selv på grunn av reiseavstandene. Jeg ringer gjerne sykehuskolleger for å få til et skikkelig behandlingsløp lokalt.

Det er «vi» som har vakt

Akuttmedisin er Britt Larsen Mehmis store faglige interessefelt. – Det er fordi jeg jobber her. Alt annet kan man ta etter hvert, men ikke det som haster. Selv om akuttmedisinen

BRITT LARSEN MEHMI

Født 1979 i Tønsberg

Cand.med. fra Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin 2004

Turnustjeneste ved Tønsberg sykehus 2004–05 og i Vadsø kommune 2005–06

Assistentlege, anestesiavdelingen, Sykehuset Østfold, Fredrikstad 2006–07

Fastlegevikar, Tana og Nesseby kommuner 2007–09

Fastlege, Vadsø kommune siden 2009

Kommuneoverlege, Vadsø kommune siden 2010

Spesialist i allmennmedisin 2012

LIS3-lege i samfunnsmedisin

Kommunalt medlem av Overordnet Samarbeidsorgan Finnmark

enkelte ganger er rett frem, nesten svart/hvitt, må man kunne jobbe i team og gi andres kompetanse rom. Det er ikke flaut om det er en annen som foreslår å måle blodsukker hvis jeg selv ikke har tenkt på det.

En kollega forteller at samtreningsovelser med ambulansetjenesten lokalt skaper samhold i kollegiet: «vi vokser på det, det gir et godt arbeidsmiljø.»

Britt har såkalt «vaktkarma» som gjør at det gjerne er litt drama på hennes vakt. Men hun blir ikke redd lenger. I en artikkel forklarer Britt at hun ikke sier «jeg har vakt», men at «vi har vakt», og skriver: «Du er ikke på jobb alene; du er en del av et team som samarbeider for å ivareta pasienten. Og det teamet kan inkludere sykepleiere, fysioterapeuter, ergoterapeuter, bioingeniører, kanskje jordmor, helsesøster, ambulansesersonell, AMK, sykehusleger osv. Samtidig er det pasientansvarlig lege som tar beslutningene. Jeg tror det lærer oss å bli trygge og stå på egne ben.»

– Allmennmedisinens hverdag som fastlege er allikevel det vanskeligste, synes jeg. Der går det i flere toner grått. Det er de uklare symptombildene som er virkelige vriene. Men det er ambulansesykehuset som stresser meg nå. Jeg har stått med dårlige unger på legevakten. Uten fly er det et marett, sier hun alvorlig og legger til:

– Jeg er jo mamma. Det ligger i bunnen av alt. Det er kjernen. Hva om det var et av mine barn?

Ambulansefly på bakken

Fredag 27. april i år lå Britt Larsen Mehmi og leste nyheter på telefonen før hun sovnet. Plutselig ble hun lys våken. «7 av 9 ambulansfly står på bakken», sto det i en lokal nettavis.

– Jeg ble først veldig forundret og så skikkelig sint. Jeg hadde ikke fått noen som helst beskjed om dette. Som kommuneoverlege burde jeg fått vite at vår akuttberedskap var alvorlig svekket. Etter en sjekk med kolleger via Messenger, skrev jeg en melding til alle i Finnmark legeforsknings Facebook-gruppe.

– I løpet av den lørdagen brukte jeg sinnet mitt til å skrive et innlegg om dette til den nyetablerte nettsiden *Fastlegen.no*. Det var der jeg som fersk skribent turte å publisere. Dagen etter var den ute og spredte seg som ild i tørt gress.

Siden har det blitt mange uttalelser og tekster om dette fra nord, der seks av landets ni fly er stasjonert. – Fra kommunen vår i øst er det utenkelig å transportere et sykt barn i bil til barneavdelingen i Hammerfest i vest. Det er 60 mil én vei. Skal pasienten opereres av nevrokirurg eller få avansert intensiv behandling, må de til Tromsø. Det er 80 mil

på veien via Finland. Finnmark er jo større enn hele Danmark. Er det rart vi står på for å ha fly tilgjengelig?

Likevel finnes det lysglimt, innrømmer Mehmi. – Det har vært en helt ny opplevelse for meg at våre små stemmer fra lengst i nord høres på Stortinget. Tenk at vi kan påvirke nasjonal helsepolitikk! Sosiale medier er sånn sett en kjempehjelp. Jeg synes det er fantastisk morsomt å være en del av «Finnmarkslegene», som er en betegnelse et nasjonalt mediehus brukte i vår.

Et sted for sterke kvinner

– Har du tenkt på at «Finnmarkslegene» består av flest kvinnelige leger?

– Nei. Jeg har ikke reflektert over kjønn i det hele tatt, smiler Britt bredt. – Kjønn betyr ingen verdens ting i jobbsammenheng her. Kanskje det henger sammen med at jeg er trygg på meg selv også?

Vi tar et lokalhistorisk tilbakeblikk: For over 400 år siden ble vanlige kvinner fra småbygdene her hentet til dom og avstraffelse for hekseri på Steilneset i nabobyen Vardø. Hekseprosessene var blant de verste i hele Europa og sprang ut av retts- og religionstenkning fra steder langt, langt unna. Når samemisjonspresten Thomas von Westen kom reisende hele veien fra Trondheim om lag 100 år senere, skal han ha blitt slått av hvor mye makt kvinner hadde. Han likte det slett ikke.

– Takk og lov for at man lever nå! Men jeg har jo sett kvinneundertrykkelse i mange varianter, særlig i India. Jeg har sett hvordan kvinner blir begrenset i sine valg og styrt av andre. De blir nok litt sjokkerte når de opplever meg med min klare tale og vilje. Jeg har vært mye sint der, men ikke på svigerfamilien min altså. Det gjør meg frustrert å oppleve urett som jeg ikke kan gjøre noe med. Det er litt den samme frustrasjonen jeg opplever når jeg besøker heksemonumentet i Vardø.

Tørre å be om hjelp

Britt har selv opplevd å miste en av sine nærmeste på brutalt vis. Da hun studerte medisin, fikk faren en svært alvorlig kreftdiagnose og døde bare fem uker senere.

– Det var helt forferdelig, men god oppfølging fra de på intensivavdelingen i Tønsberg gjorde at vi følte oss trygge. Jeg tror at motgang gjør meg sterkere. Jeg lærte noe viktig da. Jeg lærte hvordan vi som helsepersonell kan hjelpe dem som står i krisen ved å gi en dytt – helt forsiktig – i en retning som fungerer. Det kan handle om å takle følelser, mestre hverdagen eller si noen ord som trigger følelser slik at man blir i stand til å ta imot hjelp, sier hun og oppsummerer seg selv:



– Vi må faktisk hjelpe folk slik at de klarer å si fra om hva de behøver. De kan trenge hjelp til å få hull på den boblen de er i.

For Britt virker det som om det å søke hjelp selv er like naturlig som å gi andre hjelp. For eksempel har det alltid vært greit å ringe til kolleger hos fylkeslegen i samme by.

«Det har vært en helt ny opplevelse for meg at våre små stemmer fra lengst i nord høres på Stortinget»

Medisin er ikke matematikk

Det var fra dette fylkeslegekontoret at gruppeveiledning for turnusleger i kommunene ble utviklet, som en støtteordning. Britt fryder seg over hvordan hun som kommunal veileder får se uerfarne vokse seg trygge, samtidig som hun selv lærer mye. Veiledning av legestudenter gjør dessuten kommunen til et attraktivt sted å søke jobb. Å få til dette krever ledelse.

En kollega sier at Britt skaper trygghet med sitt jevnt gode humør. Hun roer heller ting ned enn å eskalere konflikter. Hun skaper rom for den enkelte.

– Jeg har alltid kontordøren åpen. Ikke når jeg har pasienter, selvfølgelig, men ellers. Det er stadig noen innom. Alle kan komme når som helst og snakke om hva som helst. Jeg vil gjerne lytte til det folk bærer på. Jeg har møtt folk som inspirerer, skaper glede og interesse for faget, men dessverre også personer som ikke har hatt den kapasiteten til å slippe andre inn.

Hun påpeker at medisin ikke er matema-

tikk, og at man derfor bør bruke tid på å snakke seg frem til løsninger sammen.

– Jeg tror det er viktig å innrømme at man ikke kan alt mulig og å prøve å sette ord på ting høyt. Selv om jeg har det travelt, får jeg det enda travlere om døren min er lukket.

En annen kollega sier at Britt gjerne avgrenser sitt ansvarsområde og gir andre mulighet til å fatte beslutninger, selv om de kanskje ville blitt annerledes om kommuneoverlegen var med. Avgrensningen er samtidig viktig for å ta vare på seg selv i en liten by der alle kjenner Britt.

– For å koble helt av koser jeg meg med ungene. Vi ler masse sammen. Og så liker jeg veldig godt musikk – både å synge i kor, spille piano eller klarinett. Det siste har jeg lært meg selv. Jeg tror faktisk jeg kan spille litt på nesten hva det skulle være, ler Britt upretensjøs.

Hva er robust i nord?

Britt Larsen Mehmi virker å trives godt med moderne «kombimedisin», musikk og kulturelt mangfold. Som metafor for det robuste passer kanskje en hvit, vakker reinrose bedre enn et eiketre. Treet klarer ikke klimaet. En reinrose derimot er en buskplante som tåler rå vind og kaldt vær og kan bli opp til hundre år gammel. Grenene kryper langsomt utover, men lite oppover. De danner en slags vev eller et teppe for å fange solen. Vann og feste får den gjennom en rot som går dypt, dypt ned i jorden. En kombinasjon som gir styrke og varighet. Det er noe alle her oppe vet.

HELEN BRANDSTORP
helen.brandstorp@uit.no

Ser inn i fremtiden

Snart må flere leger bruke briller. Det er Aslak Steinsbekk sikker på.



Denne mannen ser noe mange ikke ser. Vi fikk lov til å kaste flere blikk inn i fremtiden da vi møtte Aslak Steinsbekk i Trondheim. Alle foto: Christian Tunge.

Aslak Steinsbekk er kledd i hvitt når vi møter ham. Vi står i et rom på et sykehus. På benken ved siden av oss ligger en pasient. I bakgrunnen ser vi en sykepleier notere på en

hvit tavle. Aslak går rett på sak.

– Hun har muligens en ekstrauterin graviditet, sier han, henviser til pasienten, men uten å fortrekke en mine. Han er lege på vakt, og vi er under opplæring.

Dette er en rutinesak for ham. Ikke for oss. Pulsen stiger, hendene blir svette. Pasienten virker imidlertid å ta det med fatning og ligger rolig. Det står et ultralydapparat rett ved siden av pasienten. Det peker Aslak Steinsbekk på.

– Ta opp proben. Legg den på magen til pasienten.

Vi adlyder. Bilder kommer opp på ultralydskjermen, som vi må snu hodet ubehagelig mye for å se.

– Godt jobbet. Dette er definitivt en ekstrauterin graviditet. Nå måler du vitalia og tar en blodprøve av henne.

Aslak er direkte. Vi fortsetter å gjøre som han sier. Vi rakk så vidt å hilse tidligere, men nå er vi arbeidskolleger. Stressnivået gjør det litt vanskelig å få nålen inn, men det går greit. Resultatene av målingene kommer opp på en stor skjerm over hodet til pasienten.

– Bra. Nå går vi inn på badet sammen og ser hva som er der. Du kan teleportere deg til døren ved å trykke på den grønne knappen på håndkontrollen.

Det hadde vi glemt. Vi er inne i et data-spill, i en virtuell virkelighet. Vi har på oss VR-briller. Vi er i Trondheim, på VR-laboratoriet på Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU), landets største treningsarena for virtuell medisinsk simulering. Og den pasienten, den finnes egentlig ikke.

Tror alle vil bruke teknologien

Senteret ligger i andre etasje på Øya helsehus og har lekker glassfasade og moderne interiør. Det er samlokalisert med et avan-



VR-teknologien gjør det mulig å få opplevelsen av å være i en annen virkelighet, inne i et dataspill. Når man strekker ut hendene, skjer det samme i dataspillet. Man kan være flere deltagere i samme virtuelle rom og man kan snakke med hverandre og samhandle. Her er det Eivind Kvernø, øvingslærer ved Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie ved NTNU, som øver.

sert simuleringssystem for hjerte-lunge-redning. Her kan studentene øve på situasjoner de kan være sikre på at de vil møte i jobbene sine. Her kan de få mengdetrening på prosedyrer, arbeidsflyt og arbeidsdeling. Alt i en sykehussetting, med pasienter og arbeidstøy. Alt i en virtuell virkelighet.

– Innen fem år tror jeg alle sykehus og alle universiteter trener på denne måten. Etter at prisen på VR-briller er blitt ganske lav, er terskelen lavere for å begynne, sier Aslak Steinsbekk, nå mer alminnelig kledd, og med langt mer mimikk enn da vi først ble kjent med ham inne på sykehuset sammen med pasienten.

Vi sitter i kantinen og snakker. Steinsbekk er professor i medisinske atferdsfag og helsetjenesteforskning ved Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Han er en av drivkreftene bak VR-laboratoriet, som ble åpnet i mai i år, og som allerede har vakt internasjonal interesse som et av de mest moderne og spennende prosjektene innen medisinsk simulering.

Internasjonal interesse

Som leder for utviklingsprosjektet ved NTNU hadde Steinsbekk og en stipendiat på prosjektet, Helene Berg, i august en presentasjon om VR-laboratoriet under den årlige konferansen til Foreningen for medisinsk utdanning i Europa (AMEE). De har allerede hatt besøk fra Island. Og i høst har en delegasjon fra et kinesisk universitet varslet sin ankomst. Det er mange som er interessert i å høre mer om bruken av moderne teknologi i medisinnutdanningen.

– Det er ikke så vanskelig å se for seg at trening i realistiske settinger i trygge rammer er god læring. Det er mange potensielle bruksområder for dette, sier Steinsbekk.

Han forteller villig vekk. Det er mulig å spille inn narrativer hvor historien endres ut fra hvilke valg man tar, for eksempel ved samtale med en psykotisk pasient. Simuleringen kan brukes til prosedyretrening, slik som trening på hjerte-lunge-redning. Eller man kan øve på samhandling med andre yrkesgrupper, for eksempel hvem som gjør hva i et traumeteam i akutt mottaket. Allere-

de finnes det videoopptak tatt med 360 graders kamera, hvor man med VR-briller på kan bevege seg rundt i rommet ved mottak av en traumepasient. Her kan man stanse avspillingen, forstå hvem som har hvilke roller og bli kjent med hensiktsmessige måter å samhandle på.

Prosjekter flere steder i Norge

Trondheimsmiljøet er ikke det eneste i landet som forsøker å bruke virtuell virkelighet

VR

Virtual reality, virtuell virkelighet, kunstig virkelighet eller bare VR.

Alt er samme navn på teknologi som gjør det mulig å etterligne en virkelighet hvor brukeren både kan påvirke og la seg påvirke.

Ved hjelp av briller eller hjelm med innebygd dataskjerm koblet til en datamaskin, opplever brukeren å kunne bevege seg i en tredimensjonal interaktiv verden.

Kilde: Det Norske Akademis ordbok



Ulrika Eriksson tror lavdose-høyfrekvent opplæring gir god effekt. Det legges derfor opp til trening i korte, hyppige intervaller ved VR-laben i Trondheim.

til opplæring. På NTNU Gjøvik jobbes det med prosjekter innenfor behandling av depresjon hos eldre, samt trening på elektrokonvulsiv terapi (ECT). Ved Akershus universitetssykehus foregår det et innovasjonsprosjekt der det lages 360 graders video av ortopediske operasjoner med grafikk, skreddersydd for VR. Disse videoene er tiltenkt leger som nettopp har startet spesialisering innenfor kirurgi, men som ennå ikke har operert.

Virtuell simulering er et utviklingsprosjekt som ennå ikke en del av læreplanen ved medisinstudiet ved NTNU. Steinsbekk har tro på metoden, men ikke på at den vil erstatte tradisjonell undervisning for medisinstudenter og yrkesaktive leger.

– Mange spør meg om hvilke fordeler dette gir. Min hypotese er at det ikke gir fordeler. Ut over undervisningsformer som er studentaktiverende, er det ingen som er klart bedre enn andre. Studenter og leger er forskjellige, sier Steinsbekk, og påpeker at man må legge til rette for fleksible former for undervisning.

Han mener flere studenter må involveres i undervisningen.

– Involvering er viktig. Flere studenter må få prøve. Under enkelte simuleringer er det 10 % som gjør noe, mens resten står og ser på. Med VR kan alle gjøre noe. Men det er ikke sikkert at studentene presterer bedre på eksamen som en følge av dette, selv om de

nok blir tryggere i å utøve sin profesjon. Vi er i en fase der vi ser på hva som er mulig og hva som fungerer. Det har lite hensikt å rulle ut et halvferdig prosjekt før vi vet mer om effektene. Neste år setter vi derfor i gang med et større forskningsprosjekt, sier Steinsbekk.

«Under enkelte simuleringer er det 10 % som gjør noe, mens resten står og ser på. Med VR kan alle gjøre noe»

I 2019 skal over 350 førsteårs medisin- og helsefagstudenter inkluderes i en firearmet studie hvor forskerne skal se på effekten av VR-trening på hjerte-lunge-redning. Man skal sammenligne individuell opplæring med gruppeopplæring både for vanlig undervisning og undervisning med VR-briller. Endepunktet er hvordan studentene gjennomfører hjerte-lunge-redning på en dukke.

Lavdose-høyfrekvent

Hjerte-lunge-redning på dukker gjøres det mye av på VR-laben i Trondheim. Ved siden av datamaskinene og VR-brillene står avanserte treningsdukker koblet til hver sin datamaskin. Dette er Ulrika Erikssons domene. Her har hun lagt til rette for at studentene kan trene når de måtte ønske.

– Vi kaller det lavdose-høyfrekvent opplæring. Studenter og helsepersonell får mulighet til å lære i korte, hyppige intervaller. De bruker i snitt ti minutter på å øve, og tilgjengeligheten er 24 timer i døgnet, 7 dager i uken. Brukerne får verbal og visuell tilbakemelding i sanntid når kompresjoner og ventilasjoner utføres, sier Eriksson, som er leder for helsefaglig simulering ved Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie ved NTNU.

Hvilke fallgruver kan man gå i med prosjekter som dette?

– Dette kan jo oppfattes som en hype. Når noe nytt kommer, tenker man raskt at det kan løse mange flere ting enn det egentlig kan. Så det gjelder å finne riktig nivå, sier Steinsbekk.

Derfor skynder de seg langsomt. Det er viktigere at det som gjøres er bra enn at man gaper over for mye, for tidlig. Et av de største problemene har vært at mange brukere rapporterer om svimmelhet etter langvarig bruk med mye virtuell forflytning. Dette er blitt litt bedre med raskere prosessorer i datamaskinene.

– Vi må ikke glemme at det er et kontinuerlig behov for teknisk support. Vi har vært heldige til nå og hatt lite nedetid, men det er klart at det tekniske må fungere. Når det blir flere som bruker dette, blir behovet større, sier Ulrika Eriksson.

«Lavdose-høyfrekvent» er også et viktig begrep for Steinsbekk i arbeidet med utviklingen av VR-laben. For ham er det et poeng at studentene skal være kjent med det tekniske. Derfor er det få begrensninger på bruken av laboratoriet. Om studentene vil spille noe annet enn sykehuspillene, er det greit. Kongstanken er at det skal være lav terskel for å ta i bruk teknologien.

– Når det er sagt: Vi har møtt lite motstand. Alle gir tomme opp. Det er heller slik at det er jeg som holder igjen, selv om jeg har tro på dette. Dette er en fersk teknologi. Vi må få den integrert i flere fagfelt på medisinstudiet i løpet av noen år og få den synliggjort som ett av flere læringsalternativer. Og så må vi huske at dette ikke er selve frelsen for medisinstudiet, det er et supplement, sier Steinsbekk.

ØYVIND STOPLE SIVERTSEN

oyvind.stople.sivertsen@tidsskriftet.no
Tidsskriftet

Kroppen, kunsten og maskinene

I sitt langessay «På sviktende grunn» tar Siri Hustvedt et oppgjør med vedtatte sannheter innen nevrovitenskapen.



Robbie Barrat jobber med kunstig intelligens i sin kunst. Han tok tusenvis av aktbilder fra internettet, brukte avanserte algoritmer og lærte opp et kunstig nevralt nettverk, såkalt «generative adversarial networks», til å generere nye aktbilder. Bildene som illustrerer dette essayet, viser resultatet. Programmet mislyktes, bildene ser ikke ekte ut. I stedet har noe annet oppstått. Barrat spør: «Er det slik maskiner betrakter mennesker?». Alle illustrasjoner: Robbie Barrat

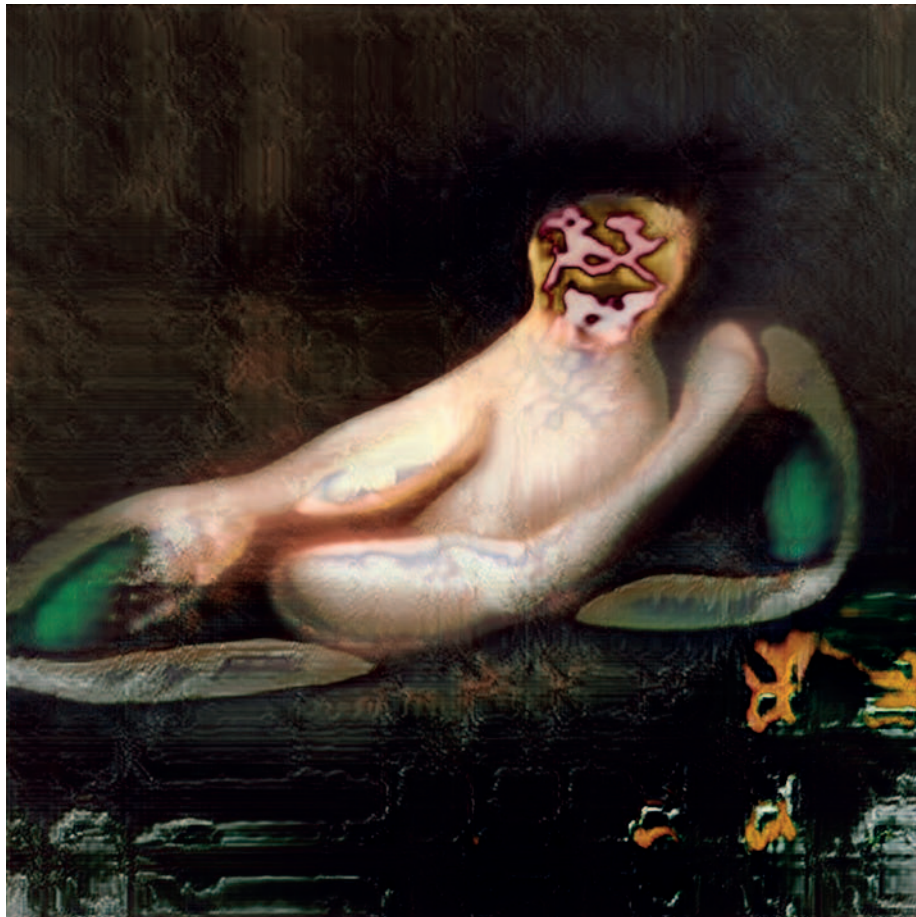
«Dagen da en datamaskin skrev en roman. Datamaskinen, i sin søken etter egen lykke, sluttet å tjene menneskene.» Denne setningen er forfattet av et dataprogram (1), min oversettelse). Med litt hjelp fra menneskene som programmerte det, har programmet skrevet en novelle og deltatt i en konkurranse. Novellen var ett av i alt 11 bidrag skrevet med hjelp av kunstig intelligens blant i alt 2 561 innsendte bidrag til novellekonkurransen Hoshi Shinichi Award i 2016. Novellen kom videre fra første screeningrunde i novellekonkurransen og skapte overskrifter verden over. Ikke så rart, kanskje, for hvis kunstig intelligens kan ta over kunsten, rokker ikke det ved vår oppfatning av hva det vil si å være menneske?

I en spørreundersøkelse fra 2016 ble forskere på kunstig intelligens bedt om å anslå når ulike milepæler innen kunstig intelligens vil gjøre seg gjeldende (2). Blant små og store oppnåelser forskerne ble bedt om å vurdere, finner vi i den ene enden Angry Birds, som spås å kunne mestres innen tre år, mens noe så avansert som kirurgi vil være mulig innen ca. 35 år. En bestselgende roman forfattet ved robotthånd ble anslått å være mulig innen 33 år.

Det skal sies at robotforfatteren i eksemplet over ikke var helt alene om mesterverket. Forskerne, ledet av Satoshi Sato ved Universitetet i Nagoya, bidro med plotteligheter og modellsetninger. Men troen på at menneskesinnet kan kopieres av algoritmer fikk likevel vind i seilene. Etter hvert som vi forstår mer og mer av hvordan hjernen virker, burde det jo være mulig. Vi vet mye om hvordan nevroner kommuniserer, hvordan nevronele nettverk lagrer minner, hvordan motorikk styres, vi vet etter hvert en god del om hvordan tankene håndteres av hjernen. Det burde snart være nok til å programmere et kunstig menneskesinn.

Trosspranget

Men hva vet vi, egentlig? Og hvor sikre kan vi være på det vi tror vi vet? Mens kunstig



intelligens-entusiaster og science fiction-nerder drømmer om dagen da roboter blir levende og mennesker kan klones over i dataprogrammer, kommer Siri Hustvedt inn fra sidelinjen og stikker kjepper i hjulene med vanskelige spørsmål. I essayet *På sviktende grunn*, som kom ut på Aschehoug tidligere i år (3) og som i originalversjon er å finne i samlingen *A woman looking at men looking at women* fra 2016, bidrar hun ikke bare med innsiktsfull kritikk av moderne nevroperspektiver, men også en historisk gjennomgang av hvor vi har disse tankene fra, iblandet innspill fra kunst, filosofi og litteratur.

Forholdet mellom kropp og sinn står sentralt i dette essayet, og spesielt det evige dualismeproblemet: Hvordan kan vi forstå sinnet som en del av hjernen? Hvordan kan biologiske prosesser gi opphav til opplevelsene våre? Dette er spørsmål jeg aldri slutter å fascineres av selv, men når jeg tenker meg om, er nok dette noe jeg vanligvis hopper bukk over i min daglige omgang med nevro-

vitenskap og pasienter. Eller er det kanskje riktigere å snakke om en annen form for hopp, et trossprang? Jeg aksepterer at tankene og følelsene mine alltid har nevralt korrelater, men hvordan tankene mine blir til i den biologiske smørja inne i kraniet mitt, opplever jeg som utilgjengelig for meg. Jeg trenger ikke trekke dette spørsmålet inn i min kliniske hverdag, gjør jeg vel?

Men Hustvedt avfinner seg ikke med lettvinne løsninger. Hun vil bore seg ned i dette, ikke nødvendigvis for å lande på et svar, men for å avdekke hvordan ulike antagelser om hjernen og menneskesinnet påvirker forskningen og menneskesynet vårt på fundamentalt vis. Hustvedt har ikke bakgrunn i nevrovitenskap. Hun er litteraturviter og skjønnlitterær forfatter, men hun brenner for å forstå hva det vil si å være menneske, og nevrovitenskapen er en sentral del av dette. Og nettopp fordi hun ikke er nevroviter selv, kan hun stille spørsmålene på en liketil, utilgjort måte. For Hustvedt savner mer helhetlig tenkning innen nevrovitenskapen.

Dette illustrerer hun også i et essay i *Morgenbladet* tidligere i år (4). Her forteller hun om en flytur da hun satt ved siden av en nevrolog som satt og leste en artikkel om Alzheimer, som var hans forskningsfelt. Hustvedt leste Kierkegaard. I løpet av samtalen oppdaget hun til sin forferdelse at nevrologen aldri hadde hørt om Kierkegaard. Senere leste hun en artikkel om speilnevroner, og heller ikke dette kjente den stakkars nevrologen til. Selv om hun understreker at hun ikke ønsker å gjøre narr av nevrologen for å være så kunnskapsløs, peker hun på et problem som kanskje angår flere av oss: Forskere fordyper seg detaljert i sitt avgrensede felt og løfter ikke blikket. De er atskilte moduler i et sammensatt maskineri.

Jeg må innrømme at jeg først gikk litt i forsvarsposisjon på vegne av denne nevrologen. Forskning foregår på mange nivåer – alt trenger ikke å være forbundet med de filosofiske aspektene. Han gjør en uvurderlig innsats med sine puslespillbrikker i det større bildet av Alzheimers sykdom, hvorfor skal vi kreve mer av ham? Men så tenkte jeg på Hustvedt og hennes brennende engasjement for å strekke ut en hånd mot vårt fagfelt. Når hun gjør en slik innsats på vegne av humaniora for å forstå nevrovitenskap, burde ikke vi ta imot og strekke ut våre hender tilbake? Har vi ikke alle litt godt av å ta innover oss at forskningen vår inngår i en større helhet, selv når det kun er celler eller MR-bilder vi befatter oss med?

Regnemaskinen

Hustvedts bok omhandler alt vi ikke vet om hjernen, men som vi tar for gitt at vi vet likevel. Hun skriver om arv-miljø-debatten, evolusjonspsykologi, kjønnsforskjeller og informasjonsprosesser. Jeg har konsentrert meg om hjernen som informasjonsprosesseringsmaskin, et tema som tar mye plass i essayet, og som, fordi alt henger sammen med alt, også inngår i de andre viktige debattene hun inviterer til.

En gang i tiden ble hjernen sammenlignet med en regnemaskin, men maskinen ble brukt som *metafor* for hjernens tankeprosesser, minner Hustvedt oss på. Men så, et sted på veien, smeltet metaforen sammen med vår oppfatning av virkeligheten og ble til selve modellen for menneskesinnet. «Fungerer min tenkende, skrivende hjerne virkelig som en datamaskin?» spør Hustvedt.

Det har blitt den gjengse oppfatningen. Og jeg kan kjenne meg igjen i dette. Det går knapt en dag i mitt virke som forsker og

underviser uten at jeg omtaler ett eller annet kognitivt fenomen som noe som prosesseres av noe: Gyrus fusiformis prosesserer ansikter, cortex cingularis anterior prosesserer saliens i omgivelsene, prosesseringshastighet er avgjørende for eksekutiv kontroll.

«Vi tenker med kroppen. Ikke bare i den»

Enkelte sammenligninger mellom data-maskiner og menneskesinnet er så innarbeidet at jeg ikke vet hva som kom først, som for eksempel *arbeidsminne*. Av en eller annen grunn føler jeg meg ikke som en utpreget reduksjonist selv om jeg bekjenner meg til denne språkbruken. Men noe ved det skurrer for Hustvedt. Har vi helt glemt at hjernene våre er våte, levende, biologiske organer, og ikke sammenkoblinger av kretser og ledninger?

De metaforene vi bruker er ikke tilfeldige, og effekten av å bruke en type metafor fremfor en annen kan ha direkte konsekvenser for hvordan vi forstår verden. Computer-metaforen er problematisk, ifølge Hustvedt, fordi den begrenser vår utforskning av hjernen og menneskesinnet. Den har spesielt gjort seg gjeldende innen vår forståelse av evolusjon, hvor det fremsettes som premiss at naturlig seleksjon virker på modulare funksjoner – og til dette passer computermodellen godt. Evolusjon av språk er et mye brukt eksempel, men jeg vil her heller trekke frem musikk, fordi dette i enda større grad viser frem dilemmaene vi står overfor når vi forsøker å forstå det evolusjonære grunnlaget for menneskelig atferd.

Er musikk en evolusjonær adaptasjon, eller et mer eller mindre tilfeldig oppstått kulturelt fenomen? Musikk er allstedsnærværende i menneskers liv, fra vuggesanger til store sosiale arenaer, i alle kulturer. Musikk struktureres etter en del regler som ikke virker helt tilfeldige. Selv om disse reglene varierer noe fra kultur til kultur, har alle det til felles at de baserer seg på rytme og tonalitet. Skader i hjernen kan føre til spesifikke vansker med å oppfatte eller produsere musikk (amusi). Men kan evolusjonen ha gitt oss noe så komplekst over millioner av år?

Tilhengere av komputasjonell evolusjonspsykologi har hevdet at musikk ikke er nedarvet i oss, men heller er et biprodukt av andre komputasjonsmoduler, som lydpersepsjon og språk. Steven Pinker har sågar

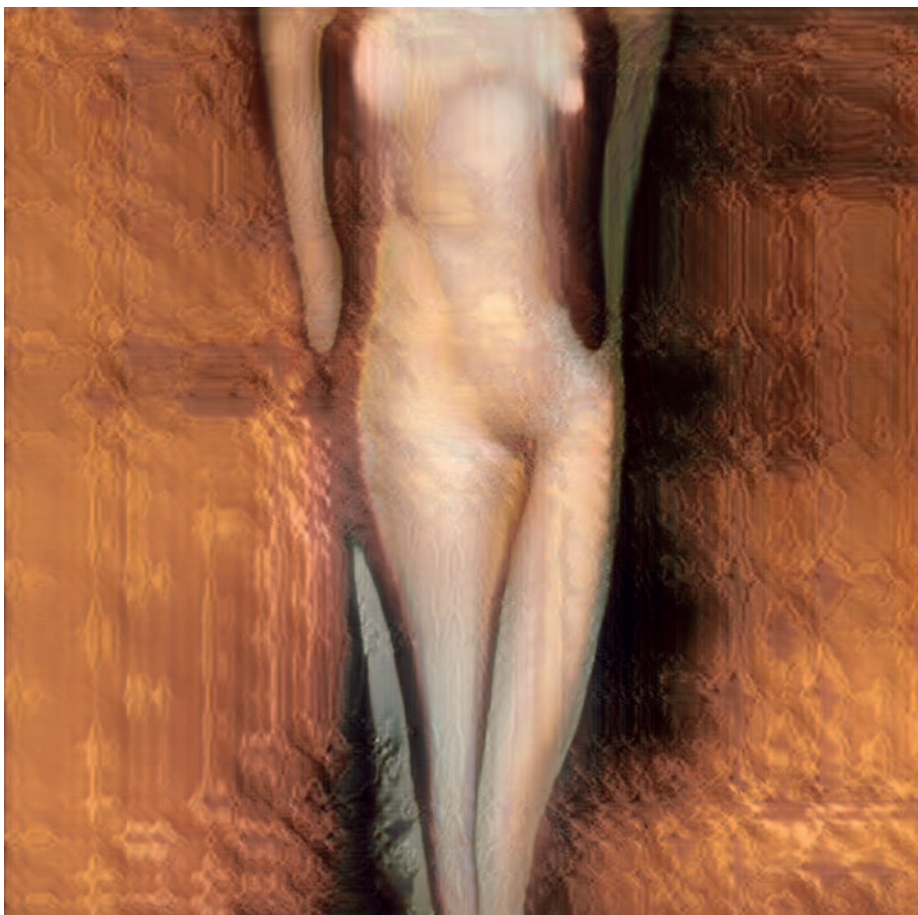
sammenlignet musikk med «ostekake» (5): Det er ikke noe i vår biologi som tvinger frem produksjonen av ostekaker, men kombinasjonen av andre evner og interesser gjør at vi har kommet frem til denne vidunderlige baksten som stimulerer sansene våre og gir oss glede, og slik er det angivelig med musikken også.

Dylan van der Schyff og Andrea Schiavio (6) kritiserer dette synet for å ikke ta hensyn til en annen utpreget menneskelig egenskap, nemlig den langvarige plastisiteten og utviklingen, som sammen med vår evne til å forme vår egen kognitive nisje bidrar til at kulturelle fenomener som musikk utvikler seg i tråd med både evolusjonært nedarvede egenskaper og er nedfelt i kultur. Det at hjernen vår trenger flere tiår på å utvikle seg og ta opp i seg det kulturen vår tilbyr den, er ikke noe som kan reduseres til komputasjonelle moduler. Således har det blitt oversatt av evolusjonspsykologer. Forfatterne baserer seg i stedet på et biokulturelt perspektiv, hvor musikk har adaptiv funksjon for men-

nesket, men må ses i lys av hjernens utvikling i samspill med kultur.

Kroppen og komputasjonene

Så hva er alternativet? Hustvedt trekker i likhet med van der Schyff og Schiavio frem *embodied cognition* (7), på norsk kalt kroppslig situert eller kroppsliggjort tenkning, som et perspektiv som står i motsetning til det tradisjonelle regnemaskinperspektivet. «Kan forskere atom for atom og trinn for trinn skape et intelligent, opplevende, emosjonelt vesen uten en organisk kropp?» spør Hustvedt. Kroppsliggjort tenkning betyr at mentale fenomener ikke kan forstås som abstrakte prosesser uavhengig av kroppslige prosesser og tilstedeværelse i et miljø. Vi tenker *med* kroppen. Ikke bare *i* den, som om vi er ånder som tilfeldigvis har blitt utstyrt med et biologisk maskineri fremfor et metallbasert et. Dessuten er tenkningen vår i et samspill med våre handlinger og omgivelser. I dette perspektivet er metaforer utstyrt med sensorisk og motorisk aktivering knyttet til det metafo-



Flere av Robbie Barrat's prosjekter innen kunstig intelligens kan ses på <https://robbiebarrat.github.io/>



AKTUELL BOK

Siri Hustvedt
På sviktende grunn.
 Oslo: Aschehoug, 2018.

ren spiller på. Når vi sier at «sola står opp», føler vi implisitt bevegelsen oppover. Når vi sier at noe er en «bittersøt erfaring», vekker det elementer av smak.

«Å få roboter til å skrive litteratur er å leke med hva det vil si å være menneske, men en morsom lek er det»

En kritikk som har blitt rettet mot dette perspektivet, oppsummert av Alfonso Caramazza og kolleger (8), er at det baserer seg på empirisk forskning som ikke sier noe om årsaksforholdet mellom opplevelsen av begreper på den ene siden, og aktiveringer av sensomotoriske hjerneområder på den annen side. I tillegg lener det seg tungt på speilnevronhypotesen, og noen ganger trekker denne litt vel langt. (Den som nevrologer på flyet ifølge Hustvedt ikke hadde hørt om engang!) Selv kan jeg legge til at tiltroen til speilnevronene som forklaring på alt fra begrepsforståelse til empati, innebærer ikke så rent lite reduksjonisme, det også. For noe av problemet i møtet mellom informasjonsprosesseringsstilhengere og mer holistisk anlagte kroppstenkere, er at så snart man må involvere nevroner som aktiveres når det ene eller andre skjer, og funk-

sjonelle MR-aktiveringer av synscortex og motorisk cortex, så kommer man liksom ikke utenom ord som «prosessering» likevel. Uavhengig av denne kritikken mener jeg det kroppslige perspektivet tilfører et nivå som åpner for en mer helhetlig tilnærming til kropp, følelser og tenkning. Kroppsliggjort tenkning involverer også det å forme omgivelsene våre til verktøy som utvider vår mentale verden, som bruk av fysiske redskaper (datamaskiner, for eksempel), men også mentale redskaper som musikk, språk og litteratur.

Litteratur er å tenke og å føle

Det bringer oss tilbake til litteraturen, som dette essayet startet med. Hustvedt oppfordrer oss til å lese romaner, ikke bare fordi det er gøy, men fordi det gir oss mentale redskaper, noe litteraturprofessor Terence Cave belyser grundig i sin bok *Thinking with literature* (9). Det begge disse litteraturviterne bidrar med, er en tverrfaglighet som gjør det mulig å kombinere nevrovitenskapene med humaniora, og som gjør at vi forstår oss selv som mennesker enda bedre. Litteratur er en form for menneskelig tenkning. Å få roboter til å skrive litteratur er å leke med hva det vil si å være menneske, men en morsom lek er det, når kunstig intelligens basert på tilbakekoblede nettverk (recurrent neural networks) forsøksvis skriver videre på George R.R. Martins Game of Thrones-serie (10). Hør bare:

«I feared Master Sansa, Ser,' Ser Jaime reminded her. 'She Baratheon is one of the crossing. The second sons of your onion concubine.'»

Dataprogrammet som skrev novellen jeg nevnte innledningsvis, har foreløpig begrensede muligheter til i det hele tatt å produsere noe virkelig litterært. Satoshi Sato påpeker i sin redegjørelse for programmet at det faktisk må mates med litterære detaljer og virkemidler for å fungere. Han foreslår en database over litterære beskrivelser som

programmet kan benytte seg av for mer variasjon og et rikere repertoar, for eksempel i beskrivelsen av en regnværsdag. Så langt kan programmet skilte med «Skyene hang lavt på himmelen». Kan jeg foreslå at den leser seg opp på Prousts *På sporet av den tapte tid*, hvor det formelig kryr av vakre regnværsbeskrivelser? For eksempel:

«Et lite slag mot ruten, som om noe hadde støtt imot den, etterfulgt av et forsiktig, tett dryss, som om det var blitt helt sand fra et vindu i etasjen over, og så, idet drysset øket i omfang, gled inn i en rytme, ble strømmende, klingende, tonende, talløst, universelt: Det regnet.» (11)

Før kunstig intelligens har blitt tenkende, følende, drømmende, lesende, selvbevisste skapninger, kan de ikke forventes å skape noe som dette, selv om de produserer bestselgere aldri så mye. Det hører med til historien at da forskerne ble bedt om å spå når kunstig intelligens vil kunne erstatte mennesker på ulike områder, var det én milepæl som ble spådd å ligge lenger inn i fremtiden enn noe annet, lenge etter at kirurger og bestselgerforfattere og matematikkprofessorer kan erstattes, nemlig kunstig intelligens-forskerne selv. Men om ca. 85 år er det formodentlig kroken på døra for dem også, hvis vi skal ta dem på ordet.

Mottatt 27.8.2018, godkjent 3.9.2018.

YLVA ØSTBY

ylva.ostby@psykologi.uio.no er spesialist i klinisk nevropsykologi med doktorgrad i kognitiv nevrovitenskap, er forfatter og postdoktor. Hun er tilknyttet Psykologisk institutt ved Universitetet i Oslo og Spesialsykehuset for epilepsi (SSE) ved Oslo universitetssykehus. Hun forsker på hukommelse, epilepsi og kognisjon og kognitiv litteraturvitenskap. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun er varamedlem i styret til Det faglitterære fond, har søkt støtte fra Norges forskningsråd til et prosjekt, har mottatt foredragshonorar fra diverse litteraturhus, senioruniversiteter og Hannover forsikringsselskap, og mottar royalties fra Cappelen Damm for egen bok.

LITTERATUR

- Sato S. A challenge to the third Hoshi Shinichi Award. Nagoya: Proceedings of the INLG 2016 Workshop on Computational Creativity and Natural Language Generation, 2016: 31-5. <http://www.aclweb.org/anthology/W16-5505> (3.9.2018).
- Grace K, Salvatier J, Dafoe A et al. When will AI exceed human performance? Evidence from AI experts. *J Artif Intell Res* 2018; 62: 729-54.
- Hustvedt S. *På sviktende grunn*. Oslo: Aschehoug, 2018.
- Hustvedt S. Hvorfor skal vi lese romaner? *Morgenbladet* 16.2.2018. <https://morgenbladet.no/jideer/2018/02/hvorfor-skal-vi-lese-romaner> (3.9.2018).
- Pinker S. *How the mind works*. New York, NY: W.W. Norton & Co, 1997.
- van der Schyff D, Schiavio A. Evolutionary musicology meets embodied cognition: Biocultural coevolution and the enactive origins of human musicology. *Front Neurosci* 2017; 11: 519.
- Lakoff G. Explaining embodied cognition results. *Top Cogn Sci* 2012; 4: 773-85.
- Caramazza A, Anzellotti S, Strnad L et al. Embodied cognition and mirror neurons: a critical assessment. *Annu Rev Neurosci* 2014; 37: 1-15.
- Cave T. *Thinking with literature*. Oxford: Oxford University Press, 2016.
- Game of Thrones skrevet av en «recurrent neural network». GitHub, bruker: zackthoutt. <https://github.com/zackthoutt/got-book-6/tree/master/generated-book-v1> (3.9.2018).
- Proust M. *På sporet av den tapte tid*. Bd 1: Veien til Swann. Oslo: Gyldendal, 2014: 117.

Resident

Det foreldede profesjonsetiske idealet om alltid å skulle være til stede for pasientene gir dagens unge leger en følelse av utilstrekkelighet.

Den kanadiske legen Sir William Osler (1849–1919) var toneangivende i medisinsk utdanning på begge sider av Atlanterhavet. Han la særlig vekt på hvor viktig det var for spesialistkandidatene alltid å være i nærheten av pasientene. På de beste utdanningssykehusene hadde ikke *the residents* noe privatliv, de bodde på arbeidsplassen og var mer eller mindre kontinuerlig *on call*. Og legeprofesjonen var, og skulle være, et kall – *a calling* eller *vocation*.

Osler døde for nesten hundre år siden, men hans profesjonsideal om ikke å bevege seg for langt fra pasientene lever fremdeles, selv om det sliter i stadig brattere motbakker. Mer rettferdig og human arbeidsfordeling blant legene, både på jobb og hjemme, øker gapet mellom de oslerske idealene og vår kliniske hverdag.

Hertzberg har nylig gitt oss mer kunnskap på dette utfordrende feltet og viser hvordan det å strekke seg etter Osler kan gå på helsa løs for dagens leger (1). I sin intervjubaserte undersøkelse blant norske sykehusleger viser hun bl.a. hvordan «overlegene snakket om det 'å være lege' mens leger under spesialisering snakket om 'det å jobbe som lege' – altså en livsstil versus en jobb». Det skal bli interessant å se i hvilken grad legejobben har blitt til livsstil når dagens LIS-leger blir overleger.

Hva kan vi gjøre for å redusere denne helseisikoen blant dagens leger? Her kommer faktisk Sir William selv med et løsningsforslag, nokså uventet fra en professor som samtidig presiserte hvor viktig det var at legen ikke fjernet seg for langt fra pasientene:

«Den unge legen burde tidlig få seg en hobby (*avocation, pastime*) som tar ham bort fra pasienter, piller og miksturer. Ingen mann er virkelig fornøyd eller trygg uten, og det spiller liten rolle hva det er – botanikk, biller eller sommerfugler, roser, tulipaner, iriser, fiske, fjellklatring eller antikviteter – alt går så lenge hobbyen dyrkes aktivt.» (2, min oversettelse).

Dette er etter hvert også vist empirisk. Både en engelsk (3) og en norsk (4) studie viser at de legene som er aktive utenfor faget, er mer fornøyd og mindre utsatt for stress og utbrenthet.



OLAF GJERLØW AASLAND

olaf.aasland@legeforeningen.no

er tidligere seniorforsker ved LEFO – Legeforskningsinstituttet.

Foto: Einar Nilsen

LITTERATUR

- Hertzberg TK. En jobb å leve med? – en kvalitativ og kvantitativ studie blant norske leger om hvordan ønsket om å være en god lege utfordrer balansen mellom jobb og hjem. Ph.d.-avhandling. Forskningsinstituttet, Modum Bad sykehus, Vikersund og Avdeling for Medisinsk Atferdsvitenskap, Institutt for medisinske basalfag, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, 2017. <http://legeforeningen.no/PageFiles/335261/Doktoravhandling-Hertzberg-2018.pdf> (2.10.2018).
- Bryan CS. Osler – Inspirations from a Great Physician. Oxford: Oxford University Press, 1997: 203.
- McManus IC, Jonvik H, Richards P et al. Vocation and avocation: leisure activities correlate with professional engagement, but not burnout, in a cross-sectional survey of UK doctors. BMC Med 2011; 9: 100.
- Nylenna M, Aasland OG. Kulturell og musikalsk aktivitet blant norske leger. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 1307–9.



Tidsskriftet på Facebook

facebook.com/tidsskriftet

Klikk deg inn på aktuelle saker og fordyp deg i interessante temaer

Ta del i diskusjonene, si din mening og del innholdet med andre

 Tidsskriftet

Krokodilletårer

Krokodilletårer finnes både i folketroen og i medisinen. Tårer renner av ulike grunner.

Krokodilletårer er det samme som falske tårer. Slike utgytelser er altså ikke ektefølte. Og det er ikke et nymotens påfunn. Uttrykket skal stamme fra middelalderen, da man skal ha hørt krokodiller utstøte klynkende lyder for å få folk til å tro at det var et barn som gråt (1). Krokodillen regnet da med at noen ville komme til, og så kunne den lett-vint spise dem opp (1, 2). En alternativ historie er at krokodillen gråt over sitt offer mens den spiste byttet (3, 4). Legendene ble tidlig brukt i diktning, bl.a. hos Shakespeare (1, 5). I en dansk ABC-bok fra 1700-tallet het det: «Naar krokodillen ynksomt græder, den allersnarest folk opæder» (1).

Men så er noe skjedd. Ordet er blitt et såkalt pendelord, dvs. har fått stikk motsatt betydning. Nå er det mange som tror at krokodilletårer betyr at man er så lei seg at man gråter mye (6). Betydningen har forskjøvet seg i retning av tegn på stor og ekte sorg (7). I vår tid lyder det kanskje både flott og moteriktig å gråte som en krokodille (8)? Pendelord er kjedelige, fordi man ikke kan være sikker på hva avsenderen mener. Brukes ordet på den tradisjonelle måten – altså om en hyklersk eller falsk medfølelse – eller på den nye måten, om øyevæske i store mengder?

Det finnes et lite knippe slike pendelord på norsk, bl.a. bjørnetjeneste, bramfri, forfordele, lemfeldig, lødig, patetisk, ulvetime (9, 10). Det er egentlig bare én ting å gjøre: Vi bør unngå dem (9, 11).

Krokodilletårer i medisinen

Krokodilletårer har også en medisinsk betydning. Det brukes om tåreflod, som



Krokodilletårer anno 1888. Illustrasjonsfoto: Mary Evans Picture/NTB scanpix

oftest ensidig i forbindelse med inntak av fast eller flytende føde (12). Det kan oppstå bl.a. etter operasjoner på ørespyttkjertelen og skyldes at sekretoriske nervefibre som er overskåret under operasjonen, gror ut og finner veien til tårekjertelen (13). Nerveimpulser som normalt skulle stimulere spyttkjertelen, vil da stimulere til tåresekresjon (13). Det kan også ses i rekonvalesensen etter en facialisparsese (12).

Krokodilletåresyndromet har selvsagt fått sin trebokstavsforkortelse: CTS (crocodile tear syndrome). Det kalles også for gustolacrimal refleks eller Bogorads syndrom etter en russisk nevrolog, F.A. Bogorad, som beskrev tilstanden i 1928 (14) – for øvrig en

kollega det finnes forbausende lite informasjon om. Det var andre som hadde omtalt slike tårer i faglitteraturen før, men sjeldent er det uansett, «crocodile tears» gir bare drøyt 100 treff på PubMed.

Å kalle dette fenomenet for krokodilletårer, er kanskje ikke så heldig siden det er et minusord. Eller er det ikke så galt likevel? Krokodilletårer som før var forbundet med falskhet og hykleri, oppfattes jo nå av mange som noe flott og ekte.

ERLEND HEM

erlend.hem@medisin.uio.no
er professor, dr.med., fagsjef og redaktør for Tidsskriftets språkspalte.

LITTERATUR

- Gundersen D, Evensberget S. Bevingede ord. 4. utg. Oslo: Kunnskapsforlaget, 2006: 295, 378.
- Krokodilletåre. I: Den norske akademis ordbok. <https://www.naob.no/ordbok/krokodillet%C3%A5re> (24.9.2018).
- Falk H, Torp A. Etymologisk ordbog over det norske og det danske sprog. Oslo: Bjørn Ringstrøms antikvariat, 1991. Faksimileutg. (Originalutg.: Kristiania: Aschehoug, 1903-06: 414.)
- de Caprona Y. Norsk etymologisk ordbok: tematisk ordnet. Oslo: Kagge, 2013: 356.
- Crocodile. I: Oxford English Dictionary. www.oed.com/view/Entry/44677 (24.9.2018).
- Henriksen TH, Berglund EL. Å hoppe etter Ruccola: Mange snubler i ord og uttrykk. VG 5.1.2015. <https://www.vg.no/i/E7pmA> (24.9.2018).
- Hegge PE. Lamme lær og sukker biter: kunsten å skrive godt. Oslo: Kagge, 2010: 151.
- Pendelord. Aktuelt ord. Språkrådet. <https://www.sprakradet.no/Vi-og-vart/hva-skjer/Aktuelt-ord/pendelord> (24.9.2018).
- Hem E. Blir psykiatriske pasienter forfordelt? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2314.
- Hem E. Ulvetimen – dag eller natt? Tidsskr Nor Lægeforen 2009; 129: 1908.
- Forfordele. Feil bruk av ord og uttrykk. Språkrådet. <https://www.sprakradet.no/sprakhjelp/Skriverad/Feil-bruk-av-ord-og-uttrykk/#f> (24.9.2018).
- Nørby S. red. Klinisk ordbog. 16. utg. København: Munksgaard, 2004: 656.
- Krokodilletårer: medisin. I: Store norske leksikon. <https://snl.no/krokodillet%C3%A5rer%2Fmedisin> (24.9.2018).
- Bogorad FA. The symptom of crocodile tears. F.A. Bogorad. Introduction and translation by Austin Seckersen. J Hist Med Allied Sci 1979; 34: 74-9.

Et effektivt legekontor

De fleste av oss har vel opplevd at en tur til legekontoret kan føre med seg forsinkelser og unødvendig tidsbruk for både legen og pasienten. I Tidsskriftet nr. 5/1953 dukket det opp et forslag til hvordan hele prosessen kunne rasjonaliseres gjennom effektiv arkitektur (Tidsskr Nor Lægeforen 1953; 73: 201–2).

Innredning av lægekontor.

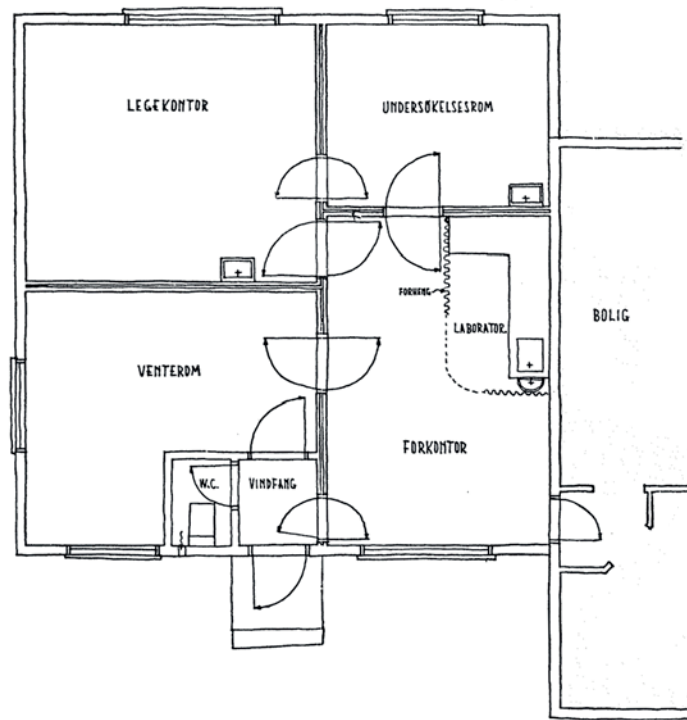
Fra arkitekt Arne Foss har Lægeforeningen fått oversendt nedenstående artikkel samt tegning av et lægekontor under oppførelse for dr. Gråbø på Grefsen. I sitt oversendelsesskriv sier arkitekten at det prinsipp som ligger til grunn for den viste planløsning er at så vel lægens som pasientens tid kan utnyttes mest mulig effektivt. Idéen er dr. Gråbøs. Arkitekten synes den er så god at den fortjener å bli kjent i videre kretser. De nærmere detaljer fremgår av artikkelen.

Rasjonalisering av lægearbeidet.

Så vel læger som pasienter vil ha lagt merke til at en ikke ubetydelig del av en vanlig konsultasjon består i den tid som går med til av- og påkledning. Lægen må vente til pasienten er ferdig påkledd før nestemann kan slippes inn, og dette medfører økt ventetid for de andre pasientene.

Hvis lægen derimot har to konsultasjonsrom, kan tiden utnyttes langt mer effektivt. Så snart lægen er ferdig med en pasient, går han inn på konsultasjonsrom nr. 2, hvor kontorsøster har sørget for at en ny pasient står klar. Mens konsultasjonen i rom nr. 2 pågår, kler den første pasient på seg og går ut på forkontoret, hvorefter søster sender pasient nr. 3 inn på rom nr. 1. Altså: mens lægen arbeider i det ene rom, kler pasientene av og på seg i det annet rom.

Nedenfor er vist hvordan dette prinsipp er tillempet i praksis i et kontor som nylig er oppført for læge Arne Gråbø, Grefsen. Det er utført som et 1-etasjes tilbygg til et eksisterende våningshus. Bebyggelseflate er 68 m², hvilket imidlertid er i minste laget. Forskjellige byggerestrisjoner medførte dog at tilbygget måtte lages så lite som mulig.



Som det vil sees av plantegningen kommer man gjennom et vindfang inn i venterommet. Derfra kommer pasientene inn til kontorsøster på et forkontor, hvor alle trygdekasseformalia m. v. ordnes. Fra forkontoret er det inngang til lægens kontor og til et undersøkelsesrom. Pasientene vil i alminnelighet først bli sendt inn på lægens kontor, og deretter inn til undersøkelsesrommet. Etter at undersøkelsen er ferdig, går lægen inn på sitt kontor igjen og tar imot neste pasient, mens den første går ut på forkontoret så snart han har kledd på seg. Søster kan også foreta skifting av bandasjer m. v. på undersøkelsesrommet mens lægen har en annen pasient på sitt kontor.

Fra forkontoret er det inngang til privat-

leiligheten i det gamle hus. Videre er det dør fra forkontoret til vindfanget, slik at søster kan komme til toalettet eller ut og inn av huset uten å passere venterommet.

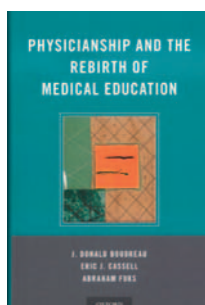
Alle skillevegger og dører er utført dobbelte for å sikre den nødvendige lydisolasjon.

Oppvarmingen skjer ved tilknytning til den gamle bygnings sentralfyringsanlegg. Elektrisk oppvarming ble ikke innvilget.

I kjelleren er det innredet garasje for 2 biler, samt et lite redskapsrom.

De samlede byggeomkostninger beløper seg til ca. kr. 45 000. Arkitekt har vært Arne Foss, MNAL, og hovedentreprenør tømmermester Rolf Holm, Oslo.

Dyptpløyende om medisins mål og utdanning



PHYSICIANSHIP AND THE REBIRTH OF MEDICAL EDUCATION

J. Donald Boudreau, Eric Cassell, Abraham Fuks
362 s, tab, ill. Oxford: Oxford University Press, 2018.
Pris GBP 49
ISBN 978-0-19-937081-8

Boken begynner med en drøfting av hva som er en leges sentrale oppgaver og fortsetter med beskrivelse av en ny plan for legestudiet. Forfatterne hevder at moderne medisin svikter sin hovedoppgave. Den er, hevder forfatterne, å hjelpe mennesker til å leve i henhold til sine viktigste verdier og mål. Forfatterne spør hvorfor et slikt syn på medisinen fortsatt ikke avspeiler seg i legeutdanningene og gir følgende kortsvar:

«We believe the answer lies in the fact that diseases, rather than the persons with diseases, have been the focus of medicine, medical doctors and medical educators». I de to første delene utdypes og begrunnes denne påstanden.

I første del diskuteres begreper om helse og sykdom, mål for en leges arbeid, begrepet «pasientsentrert», lege-pasient-forholdet og hva som kjennetegner en god lege. «Pasientsentrert» mener forfatterne er blitt et politisk og administrativt slagord med liten basis i klinisk praksis.

Hvordan subjektivitet forstås (og misforstås) i medisinen, omhandles i del 2. Leseren får en gjennomgang av utviklingen av medisinsk utdanning gjennom 200 år, med mange referanser til William Osler og hans banebrytende syn på klinisk undervisning. Forfatterne mener at selv om kompetansemål har en plass i medisinsk utdanning, har de «...difficulty conceiving of medical schools as institutions focused on equipping students with assemblages of competencies». De understreker også at «bedside teaching» bør erstattes med «teaching where the patient is» og argumenterer overbevisende for at dette ikke kan erstattes av andre former for klinisk opplæring.

Del 3 omhandler i ganske stor detalj en ny studieplan som bygger på erfaringer fra McGill University i Montreal (alle de tre forfatterne har tilknytning der). Her er det mye inspirasjon og konkrete løsninger å hente for dem som er involvert i studieplanarbeid.

Boken kan anbefales alle med interesse for medisinsk utdanning. I disse tider hvor ordet «produksjon» brukes uten blygsel om pasientrelatert arbeid, er den en viktig kilde til refleksjon og nytenkning. Den har utvilsomt også noe viktig å si til alle leger og legestudenter. Men for dem uten spesiell interesse for studieplaner, ville jeg heller anbefale Eric Cassells siste to bøker (1, 2).

PER BRODAL

Professor emeritus, Institutt for medisinske basalfag
Universitetet i Oslo

LITTERATUR

- 1 Cassell EJ. The nature of healing. The modern practice of medicine. Oxford: Oxford University Press, 2013.
- 2 Cassell EJ. The nature of clinical medicine. The return of the clinician. Oxford: Oxford University Press, 2015.

Aktuelt, spennende og høyst leseverdige!



JAKTEN PÅ STEDSANSEN

Unni Eikeseth
Hvordan May-Britt og Edvard Moser løste en av vitenskapens store gåter.
188 s, ill. Bergen: Vigmostad & Bjørke, 2018. Pris NOK 379
ISBN 978-82-419-1237-5

Da May-Britt og Edvard Moser i 2014 ble tildelt nobelprisen for fysiologi eller medisin, var det – til tross for deres unge, unobelske alder – etter mange år med svært målrettet, ambisiøst og kreativt arbeid. I tillegg var oppdagelsene deres resultat av et bredt internasjonalt sam-

arbeid med en rekke mer og mindre viktige samarbeidspartnere og støttespillere.

Vitenskapsjournalist Unni Eikeseth har gjort en rekke intervjuer med alle de sentrale aktørene og, som hun selv sier, «forsøkt å sy alt sammen så sannferdig som mulig til en sammenhengende og spennende historie». Og det synes jeg at hun har lyktes i. I *Jakten på stedsansen* følger vi May-Britt og Edvard Moser på deres vei fra de som psykologstudenter i Oslo klarte å komme inn i forskningsgruppen til Per Andersen ved Nevrofysiologisk institutt, gjennom doktorgrad, postdoktoropphold i utlandet, etablering av eget laboratorium og institutt ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og etter hvert til de virkelig store vitenskapelige gjennombruddene.

Samtidig har boken en populærvitenskapelig profil, slik at også leseren gjennom denne historien får gradvis større innblikk i de vitenskapelige fremskrittene og gradvis bedre forståelse av hvordan stedsansen virker og av elementer i hjernens funksjon. Således gir denne boken både forståelse for

hvordan møysommelig forskningsinnsats skaffer ny kunnskap om hjernen og dens mekanismer, samt *hva* de nye funnene faktisk går ut på og hvilken betydning de har.

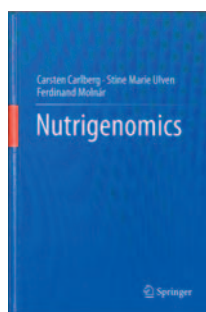
Nobelprisen i 2014 var en milepæl i norsk medisinsk historie. Derfor blir også en bok som dette et viktig medisinsk historisk dokument. I etterordet presiserer forfatteren at boken er satt sammen av minnene til flere titalls mennesker og at minnene enkelte steder har spriket mer enn andre steder. Slik vil det selvfølgelig alltid være, men en stor fordel er at den er skrevet så kort tid etter at den omtalte historien faktisk fant sted. Derfor oppfatter jeg boken som en viktig dokumentasjon av veien mot Norges første nobelpris i fysiologi eller medisin.

Ingen forhåndskunnskap om hjernen trengs for å lese denne. Anbefales!

ESPEN DIETRICH

Professor, Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo

Samspillet maten og genene



NUTRIGENOMICS

Carsten Carlberg, Stine Marie Ulven, Ferdinand Molnár
222 s, tab, ill. Cham: Springer, 2016. Pris EUR 84
ISBN 978-3-319-30413-7

Maten vi spiser påvirker i stor grad genene våre. Kunnskap om samspillet mellom maten, næringsstoffene, deres metabolitter og genene våre, samt hvordan dette samspillet påvirker hvor utsatt vi er for ulike sykdommer utgjør fagområdet ernæringsgenomikk (nutrigenomics).

Ifølge forfatterne er dette primært en

lærebok skrevet for masterstudenter i bioteknologi, men som også studenter og stipendiater innenfor biomedisinske fag kan ha glede av.

Gjennom 12 kapitler fordelt på tre deler får vi først en innføring i human ernæring og relasjon til folkesykdommer og variasjon i humant DNA; dernest en del hvor grunnleggende molekylære mekanismer knyttet til effekten av næringsstoffer og deres metabolitter på ulike gener gjennomgås; og i siste del knyttes kunnskap om disse prosessene opp mot utvikling av alvorlige helseilstander som overvekt, insulinresistens, diabetes, hypertensjon og metabolsk syndrom. Hvert kapittel følger samme struktur med sammendrag, nøkkelord og en oppsummering av fremtidsperspektiver og nøkkelbegrep. For hvert kapittel er det 5–10 utvalgte referanser for videre lesning. Boken er rikt illustrert med gode, oversiktlige figurer. Selve teksten, som er skrevet på engelsk, kan imidlertid være vanskelig å følge ikke minst på grunn av utstrakt bruk av forkortelser (innledningsvis er det hele åtte sider med forkortelser – totalt omkring 360!).

Boken fremstår som faglig oppdatert

innenfor et felt i sterk utvikling. Forfatterne gir konkrete eksempler som illustrerer hvordan mikro- og makronæringsstoffer påvirker genene våre og dermed produksjonen av ulike proteiner som bidrar til å beskytte mot eller fremme sykdomsutvikling.

Forfatterne ser fremtidsoptimistisk på at ny kunnskap på området vil bidra til utvikling av nye forebyggings- og behandlingsstrategier der personlig ernæring og personlig livsstil inngår. Det fremstår imidlertid som uklart hva slik personlig/individualisert tilnærming innebærer og hvordan det vil skille seg fra tradisjonell kostholdsveiledning. Videre nevnes ikke etiske problemstillinger knyttet til utstrakt bruk av slik individualisert tilnærming, inkludert bruk og eierskap av data, kostnader ved testing og potensielt økt sosial ulikhet.

Boken er godt egnet for den som ønsker å fordype seg i ernæring og genetikk. Noen populærvitenskapelig tekst for den som ønsker en rask innføring i faget er den ikke.

KNUT-INGE KLEPP

Professor II, Avdeling for ernæringsvitenskap
Universitetet i Oslo

Grundig og godt



PRIORITERING, STYRING OG LIKEBEHANDLING

Henriette Sinding Aasen, Berit Bringedal, Kristin Bærøe et al. red
Utfordringer i norsk helse-tjeneste. 292 s, tab, ill. Oslo: Cappelen Damm Akademisk/NOASP, 2018.
Pris Gratis (Åpen tilgang)
ISBN 978-82-02-56935-8

For leger som møter pasienter består hver eneste dag av en lang rekke av prioriteringsbeslutninger basert på medisinsk kompetanse og skjønn, samtidighetskonflikter, opplevd ressursknapphet – og et komplekst lov- og forskriftsverk med underliggende retningslinjer og veiledere. Forfatterne av *Prioritering, styring og likebehandling* har

fortjenstfullt søkt å gi en samlet fremstilling av både det teoretiske og politiske bakteppet for målet om lik tilgang til likeverdige helse-tjenester og aktuelle virkemidler som er tatt i bruk i Norge og EU/EØS-området.

Leseren tilbys en grundig vitenskapsteoretisk gjennomgang av sosial ulikhet og uhelse, sosiale helse-determinanter, sosial seleksjon og andre faktorer før drøftingen av juridiske rammer og virkemidler, EUs pasientrettighetsdirektiv og dets konsekvenser for Norge. Et velskrevet kapittel om prioritering og profesjonsetikk er en fin opptakt til gjennomgang av forskning om sykehuslegers holdninger til økonomiske styringsinstrumenter i spesialisthelsetjenesten og om styringsdilemmaene i møtet med pasientene. Ikke minst gir data fra Legeforskningsinstituttet ny innsikt i hvorledes både sykehusleger og fastleger vurderer styringsvirkemidlenes evne til å understøtte kvalitet og likebehandling og hvorledes legene tilpasser seg ved fortolkning av veiledere og retningslinjer for å kunne gi den enkelte pasient omsorgsfull helsehjelp. Et ikke så overraskende funn er at et ganske høyt

antall leger angir å ha lite kunnskap om prioriteringsforskriften.

Boken avsluttes med kapitler om e-helse. Forfatterne peker på den til dels naive troen på hva teknisk gode digitale løsninger kan tilføre av effektivitet, pasientmedvirkning og mestring. De gjør godt rede for hvorledes e-helseløsninger har både gunstige effekter og risiko for bivirkninger som vi ofte ikke forstår før teknologien har vært i bruk en stund.

Denne boken fortjener et bredt publikum. Stortingets medlemmer bør anse den som statarisk pensum. Beslutningstagere og ledere både i kommunale helse- og omsorgstjenester og i spesialisthelsetjenesten vil finne nyttig kunnskap – og bekræftelser på at man som helseleder ikke er alene om å kjenne på utfordringene i samtidig å skulle ivareta «saavel samfundets som patientens tarv», som det het i gamle dager.

JAN EMIL KRISTOFFERSEN

Fagsjef, Den norske legeforening

Ypperlig om katastrofepsykologi



KATASTROFE-PSYKOLOGI

Atle Dyregrov
3. utg. 343 s, ill. Bergen: Fagbokforlaget 2018.
Pris NOK 499
ISBN 978-82-450-2451-7

Målgruppen er primært alle typer helsepersonell og andre som vil kunne bli involvert i det psykososiale hjelpearbeidet i kjølvannet av større ulykker og katastrofer. Gjennom åtte kapitler dekkes psykologiske akutte og senreaksjoner både hos overlevende, pårørende og hjelperne selv. Det er også to meget lesevverdige kapitler om barns reaksjoner på katastrofer og hvordan barn kan

hjelpes. Innlagte sitater gjør at boken ikke blir for teoretisk. Nyttig er også tabeller om vurdering og håndtering av psykologiske aspekter. I tillegg er det to utmerkede kapitler om organisering av psykososial oppfølging og hvordan overlevende og pårørende kan følges opp i den nærmeste tiden etter katastrofen. Det er tydelig at forfatteren har omfattende klinisk erfaring i feltet.

Disse rosende ord til tross; det er formuleringer og påstander i boken som kan diskuteres. Det hevdes f.eks. at en katastrofe hvor samtlige omkommer ikke er en katastrofe i medisinsk forstand. Utsagn som at akutte overreaksjoner viser seg bl.a. som «hysteri» er også underlig i en bok utgitt i 2018. Likeledes er det diskutabelt om man bør moralisere over noen menneskers reaksjoner: «Panikk er en egoistisk reaksjon...». Dessuten er betydningen av etniske og religiøse aspekter nesten ikke berørt. Heller ikke implikasjonene av betydning for reaksjoner og senere hjelp, heri inkludert presters og imamers rolle. Begrepene «ulykke» og «katastrofe» brukes også til dels om hverandre i omtalen av samme hendelse. Det er også spesielt at referanselisten inneholder 55 refe-

ranser til egne artikler og bøker som første-forfatter. Den nest hyppigst siterte første-forfatteren har åtte referanser.

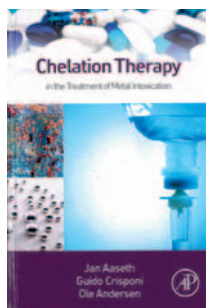
Fra et medisinsk ståsted er bokens begrensning et nesten fullstendig fravær av biomedisinske aspekter. Nødvendigheten av ABC-vurderinger når man som førstemann kommer til et katastrofested, er ikke omtalt. Det omtales heller ikke at akutte fysiske skader som trenger akutt medisinsk behandling, kan manifestere seg som tilsynelatende psykologiske krisereaksjoner, eksempelvis kan en psykologisk frysreaksjon være en konsekvens av akutte indre blødninger. Leger vil også savne konkret omtale av legemidlers plass i behandlingen og forebygging av psykiske reaksjoner etter ulykker og katastrofer.

For leger bør boken likevel være obligatorisk lesing for å få kunnskap om de psykologiske og sosiale aspektene ved ulykker og katastrofer.

ULRIK FREDRIK MALT

Professor emeritus, Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Grundig og nyttig om kompleksbinding av metaller



CHELATION THERAPY IN THE TREATMENT OF METAL INTOXICATION

Jan Aaseth, Guido Crisponi, Ole Andersen
371s, tab, ill. London: Academic Press (Elsevier), 2016.
Pris USD 150
ISBN 978-0-12-803072-1

Dette er en stor og velskrevet bok om et tema som vanligvis ikke vies særlig oppmerksomhet.

Den gir en grundig innføring i agens som kompleksbinder metaller – kelatorer. Disse brukes ved intoksikasjoner med metaller eller ved tilstander der metaller avleires. Forfatterne sier at boken kan være nyttig for klinikere som behandler slike tilstander.

Den kan også være nyttig for spesialister i medisinsk biokjemi, forskere innen metalltoksikologi og forskere som arbeider med sykdomstilstander der dysregulering av metallomsetningen er av patogenetisk betydning.

Studier av kelatorer går tilbake til 1940-årene da stoffet BAL (British Anti Lewisite/2,3-dimerkaptopropanol) ble utviklet som en antidot mot den arsenholdig krigsgassen lewisite. Senere ble BAL anbefalt ved kvikksølv-, bly- og kobberintoksikasjon. Desferal er i bruk mot jernforgiftning og ved jernavleiring ved sigdcelleanemi og talassemi. Denne jernkelatoren har reddet livet til mange barn med jernforgiftning og hundre tusener med disse blodsykdommene.

Vi får en grundig innføring i basale prinsipper for terapeutisk bruk av kelatorer og kjemiske egenskaper til de mest aktuelle kelatorene. Metaller kan være både essensielle og ikke-essensielle. De essensielle metallene er bl.a. viktige kofaktorer i enzymer som katalyserer reduksjoner og oksidasjoner. Toksiske metaller som kadmium kan gå inn på sinks plass. Kelatorbehandling tar sikte på å rive løs avleirede essensielle metal-

ler og toksiske metaller fra bindingssteder og gjøre dem utskillbare i urin.

Leseren får en omfattende oversikt over kliniske og eksperimentelle studier av behandling med kelatorer ved metallforgiftninger og fjerning av radioaktive metaller fra kroppen. Kliniske aspekter ved kelatorbehandling av sykdommer som innebærer lagring av metaller og enkelte nevrodegenerative sykdommer der dysregulering av metallomsetning kan ha en patogenetisk betydning, diskuteres.

Forfatterne tar ikke opp misbruk av keleringsterapi ved tilstander der effekt ikke er dokumentert, som f.eks. kelering av kalsium ved arteriosklerose og tungmetaller ved tilstander der det ikke foreligger en dokumentert intoksikasjon.

Nye, mer effektive kompleksbindere er dessverre i mindre grad testet ut i kliniske studier. For noen bruksområder er det liten økonomisk gevinst ved klinisk uttesting, mens for sykdommer som rammer mange, f.eks. talassemi, er situasjonen bedre.

JAN ALEXANDER

Fagdirektør, Folkehelseinstituttet

UNIVERSITETET I OSLO

www.med.uio.no/disputaser/



ERLEND STRAND GARDSJORD

Subjective quality of life in first episode psychosis – a 10-year follow-up study. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 20.9.2018.

Bedømmelseskommité: Anne Karow, University Medical Center Hamburg, Tyskland, Anita Tørmoen, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, og Ketil Hanssen-Bauer, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Jan Ivar Røssberg, Kristin Lie Romm og Ingrid Melle.

MERETE SYNNØVE VEVELSTAD

Para-methoxymethamphetamine (PMMA): a study of risk factors for fatal intoxication with emphasis on metabolite pattern and CYP genetics. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 25.9.2018.

Bedømmelseskommité: Robert Kronstrand, Institutionen för Medicin och Hälsa, Medicinska fakulteten, Linköpings universitet, Sverige, Joachim Frost, Institutt for klinisk molekylærmedisin, Fakultet for medisin og helsevitenskap, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og Hege Thoresen, Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitet i Oslo.

Veiledere: Marianne Arnestad, Elisabeth Leere Øiestad, Inger Lise Bogen og Åshild Vege.

SVEN EIRIK RUUD

Immigrants' utilization of a public emergency primary healthcare clinic in Oslo – a cross sectional study among walk-in patients at Oslo Accident and Emergency Outpatient clinic. Utgår fra Institutt for helse og samfunn. Disputas 5.10.2018.

Bedømmelseskommité: Signe Smith Jervelund, Avdeling for Sundhetstjenesteforskning, Institutt for Folkesundhetsvitenskap, Københavns Universitet, Danmark, Egil Andreas Fors, Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie, Fakultet for medisin og helsevitenskap, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og Kåre Moen, Avdeling for samfunnsmedisin og global helse, Institutt for helse og samfunn, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Bård Natvig og Per Hjortdahl.



Det skapende universitet

http://www.ntnu.no/kalender#tag=disputaserdmf

TONE SHETELIG LØVVIK

Polycystic ovary syndrome and preterm birth. Utgår fra Institutt for klinisk og molekylær medisin. Disputas 20.9.2018.

Bedømmelseskommité: Antoni Duleba, Department of Reproductive Medicine, UCSD School of Medicine, San Diego, USA, Marie Cecilie Paasche Roland, Oslo universitetssykehus, og Kari Risnes, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Eszter Vanky og Sven Magnus Carlsen.

EIVIND GRONG

The effect of bariatric surgery and gastrointestinal hormone secretion on glycemic control and beta-cell mass – lessons learned from the diabetic Goto-Kakizaki rat. Utgår fra Institutt for klinisk og molekylær medisin. Disputas 21.9.2018.

Bedømmelseskommité: Torunn Kristin Nestvold, Nordlandsykehuset Bodø, Villy Våge, Norsk kvalitetsregister for fedmekirurgi (SOREg-Norge), og Reidar Fossmark, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Ronald Mårvik og Bård Eirik Kulseng.

ASTRID MERETE WINSNES LÆRUM

Mental health and cognitive function in adults born preterm with very low birthweight or born small for gestational age at term. Utgår fra Institutt for klinisk og molekylær medisin. Disputas 21.9.2018.

Bedømmelseskommité: Samantha Johnson, University of Leicester, Storbritannia, Trond Markestad,

Universitet i Bergen, og Rønnaug Ødegård, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Marit Sæbø Indredavik, Jon Skranes og Solveig Klæbo Reitan.

KATARZYNA ANNA BARANOWSKA

Multiple Myeloma – study of cellular sensitivity to proteasome inhibitors. Utgår fra Institutt for klinisk og molekylær medisin. Disputas 28.9.2018.

Bedømmelseskommité: Christoph Driessen, Kantonsspital St. Gallen, Sveits, Sigrid Skånland, Centre for Molecular Medicine Norway, Universitetet i Oslo, og Jørgen Stenvik, Centre of Molecular Inflammation Research, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Anders Waage, Anders Sundan og Kristine Misund.

PÅL VANGE

Dissecting the roles of ASPM and Clusterin in gastric oxyntic mucosa – from immature stem cells to metaplastic chief cells. Utgår fra Institutt for klinisk og molekylær medisin. Disputas 5.10.2018.

Bedømmelseskommité: Carrie Duckworth, University of Liverpool, Storbritannia, Nina Zidar, University of Ljubljana, Slovenia, og Mats Peder Mosti, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Ingunn Bakke og Torunn Bruland.

UNIVERSITETET I BERGEN



www.uib.no/info/dr_grad/

BJØRG ELVEVOLL

Microvascular fluid shifts during cardiopulmonary bypass and intraabdominal hypertension. Utgår fra Klinisk institutt 1. Disputas 28.9.2018.

Bedømmelseskommité: Ingvar Jarle Vaage, Universitetet i Oslo, Michael Haney, Umeå Universitet, Sverige, og Elisabeth Wik, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Øyvind Sverre Svendsen, Paul Husby, Venny Lise Kvalheim og Oddbjørn Haugen.

UNIVERSITETET I TROMSØ

Norges arktiske universitet
https://uit.no/tavla

ANNA MARIA WIRSING

The immune microenvironment in oral squamous cell carcinoma – characterization and prognostic markers. Utgår fra Institutt for medisinsk biologi. Disputas 27.9.2018.

Bedømmelseskommité: Guttorm Haraldsen, Universitetet i Oslo, Ahmed Al-Samadi, University of Helsinki, Finland, og Elin Synnøve Mortensen, Institutt for medisinsk biologi, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.

Veiledere: Elin Synnøve Hadler-Olsen, Gunbjørg Svineng, Sonja Eriksson Steigen og Lars Uhlin Hansen.

KNUT RASMUS RAMSTAD



Tidligere avdelingsoverlege Knut Ramstad døde 5. juli 2018 etter langvarig sykdom. Knut var født 13. juli 1930 i Hattfjelldal. Hans far var distriktslege, og familien flyttet til Rognan hvor Knut vokste opp i ei bygd.

Dette farget ham som aktiv friluftsmann og jeger.

Han tok turnustiden i Bodø, hvor han stiftet familie. Interessen for kirurgi kom tidlig, og fra 1967 arbeidet han med ortopediske pasienter. Han ble spesialist i ortopedisk kirurgi 1981, og da det ble ortopedisk avdeling i Bodø i 1997, var det med Ramstad som avdelingsoverlege.

I Drammen møtte han Tor Aas Christiansen som utviklet en ny type hoftededdsprotese. Fra 1968 ble 200 pasienter i Bodø operert med Christiansens protese, og resultatene ble viktig for den videre utviklingen av denne typen proteser.

Gjennom sitt arbeid på sykehuset opplevde han på nært hold tragiske konsekvenser av trafikkulykker. Han engasjerte seg spesielt i motorsykel- og mopedulykker og ble i 1989 medlem av Faglig Trafikk Forum Bodø. I begynnelsen av 1990-årene var han med på å utvikle et undervisningsopplegg

for alternativ soning for promilledømte. Dette pilotprosjektet er i dag et permanent landsdekkende program for promilledømte. Hans engasjement har vært et viktig bidrag i trafikk sikkerhetsarbeidet både lokalt og nasjonalt.

Knut var en allsidig mann og flink med hendene, enten det var kirurgiske inngrep eller treskjæring. Han ivret for fag, utvikling og overføring av kunnskap til yngre kolleger. Han var absolutt sosialt omgjengelig og kunne dikte når det var nødvendig.

Han var æresmedlem av Norsk Ortopedisk Forening. I en alder av 79 år var han fortsatt aktiv lege ved Nordlandssykehuset og ble da forfremmet med Kongens Fortjenstmedalje. Det har vært en glede å være på lag med Knut. Vi lyser fred over hans minne.

JAN HOLT, GEIR JEREMIASSEN,
OLE-EDVARD BERGSDAL GABRIELSEN

STEINAR BERGE



Foto: Tidens Krav.

Steinar Berge, pensjonert anestesioverlege, døde fredelig i sitt hjem i Oslo 10.8.2018 etter lang tids sykdom, 82 år gammel. Han ble født 18.12.1935 i Voss. Etter et kort opphold ute på sjøen studerte han medisin i Bergen og Oslo. Turnustjeneste ble utført i Mo i Rana og Møre og Romsdal. Han spesialiserte seg i anestesi i Norge og USA, og var en av de første norske anestesileger i Norge. Han jobbet på Haukeland sykehus før han stasjo-

nerte seg i Kristiansund sykehus. Der var han både sjef på anesthesiavdelingen og direktør for sykehuset i en periode. Han var også skipslege og skrev de første standardene for helsepersonell på skip. Som medlem av anestesiforeningen har han deltatt i utformingen av standarder for anestesien i Norge. Han var særlig engasjert i utdanning og kvalitetssikring av anestesisykepleiere, som spilte en viktig rolle i utviklingen av anestesien siden mangel på anestesileger var et problem i Norge.

Berge var intenst samfunnsengasjert. Han hadde visjoner om et bedre helsetilbud til lokalbefolkningen, og deltok i byggeprosjekter for både nytt sykehus i Kristiansund og flere sykehjem. De siste 15 årene viet han seg til kampen for lokalsykehus. Han var engasjert i Kommunenes interesseforening for lokalsykehus (KIL), en organisasjon som kjemper mot nedlegging av lokalsykehus i Norge. Naturlig nok var han mest engasjert i kampen for at Kristiansund skulle beholde sitt lokalsykehus og et minimum av akutttilbud til lokalbefolkningen og oljeplattformer i nærheten. Han kommer til å bli husket like

mye for sine modige, kompromissløse debattinnlegg som for å være den sterke fagpersonen han var.

Kristiansund sykehus har i lang tid slitt med å skaffe full bemanning. Berge var eneste anestesilege i 15 år før han klarte å rekruttere først én og senere flere utenlandske anestesileger. I dag er det seks anestesileger og én lege i spesialisering på anesthesiavdelingen i Kristiansund sykehus, hvorav kun sistnevnte er av norsk opprinnelse. Berge introduserte og integrerte et titall utenlandske leger i det norske samfunnet.

Berge har bidratt enormt i arbeidet med å endre reglene for godkjenning av utenlandsk utdanning i Norge, spesielt for erfarne leger. Som et godt medmenneske har han stått i mange stormer sammen med oss utenlandske leger. Han høster stor respekt i våre forskjellige miljøer.

Hvil i fred, kjære Steinar Berge.

På vegne av en gruppe av utenlandske leger

SARAH ZORICA MITIC

Legejobber



Foto: Thinkstock

20

stillingsannonser i denne utgaven

Informasjon om priser og formater finner du på 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. Du registrerer nettannonsen og papirannonsen samtidig.

ALLMENNEMEDISIN



Fredrikstad kommune

Deleliste-fastlege

Hos Lægene i Gamlebyen ønsker en av legene deleliste i hht ASA-avtalen, For fullstendig utlysning se www.fredrikstad.kommune.no -> ledige stillinger.

Søknadsfrist: 06.11.2018



Ørsta kommune

Ledig fastlegeheimel

Nyopretta heimel.

Sjå fullstendig annonse på heimesida til kommunen www.orsta.kommune.no

Søknadsfrist: 20.11.2018



Volda kommune

Volda kommune har ein ledig nyoppretta fastlegeheimel.
Meir informasjon om stillinga finn du på

www.volda.kommune.no

Søknadsfrist 20.11.18



BERGEN
KOMMUNE

Ledig fastlegehjemmel

Ledig fastlegehjemmel ved Eidsvåg legekantor og nyopprettet fastlegehjemmel 0-liste ved Legekantoret i Laguneparken i Bergen kommune. For fullstendig utlysning og søkerinfo se www.legejobber.no og <https://www.bergen.kommune.no/jobb>

Søknadsfrist 20.november 2018



Mandal kommune

Ledig fastlegehjemmel

ved Sjøsandens legesenter fra 1.4.2019 / etter avtale. Legesenteret er velorganisert i flotte og velutstyrte lokaler. Det har 6 fastleger og dyktige legesekretærer, og det er en privat fastlegevirksomhet organisert som DA. Ny kollega forutsettes å tre inn på lik linje med etablerte kollegaer. Hjemmelen har ca 1200 pasienter. Det forutsettes deltakelse i interkommunal legevakt. Kompetanse, erfaring og personlig egnethet vektlegges. Det kreves godkjent politiattest. Tildelingen skjer iht til gjeldende lover, forskrifter og avtaleverk. For mer informasjon kontakt Geir Storaker, telefon 913 91182 (etter kl 16). Elektronisk søknadsskjema og fullstendig utlysning på www.mandal.kommune.no.

Søknadsfrist: 20.11.2018

Leger i Stor-Oslo



Jobb med Hjemmelegene og styr din egen hverdag

Vil du jobbe med hjemmebesøk når du har tid til overs? Med Hjemmelegene styrer du selv når du jobber, og har godt med tid slik at du kan ha gode pasientmøter. Vi kaller det verdens beste legekantor, på hjul.

Vi ser etter deg som har minst 3 års klinisk erfaring og er flink med pasienter. Vi tilbyr en fleksibel og interessant hverdag, med god inntjening.

Les mer på hjemmelegene.no/bli-en-hjemmelege og registrer din interesse i dag!

Ta kontakt med medisinsk ansvarlig Nicolai Klem ved spørsmål: klem@hjemmelegene.no

Hjemmelegene

FORDØYELSESSYKDOMMER



SANDE KOMMUNE

Sande kommune er ein kystkommune på Sunnmøre med ca 2 600 innbyggjarar. Kommunesenteret Larsnes ligg med vel 30 min reiseavstand til Ørsta, Volda, Ulsteinvik, Fosnavåg og med om lag ein times reisetid til Ålesund. Kommunen har gode oppvekstvilkår og rike mulegheiter til friluftsliv.

FASTLEGE/KOMMUNELEGE Id 517

Kommunen har ledig fastlegeheimel frå 01.03.19. I tillegg til liste på ca 700 er fastlegen tillagt kommunale oppgåver på 30 % st. Interkommunal legevaktordning.

Fleire opplysningar: Bård Dalen tlf 48246331 eller baard.dalen@sande-mr.kommune.no

Fullstendig utlysing på :

www.sande-mr.kommune.no

Søknad med CV vert å senda Sande kommune, 6084 Larsnes **innan 15.11.18.**

Legejobber.no

TYSVÆR
KOMMUNE

2 ledige fastlegehjemler

Det er 1 ledig fastlegehjemmel ved Hegren Legesenter i Aksdal og 1 ledig fastlegehjemmel ved Frakkagjerd legesenter på Frakkagjerd.

For fullstendig utlysning og mer informasjon:

www.legejobber.no eller www.tysver.kommune.no/aktuelt.

Søknadsfrist: 20.november 2018



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 prosent avtaleheimel i fordøyelsessjukdomar i Stavanger - /Sandnesområdet

100 prosent avtaleheimel for godkjend spesialist i fordøyelsessjukdomar er ledig i Stavanger- /Sandnesområdet frå 01.01.2019, eller etter avtale.

Sentrale moment i vurdering av søkjarane vil mellom anna vere:

- Erfaring og praksis, medrekna erfaring som spesialist
- eigenskapar for heimelen
- innretning av avtalepraksis
- samarbeid med andre

Noverande praksis er lokalisert til Gartnerveien 41 i Stavanger.

Praksis skal drivast i samsvar med den til kvar tid gjeldane rammeavtale mellom Helse Vest og Den norske legeförening.

Avtalespesialistane skal bidra til å oppfylle "sørge for" - ansvaret til Helse Vest. Det inneber mellom anna at avtalespesialistane foretar undersøkingar, diagnostikk og behandling i medhald av regionale og nasjonale mål, prioriteringar og lovgiving, jf. punkt 4.1 i rammeavtalen. Avtalespesialisten skal ha eit nært samarbeid med Helse Stavanger HF om oppgåvefordeling og for å sikre gode pasientløp, og kan bli bedt om å delta i undersøking og behandling av pasientar innanfor område med lang ventetid. Dette vil verte regulert nærare i den individuelle driftsavtalen.

Driftstilskotet utgjer eit årleg beløp p.t. mellom kr. 914 880 (klasse 1) til kr. 1 362 600 (klasse 3).

Plassering i driftstilskotsklasse vil bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest og aktuelle søkjarar basert på utgifter til lokale, utstyr og naudsynt hjelpepersonell.

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.

Overtaking av noverande praksis fylgjer reglane i § 10 i "Rammeavtale mellom de regionale helseforetak og Den norske legeförening om avtalepraksis for legespesialister".

Spørsmål om heimelen kan rettast til Helse Vest ved Torleiv Bergland, tlf. 51 96 38 22.

Spørsmål om praksisen kan rettast til Harald Hart, tlf. 90 51 92 68.

Skriftleg søknad med relevante opplysningar, CV og sannkjende kopiar av attestar og godkjenningar skal sendast til Helse Vest RHF, Postboks 303 Forus, 4066 Stavanger.

Søknadsfrist 20.november

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

HUD- OG VENERISKE SYKDOMMER



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 hud- og veneriske sjukdomar i Sogn og Fjordane

100 % avtaleheimel for godkjend spesialist i hud- og veneriske sjukdomar er ledig omgåande.

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

Lokalisering av avtaleheimelen kan anten vere i Sogn eller i Nordfjord, eventuelt begge stader.

Lokalisering i Sogn kan vera i Sogndal eller ved Lærdal sjukehus. Begge stader drifrar Helse Førde poliklinikk med lysbehandling, sårbehandling, telemedisinske konsultasjonar og tidvis ambulering av hudlege.

Hudpoliklinikken ved Nordfjord Sjukehus har vore i drift i regi av Helse Førde sidan 1996, og har lys – og sårbehandlingseining. Eventuell lokalisering av avtaleheimelen i Nordfjord vil vere ved Hudpoliklinikken ved Nordfjord Sjukehus, Nordfjordeid. Det er ein fordel at avtalespesialisten leiger lokaler, utstyr og sjukepleietenester av Helse Førde.

Avtalespesialisten skal drive med generell utgreiing, diagnostikk og behandling av ulike hudsjukdommar etter gjeldande prioriteringskriterier. Praksis skal drivast i samsvar med den til kvar tid gjeldane rammeavtale mellom Helse Vest og Den norske legeförening.

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 fagleg samarbeid med Helse Førde HF om oppgåvefordeling og for å sikre gode pasientløp, og etter nærare avtale også ta imot pasientar som vert tilvist frå Helse Førde HF. Dette vil verte 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 heimelen kan rettast til Helse Vest ved Torleiv Bergland, tlf. 51 96 38 22. Praktiske spørsmål angåande Hudavdelinga i Helse Førde kan rettast til: Trude Lindesteg, avdelingssjef Hudavdeling, tlf. 57839362.

Skriftleg søknad med relevante opplysningar, CV og sannkjende kopiar av attestar og godkjenningar skal sendast til Helse Vest RHF, Postboks 303 Forus, 4066 Stavanger.

Søknadsfrist 20. november

ONKOLOGI

Diakonhjemmet Sykehus er lokalsykehus for 135 000 innbyggere i bydelene Frogner, Ullern og Vestre Aker. Sykehuset har utvidet ansvarsområde for alderspsykiatri og eldre med brudd, og regionsykehusfunksjoner innen revmatologi og revmakirurgi. Diakonhjemmet Sykehus er et ideelt diakonalt aksjeselskap eid av Diakonhjemmet Stiftelse.

engasjert for mennesket

Overlege i palliativ medisin

Ved Medisinsk avdeling er det ledig 1-2 faste stillinger som overlege i palliativ medisin.

Kontaktperson:

Avdelingssjef Arild Hagesveen, tlf. 22 45 15 00.

Les mer om stillingen på

www.diaconhjemmetsykehus.no

hvor vi har fullstendig utlysning og elektronisk søknadsskjema.

Søknadsfrist: 23. november 2018



Diakonhjemmet
Sykehus

frantz.no

Vestre Viken har rundt 9 300 ansatte. Vi gir god og trygg behandling til 490 000 mennesker i 26 kommuner.

OVERLEGE

Onkologi, Ringerike sykehus

Referansenr. 3953822462 Søknadsfrist: 15.11.2018

Vi har ledig fast stilling for overlege i onkologi fra 01.01.19

Onkologisk seksjon ligger administrativt under medisinsk avdeling, men tar seg av alle kreftformer. Sykehuset dekker en befolkning på 82.000 og har seksjon og poliklinikk for kreftsykdommer.

Kreftenheten består av 2 overleger i onkologi og 2 hematologer. Lungeleger utreder lungekreftpasienter og er med på vurderinger i forhold til behandling av lungekreft. Det er tett samarbeid med sykehusets kliniske avdelinger, samt radiologi, patologi og laboratoriefag i Vestre Viken.

Sykehuset har et eget palliativt team.

Nærmere informasjon om stillingen fås ved henvendelse til Avdelingsoverlege Ephrem Thanendran Mariampillai, tlf. 481 08 400.

Elektronisk søknadsskjema og fullstendig utlysningstekst finner du på våre nettsider www.vestreviken.no



frantz.no

ØYESYKDOMMER

Vestre Viken har rundt 9 300 ansatte. Vi gir god og trygg behandling til 490 000 mennesker i 26 kommuner.

LEGE I SPESIALISERING / OVERLEGE

Onkologisk avdeling, Ringerike sykehus

Referansenr. 3954176346 Søknadsfrist: 01.12.2018

Vi har ledig vikariat for lege i spesialisering / overlege onkologi fra 15.01.19 - 19.09.19 med mulighet for forlengelse, eventuelt fast stilling.

Onkologisk seksjon ligger administrativt under medisinsk avdeling, men tar seg av alle kreftformer. Sykehuset dekker en befolkning på 82.000 og har seksjon og poliklinikk for kreftsykdommer.

Kreftenheten består av 2 overleger i onkologi, 2 hematologer og 1 lege i spesialisering. Lungeleger utreder lungekreftpasienter og er med på vurderinger i forhold til behandling av lungekreft. Det er tett samarbeid med sykehusets kliniske avdelinger, samt radiologi, patologi og laboratoriefag i Vestre Viken.

Nærmere informasjon om stillingen fås ved henvendelse til Avdelingsoverlege Ephrem Thanendran Mariampillai, tlf. 481 08 400.

Elektronisk søknadsskjema og fullstendig utlysningstekst finner du på våre nettsider www.vestreviken.no



frantz.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. Helseforetaka har om lag 27 300 medarbeidarar, omfattar femti sjukehus og institusjonar, og yter helsetenester til 1,1 million innbyggjarar.

50 % avtaleheimel i augesjukdomar – på Jæren

50 % avtaleheimel for godkjend spesialist i augesjukdomar er ledig frå 01.01.2019, eller etter avtale.

Noverande innehavar ønskjer å trappe ned sin praksis i tråd med reglane om seniorpolitikk - avtalt mellom dei regionale helseforetaka og Den norske legeförening, jf. §12 i rammeavtalen. Det er eit formål med seniorordninga at junior skal overta heile praksisen når senior fråtrer.

Det er ein føresetnad at den som vert tildelt heimelen skal drive frå same lokalar og i nært samarbeid med noverande innehavar. Spesialisten som overtek skal avlaste spesialisten som trapper ned, og kan ikkje arbeide i praksisen ut over den avtalte arbeidstida.

Praksisen er lokalisert på Bryne.

Sentrale moment i vurdering av søkjarane vil mellom anna vere:

- erfaring og praksis, medrekna erfaring som spesialist
- eigenskapar for heimelen
- innretning av praksis
- samarbeid med andre

Avtalepraksisen skal bli nytta til ordinære oftalmologiske problemstillingar (oftalmomedisin), ikkje kirurgi.

Praksis skal drivast i samsvar med den til kvar tid gjeldande rammeavtale mellom dei regionale helseforetaka og Den norske legeförening.

Avtalespesialisten skal bidra til å oppfylle "sørge for" -ansvaret til Helse Vest. Det inneber mellom anna at avtalspesialisten foretar undersøkingar, diagnostikk og behandling i medhald av regionale og nasjonale mål og prioriteringar og lovgiving, jf. punkt 6.1 i rammeavtalen.

Avtalespesialisten skal ha eit forpliktande samarbeid med Helse Stavanger HF om oppgåvefordeling og for å sikre gode pasientforløp, og kan bli bedt om å delta i undersøking og behandling av pasientar innanfor område med lang ventetid og/eller moglegheit for fristbrot. Dette vil verte 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, når aktuell søkjar overtar heile avtaleheimelen.

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 Herdis Garborg, tlf. 47 51 00 54, etter kl. 15.00.

Spørsmål om heimelen kan rettast til Helse Vest ved Torleiv Bergland, tlf. 51 96 38 22.

Skriftleg søknad med relevante opplysningar, CV og sannkjende kopiar av attestar og godkjenningar skal sendast til Helse Vest RHF, Postboks 303 Forus, 4066 Stavanger.

Søknadsfrist 20.november

frantz.no

RUS OG AVHENGIGHETSMEDISIN

Avdeling for rusmedisin (AFR) har ledig fast stilling som:

Overlege i 50% stilling

Det søkes primært etter spesialist i psykiatri eller rusmedisin, men spesialist i allmennpraksis vil og kunne bli vurdert.

Kontakt: Seksjonsleiar Svanhild Mellingen, tlf 99264156
Seksjonsoverlege Inger Marie Sandsmark Fosse, tlf 55970100



Referansenr: 3951946653
Søknadsfrist: 18.11.2018

Les meir og søk stilling på www.helse-bergen.no

ØRE-NESE-HALSSYKDOMMER

Helse Sør-Øst RHF søker:

100 % avtalehjemmel i ØNH lokalisert til Nesbyen

Fullstendig stillingsannonse og elektronisk søknadsskjema:
www.helse-sorost.no/ledigstilling

Søknadsfrist: 20. november 2018



frantz.no



Betanien Hospital

3722 Skien

Overlege ved øyeavdelingen

Ved Betanien Hospital, Skien er det ledig fast stilling for spesialist innen øyesykdommer.

Sykehuset er en integrert del av spesialisthelsetjenesten i Helse Sør-Øst RHF. Sykehuset er en ideell stiftelse og har i tillegg til øyeavdeling en revmatologisk og en ortopedisk avdeling. Sykehuset har totalt 170 ansatte.

Øyeavdelingen har i dag 6 overleger og 4 LIS, og behandlet i 2017 ca. 13.000 polikliniske og ca. 150 innlagte pasienter. Øyeavdelingen flyttet inn i nye lokaler i januar 2012.

Avdelingen har et stort spekter av tilbud innen både de medisinske og kirurgiske delene av øyefaget. Sykehuset ønske å ansette en spesialist som kan bidra til å videreutvikle avdelingen, og det gis også anledning til å fordype seg i fagområder som er av særlig interesse. Avdelingen har et meget godt samarbeid med avtalespesialistene.

Nærmere opplysninger om stillingen ved avd. overlege Nina Holst, tlf. + 47 35 90 07 28.

Søknadsfrist 15.11.18

Søknad sendes, vedlagt nødvendig dokumentasjon til:
Direktøren, Betanien Hospital, Bj. Bjørnsonsgate 6, 3722 Skien.
Epost: terje.danielsen@betanienhospital.no

FORSKJELLIGE STILLINGER

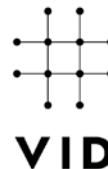
Professor i helsefag/akuttmedisin

Ved fakultet for helsefag, Bergen er det fra nyttår ledig et professorat i 100% fast stilling innen helsefag/akuttmedisin.

Arbeidssted: Bergen, Haraldsplass
Søknadsfrist: 2. desember 2018

Les mer og søk stillingen på:

VID.no/om-oss/ledige-stillinger/



VIKARIAT I PRIVAT PRAKSIS

Leger til legevaktordning

Det søkes etter leger til ambuleringe legevaktordning uten refusjonsordning til Oslo/Akershus. Det søkes etter leger som kan ta enkeltstående vakter, samt at vi vurderer et engasjement på to måneder i 50 - 80% stilling. Engasjementet kan forlenges. Det vil kunne stilles bil med sjåfør til disposisjon. Se vår hjemmeside www.hjemmelegevakt.no for ytterligere informasjon.

Kontakt: Karl Dietrichs, Tlf: 22 67 17 00 / 98 33 11 34,
info@hjemmelegevakt.no

DIVERSE ANNONSER

Helse Sør-Øst RHF søker:

50 % avtalehjemmel/seniorpolitikk i øyesykdommer/medisinsk oftalmologi lokalisert til Kristiansand

Fullstendig stillingsannonse og elektronisk søknadsskjema:
www.helse-sorost.no/ledigstilling

Søknadsfrist: 20. november 2018



frantiz.no

Lyse og fine lokaler til leie for helsepersonell:

Enten som separate kontorer eller som i et kontorfellesskap. Vi har 1-6 lokaler ledige med 3 WC der 1 er handikapptilpasset. Heis rett opp i lokalet. Kjøkken og møterom finns.

Neuro Clinic Norway, Storgata 14, 4. etg, 2000 Lillestrøm.

Kontakt: drsundal@neuroclinic.nhn.no

KURS OG MØTER

Annonsebestilling: annonser@tidsskriftet.no

Seminar på Cuba 4.- 8. februar 2019

“Det psykoterapeutiske møtet”

Se full annonse:
www.cubaseminalet2019.com

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

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.



SMI
SMERTEMEDISINSK INSTITUTT

SMERTE-MEDISINSK INSTITUTT
Multidisiplinær avtalehjemlet smerteklinikk
Adr. Sørkedalsveien 10 D, 0369 Oslo
Tlf. 23 33 42 50
Mail adr. resepsjon@smi.nhn.no

INDREMEDISIN

Barstad, Johannes E./Barmed AS
A. Tidemandsgt. 20, 2000 Lillestrøm. Arbeids-EKG/24-timers BT/
spirometri/hjerterytmerregistrering mm. Generell indremedisin.
Timebestilling/Kort ventetid/Tlf. **63 81 21 74**/e-mail: *post@barmed.nhn.no*
Tilknytning 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
spesialisttjeneste?

Kontakt oss på annonser@tidsskriftet.no,
så hjelper vi til med utforming.



Viktig enighet om fastlegeoppjøret



MARIT HERMANSEN
PRESIDENT

En styrket og fornyet fastlegeordning blir ikke til over natten. Samtidig er det svært viktig å igangsette straks-tiltak underveis for å gi håp til de mange fastlegene som står i en krevende hverdag.

Det var god stemning på helseministerens kontor den første dagen i oktober. Legeforeningen og departementet var enige om en protokoll som avsluttet konflikten etter normaltarioppjøret. Men hvordan kom vi dit?

Hvert år forhandler vi takstene til fastlegene og avtalespesialistene. De skal være klare til 1. juli. En del av dette er statsavtalen. Den regulerer overordnede forhold ved finansiering av fastlege- og avtalespesialistordningene. I år visste vi at det ville bli tøffe forhandlinger. Det var et knapt år siden VGs kartlegging av rekrutteringssituasjonen for fastleger viste et nesten helt gult kommunekart. Gjennom det siste året var bildet blitt enda tydeligere fargelagt av kolleger fra by og land. Og på landsstyremøtet hadde helseministeren beveget seg godt over midten på kriseskalaen. Forventningene til forhandlingene var store.

Så endte det i brudd idet juni var på hell. Staten ville utkvittere arbeidstidsundersøkelsens dramatiske funn – med 100 millioner. Det kunne ikke Legeforeningen akseptere. Det å bryte forhandlinger er alvorlig. Og det er krevende i disse forhandlingene, fordi de vanlige reglene i arbeidskonflikter ikke gjelder. Alvoret i situasjonen har preget samtalen mellom partene fram mot enighet, og ble understreket av helseministeren denne mandagen. Uten en omforent Statsavtale manglet fundamentet for partsamarbeidet. Samtidig var det viktig for Legeforeningen å få gjennomslag for helt nødvendige erkjennelser og forpliktelser.

Enighetsprotokollen slår fast at vi ser den samme alvorlige virkeligheten. Arbeids-

belastningen for fastlegene er for høy og må reduseres. Det trengs dermed flere fastleger, kortere pasientlister og fastlegene må kompenseres økonomisk. Regjeringen har forpliktet seg. Dette hadde vi ikke oppnådd uten å bryte forhandlingene i juni. Protokollens innrømmelser har brakt oss et viktig skritt nærmere en styrket fastlegeordning.

Men vi er ikke i mål. Veien videre blir viktig. Regjeringen har lagt fram et forslag til statsbudsjett som beskriver fastlegekrisen med stort alvor. Det legger også føringer for de kommende årene – og en slik virkelighetsbeskrivelse var helt fraværende i forrige års statsbudsjett. Opposisjonen på Stortinget har gjort viktige vedtak om fastlegeordningen som vi forventer gjenspeiler seg i budsjettforhandlingene. I trepartssamarbeidet arbeides det med rekrutteringstiltak og finansieringsmodeller, og evalueringen av fastlegeordningen er startet opp og vil foreligge til neste høst. Regjeringen har varslet en handlingsplan med basis i dette fra 2020. Enigheten om fastlegeoppjøret nå var viktig for at ikke alt skulle stilles på vent til 2020. Protokollen peker mot forhandlingene til våren som blir nok et viktig steg på veien.

En styrket og fornyet fastlegeordning blir ikke til over natten. Samtidig er det svært viktig å igangsette strakstiltak underveis for å gi håp til de mange fastlegene som står i en krevende hverdag. Enigheten er ett av mange steg. Hvis vi løfter blikket og ser fem år fram i tid, er mitt mål at VGs kart har en mye grønnere farge. Det betinger en politisk vilje til å satse på en ordning som sikrer gode allmennlegetjenester i hele landet. Det vil koste. Men det er dyrere å la være.

Lærer etiopiske leger avansert kikkhullskirurgi

Et par ganger i året drar kirurg Bjarte Tidemann Andersen til Etiopia. Her både opererer han og driver opplæring av lokale leger.

Bjarte Tidemann Andersen er spesialist i generell og gastroenterologisk kirurgi. Til daglig jobber han med tykk- og endetarmslidelser ved Sykehuset i Østfold. Gjennom den kristne stiftelsen Tesfa har han i flere år reist til Etiopia for å bidra med sin fagkunnskap.

En utstrakt hånd

Tesfa arbeider blant annet med å modernisere tarmkreftkirurgi i Etiopia og å lære opp etiopiske leger i kikkhullsteknikk. Dette skjer i samarbeid med Black Lion Specialized Hospital og Menelik II Hospital i Addis Abeba. Tesfa samarbeider også med Soddo Christian Hospital om utdanning av kirurger. I tillegg støtter de helsearbeidere som ønsker å arbeide i Etiopia.

– Tesfa er etiopisk og betyr håp. Vi valgte dette navnet for å vise at vi ønsker å være en utstrakt hånd til de som har minst og trenger mest hjelp, sier Tidemann Andersen som selv var med på å stifte Tesfa.

Alt arbeidet i stiftelsen gjøres på frivillig basis med støtte fra familie, venner, menigheter og andre. En viktig støttespiller er Lions Club i Vestfold som blant annet har bidratt med penger til innkjøp av utstyr og forsendelse av stomiposer.

Ville bli kirurg i Afrika

Under legestudiet og spesialisering var han sikker på at det var kirurg i Afrika han skulle bli. Den første turen til Etiopia var i 2004 sammen med kona og den eldste datteren. Her ble han i to måneder og jobbet som vikar på sykehuset i Jinka. Han hadde da to års erfaring som lege i spesialisering i kirurgi.

– Jeg minnes at vi kom frem om kvelden etter å ha blitt kjørt 250 km på grusvei. Jeg ble sendt rett på sykehuset for å operere et spydstikk i magen. Det ble 100 operasjoner i løpet av de to månedene. Heldigvis var jeg sammen med en erfaren kollega, forteller han.

Fra 2006 til 2008 dro han til det samme sykehuset sammen med kona og denne gangen to barn. Da hadde han 4,5 års erfaring som lege i spesialisering i kirurgi.

– Vi var to til fire leger. Jeg var den mest erfarne og fungerte som generell kirurg,



OPERASJON PÅ JINKA-SYKEHUSET: Her fjernes en gigantisk ovarialcyste. Foto: privat

urolog, ortoped, gynekolog og anestesilege. De andre legene var stort sett nyutdannede etiopiere som hadde pliktteneste. Disse årene har preget meg. Jeg så mye lidelse, mange pasienter døde, men jeg kunne også hjelpe mange. Det er stort å tenke på at jeg bidro til å redde mange liv.

Siden Tesfa ble stiftet i 2011 har Tidemann Andersen reist på årlige turer av tre til seks ukers varighet. Nå har familien tre barn, og hele familien har vært med to ganger.

Mange sterke inntrykk

– En viktig del av det jeg har gjort i Etiopia er obstetrikken. Det å gjøre et keisersnitt, å hjelpe til under en vanskelig fødsel, å redde to liv og en familie fra å miste mor – det er stort. En gang ble jeg tilkalt for å se til en fødende kvinne. Barnets hånd stakk ut av fødselskanalen. Jeg dyttet den forsiktig opp og kjente hånden klemme rundt fingeren min. Vi fikk mor raskt til operasjonsavdelingen og gjorde keisersnitt. Både mor og barn ble berget, forteller han.

Dramatiske ulykker og hendelser som man aldri ser i Norge gjør også sterkt inntrykk.

– Jeg husker mannen som mistet armen etter et brudd fordi familien nektet ham å gå til sykehuset og den lokale behandleren

hadde surret bandasjen altfor stramt. Ikke minst husker jeg gutten som kom med luksert albue og avrevet arteria brachialis etter et fall som vi reponerte og revaskulariserte, og den unge kvinnen som kom så altfor sent med en kreftsvulst voksende ut av magen.

En sko i en blodpøl

– Noe som gjorde et spesielt dypt inntrykk på meg, er faktisk en sko – en enslig blå pensko – som stod i en blodpøl på gulvet.

En ung kvinne var blitt knivstukket og brakt til sykehuset. Hun blødde voldsomt og livet sto dessverre ikke til å redde. Jeg satt lenge ved benken der vi hadde forsøkt å redde livet hennes. Da jeg løftet blikket så jeg skoen hennes gjenglemt på gulvet; så meningsløst.

Det meningsfulle i alt det meningsløse er at vi både er med på å hjelpe enkeltpasienter, men at vi også bidrar til å forbedre det kirurgiske tilbudet for potensielt millioner av mennesker ved å lære opp nøkkelpersoner, sier han.

Historien om Nakalengi

Nakalengi kom fra Dassanechstammen i Omo Rate-området, utstøtt av familien etter fødselen fordi hun var født med leppe-



STERKT MØTE: Våren 2018 traff Bjarte Tidemann Andersen sin tidligere pasient Nakalengi sammen med mann og barn. Foto: privat

spalte. Hun vokste opp hos en evangelist og på et jenteinternat. På et besøk hos en islandsk misjonærfamilie traff jeg henne. Hun var 12 år og hadde en stor leppespalte.

– Jeg opererte henne på verandaen i lokalbedøvelse. Nakalengi var tapper og holdt ut. MagLite'n min ble brukt som operasjonslys, holdt av den islandske misjonærkona som innimellom måtte sitte for ikke å besvime.

Operasjonen tok en liten time og etter operasjonen tok jeg henne frem til et speil. Hun så på speilbildet sitt, gråt og hvisket: vakkert, vakkert.

Ti år senere, våren 2018 traff han henne igjen. Hun fortalte at livet hadde endret seg totalt etter operasjonen. Hun hadde fått mer selvtillit og hadde begynt å ta ordet i forsamlinger. Hun er nå gift, har to barn og er en viktig medarbeider og evangelist

sammen med misjonærene. Hun forteller stammefolkene at de ikke skal sette vekk barn med leppespalte for å la dem dø og at det finnes håp.

Lærer mer enn han lærer bort

– Jeg sier ofte at jeg lærer mer selv enn det jeg lærer bort. Jeg får også mer igjen enn det jeg gir ved å være i Etiopia. Jeg er heldig og kan lære bort en del teknikker og prinsipper til etiopiske kolleger, men i Etiopia lærer jeg virkelig å klare meg med enkelt utstyr, å improvisere, og å takle uforutsette hendelser og tilstander. Jeg får sett langtkomne tilstander som er sjeldent å oppleve i Norge.

Klar for neste tur

Neste tur er planlagt til slutten av oktober. Da reiser han sammen med tekniker Olaf

Raundalen og to kolleger, Eivind Warberg og Lisa Stenman Skarsgård fra Sykehuset i Østfold. De to sistnevnte reiser for første gang til Etiopia.

– Erfaring har lært meg at det er vanskelig å planlegge turene i detalj, men tanken er at vi skal være mesteparten av tiden i Addis Abeba og arbeide med kompetanseheving i kolorektal kirurgi. Nå er det kommet utstyr til Etiopia, og vi vil se om vi snart kan begynne med laparoskopisk kirurgi på tykktarm, forteller han.

LISBET T. KONGSVIK

lisbet.kongsvik@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

– Pasientene må møte gode kirurger

Vår oppgave er å ivareta ramme- og utsetningene for en god spesialistutdanning slik at det utdannes gode kirurger, sier leder i Norsk kirurgisk forening, Inge Glambek.

– Men det viktigste er fortsatt spesialistutdanningen og at vi får prosedyrelister på plass, understreker han. – Vi står samlet om kravene til prosedyrelister og nasjonale kurs for å opprettholde kvaliteten på utdanningen.

Prosedyrelistene er ikke vedtektsfestet i fagene, men foreningen mener det må være et minstekrav til utføring av inngrep innen kirurgien.

– Det er viktig at dette er understreket i informasjonen som går ut fra Helsedirektoratet, slik at det tydelig fremgår at arbeidsgiver skal legge forholdene til rette for at LIS kan slippe til på operasjonsstuen og få mulighet til å få praktisk trening, sier han.

Inge Glambek er seksjonsoverlege i generell kirurgi ved Haraldsplass Diagonale Sykehus i Bergen.

Kompetente med operasjoner

Foreningen støtter opp om en ny spesialitet i akuttkirurgi.

– Litt avhengig av hvordan denne nye spesialiteten blir, så er det viktig at de som får den også har praktisk erfaring fra de fagfeltene som er nødvendige for å være vaktkompetente på et kirurgisk mottak på en avdeling som tar imot øyeblikkelig hjelp-pasienter, sier Glambek.

Han mener at slik det er lagt opp nå, med en del 2 i utdanningen uten praktisk trening, så er ikke disse legene brukbare til noe særlig kirurgi.

– For å bli gode, må leger i spesialisering (LIS) ha tilgang til et volum av pasienter, understreker han.

Problemet er at det er ikke er tilstrekkelig antall LIS til å dekke inn en vaktordning. De går hjem etter vakt, og de er lite til stede fordi de går døgnvakter.

– Forholdene må derfor legges til rette for at de har litt sjeldnere døgnvakter og flere dagvakter, påpeker Glambek og legger til at organiseringen av sykehusene da må være slik at de får dagtid og veiledede operasjoner i et antall som er tilstrekkelig for å bli en god kirurg.

– Kirurgi er håndverk. Du blir ikke en dyk-



KIRURGI ER HÅNDVERK: Inge Glambek, leder i Norsk kirurgisk forening, mener det er viktig med generell vaktkompetanse. Foto: Ellen Juul Andersen

tig håndverker av å sende fra deg pasienter til operasjoner, ha vaktarbeid på avdelingen og skrive journaler. Du må ha operasjoner på operasjonsstuen, fremhever han.

Kvinnelige kirurger er dyktige

Glambek sier at de trenger alle som har lyst og interesse for kirurgifaget.

– Med et flertall av kvinner på medisinstudiet, må vi legge forholdene til rette for utdanning av gode kirurger, sier han og viser til en stor kanadisk undersøkelse hvor resultatene viser at komplikasjoner og dødelighet var lavere for operasjoner utført av kvinnelige kirurger.

Trenger generalister til et visst nivå

– Det høres motsetningsfylt ut, men medisinen blir mer og mer spesialisert, samtidig har vi behov for generalister opp til et visst nivå i sykehushierarkiet. Dette fordi vi har så mange sykehus som skal ta imot øyeblikkelig hjelp-pasienter.

– Vi kan ikke overlate vaktberedskapen bare til gastrokirurgene. De klarer umulig å utdanne så mange at de kan fylle opp vaktlag ved alle sykehusene vi skal ha i Norge. Derfor må det være en egen spesialitet som dekker generell akutt kirurgi. Vi har allfor mange generelle grenspesialiteter, sier han.

I utlandet blir alle generelle kirurger. Så supplerer de med kompetanseområder, fagområder de spesialisere seg i, der det er naturlig.

– Å formalisere dette, slik vi gjør i Norge,

fører til stive, formaliserte spesialiteter. Det burde heller være muligheter til å skreddersy kompetanseområder der man fikk lov til å bli flink til noe det er behov for, der man ønsker å være, mener Inge Glambek.

Pasientene vil ha kirurger som er gode på det de skal opereres for. De spør i dag hvor mange brokk de har operert, hvor mange hjerter de har operert?

– Pasientene vil ha spesialisering, samtidig som vi trenger en generell vaktkompetanse. Formålet er å få en best mulig pasientbehandling. Det er jo det vi ønsker å være, flinke doktorer for pasientene!

Kirurgisk høstmøte

Kirurgisk høstmøte er nylig avholdt. Her møttes kirurger fra hele landet. Det var et omfattende faglig program fra «state of the art»-forelesninger til abstracts og postere. Møtene har også en viktig sosial side for å skape samhold blant kirurger.

– Fordi kirurgi er en utstyrskreven spesialitet, er det også viktig at vi en gang i året treffer representanter for den medisinske tekniske industrien og kan følge med på utvikling av utstyr internasjonalt, sier Glambek.

Et annet viktig bidrag til gjensidig oppdatering av kirurger, er fagbladet Kirurgien, som nå finnes både på nett og papir.

ELLEN JUUL ANDERSEN

ellen.juul.andersen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Stor aktivitet i Eldre legers forening

I begynnelsen av november avholder Eldre legers forening, som i år kan feire 30 år, sitt årlige høstmøte. I den anledning har vi benyttet anledningen til en prat med foreningens leder, spesialist i barnesykdommer, Tone Broch Evang Sparr.

– Hvorfor var det viktig å etablere en egen forening for eldre leger?

– Jeg husker ennå da Eldre lægers forening (Elf) som i år kan se tilbake på 30 års virke, ble en spesialforening i Legeforeningen (Dnlf). Den gang var jeg medlem av sentralstyret. Jeg var litt spørrende til behovet for denne foreningen. Trengte virkelig pensjonistene dette? Så feil kan man ta! Jeg kjenner nå mange eldre leger og ser hvor mye kunnskap, fellesskap og glede denne foreningen gir våre medlemmer.

– Hadde foreningen noen saker de særlig ønsket å arbeide for?

– En viktig oppgave for foreningen fra starten i 1988 var ønsket om å fjerne grensen på 75 år for legenes lisens. Dette ble Eldre legers forenings viktigste sak i 25 år inntil vi endelig fikk hevet alderen for å inneha lisens til 80 år i juni 2015. Flere mangeårige ledere hadde gjort mye arbeid for å få dette til. Særlig skal Gustav Vig, Bjarne Waaler og Rolf Schøyen ha æren for dette. Foreningen ønsket egentlig å fjerne aldersgrensen helt, men dette lyktes ikke. Foreløpig har det nåværende styret ikke gjort noe mere for å fjerne aldersgrensen.

– Hvilke «kampsaker» brenner dere for i dag?

– I dag er vi opptatt av forholdene på sykehjem. Det er ingen tvil om at kommunikasjon mellom sykehjemsleger og spesialisthelsetjenesten mange steder bør forbedres. Likeledes bekymrer det oss at eldre får for mye medikamenter. Et annet problem på sykehjem er at mange av personalet snakker dårlig norsk. Det er rart at man plasserer mennesker med dårlige norskkunnskaper på sykehjem, i eldreomsorgen generelt og i barnehager. For gamle pasienter er dette ikke greit. Heldigvis er flere enn oss opptatt av disse problemene, blant annet forenin-



IVINDEN: Tone Sparr gleder seg til årets høstmøte. Foto: Lise B. Johannessen

gen for alders- og sykehjemsmedisin som vi har en del kontakt med.

– Om noen få dager samles dere til det årlige høstmøtet på Soria Moria. Hva står på agendaen denne gang?

– Eldre legers forening holder to seminarer i året, ett i november som går over to dager og ett tredagers seminar om våren. Programmene inneholder faglig nytt på mange områder. Deltakerne får interessante oversikter over dagens aktuelle temaer og dessuten har vi med noe kunstnerisk. Ledsagere er også hjertelig velkomne.

«Vi er ikke 'bare pensjonister', men oppegående og kunnskapsrike eldre leger»

Her kan man møte gamle studiekamerater og tidligere kollegaer. Man kan få nye venner, spise god mat og både danse og synge. På årets høstmøte på Soria Moria 4. – 5. november skal vi høre om persontilpasset medisin og livsforlengende behandling, immunologi og nyresvikt, men også foredrag om gammel medisinsk historie og litt om Willy Brandt. Med andre ord blir det mye spennende og noe for enhver smak. Det har vært stor interesse for å komme på møtene, og vi vet det vil bli fullt på Soria Moria.

– Hvem kan bli medlem?

– For å bli medlem av Eldre legers forening må man være minst 65 år og selvfølgelig også medlem av Legeforeningen. Per 10. oktober i år hadde vi totalt 583 medlemmer, hvorav de aller fleste er over 70 år. Mange har deltidsarbeid, men de fleste er først og fremst pensjonister. Det diskuteres mye medisin på møtene, både gamle og nye faglige utfordringer.

– Hvor lenge har du selv vært medlem i foreningen?

– Jeg ble medlem i 2012 selv om jeg fortsatt arbeidet deltid i flere år etterpå. Det var så flotte foredrag og så interessant å møte andre leger enn barneleger som jeg for det meste traff via arbeidet på Hammerfest barneavdeling. I 2015 ble jeg valgt til leder. Som «gammel» tillitsvalgt i Legeforeningen, var det nesten som å komme hjem. Jeg har muligheten til å vise at vi eldre ikke er «bare pensjonister» eller «eldrebølge som skremmer», men oppegående og kunnskapsrike eldre leger! Jeg gleder meg til neste møte og ønsker alle som har meldt seg på, velkommen.

LISE B. JOHANNESSEN

lise.berit.johannessen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Viderefører avtalen med Skattebetalerforeningen

Sentralstyret har vedtatt å videreføre avtalen med Skattebetalerforeningen som medlemstilbud. Legeforeningen har siden 1.9.2017 hatt tilbud om gratis tilgang til de tjenester Skattebetalerforeningen tilbyr egne medlemmer.

Tilbudet supplerer de faglige og yrkesrelaterte tjenestene Legeforeningen selv gir medlemmene, med tilbud om juridisk bistand innenfor områdene skatt og avgift relatert til personlige, familierettslige og selskapsrettslige temaer. Temaene favner bredt, og er relevante for situasjoner som enhver før eller siden vil komme i.

«Gjør kloke valg» turnerer landet

Legeforeningens kampanje mot overbehandling og overdiagnostikk, Gjør kloke valg, ble lansert torsdag 27. september i Oslo. Nå tar Legeforeningen kampanjen med ut på turné.

Første stopp var Universitetssykehuset i Stavanger torsdag 11. oktober. I samarbeid med universitetssykehuset var alle som ønsket å lære mer om kampanjen invitert til samling på sykehuset

Besøk gjerne Gjør kloke valgs splitter nye nettsider på Klokevalg.org.

Legeforeningens arbeid innen samhandling

Sentralstyret har vedtatt å opprette en arbeidsgruppe med mandat å samle og koordinere Legeforeningens arbeid innen samhandling, innad og på tvers av primær- og spesialisthelsetjenesten. Formålet vil være å bedre kvaliteten i helsetjenestene pasientene mottar.

Akademikerne i Oslo får nye stillinger

Oslo kommune og Akademikerne er blitt enige om justeringsforhandlingene i kommunen. Leger, psykologer, jordmødre, lektorer, ingeniører, arkitekter og pedagogisk/psykologisk rådgivere får lønnstillegg. Akademikerne har også fått gjennomslag for nye stillinger som stiller krav om høyere akademisk utdanning.

I forbindelse med vårens lønnsoppgjør ble det avsatt økonomiske midler til sentrale justeringer av lønn for enkelte grupper ansatte senere på året. Nå er forhandlingene avsluttet og de ovennevnte gruppene får alle lønnstillegg. Tilleggene varierer fra 6 000 til 18 000 kroner.

Les mer: www.akademikerne.no/no/lonn_tariff_og_statistikk/oslo_kommune/

Ref_EPJ_ES – en kilde til utvikling

Bak forkortelsen Ref_EPJ_ES skjuler det seg et viktig forum for e-helse. Engasjerte leger og andre som interesserer seg for IKT tar opp og diskuterer saker som driver utviklingen fremover.

Referansegruppen for elektronisk pasientjournal og elektronisk samhandling (Ref_EPJ_ES) er et uformelt nettverk som ble startet på initiativ fra Norsk forening for allmenntilleggsmedisin i 2010.

E-helsenettverk

I referansegruppen diskuteres nasjonale og lokale prosjekter, både strategier og designvalg. Selv om utspringet er i allmenntilleggsmedisinen, er de fleste sakene som diskuteres knyttet til samhandling mellom nivåene i helsetjenesten. Referansegruppen for elektronisk pasientjournal (EPJ) har vært en pådriver for å etablere EPJ-løftet, et utviklingsprosjekt for fastleger og privatpraktiserende spesialister. Ref_EPJ_ES skal være en kommunikasjonskanal fra leger til leger, men også med andre som arbeider med e-helse. Leger og IKT-ansatte i helseforvaltningen deltar på forumet.

– Hva er målet med diskusjonsforumet?

– Hovedmålet er å beskrive og dele legenes behov for god arbeidsflyt og bedre funksjonalitet. Vårt utgangspunkt er at god arbeidsflyt gir bedre pasientbehandling og pasientsikkerhet. Dernest er det en viktig målsetting å dele kunnskap om e-helse blant leger, sier Susanne Prösch, som koordinerer forumet og leder EPJ-løftet i Legeforeningen.

Løsningsorientert

I fjor ble det oppdaget at det forhåndsinnstilte oppsettet for varslinger gjorde at pasienter ikke mottok viktig e-post fra fastlegene via helsenorge.no. Dette hadde skjedd i forbindelse med en oppdatering. Saken ble tatt opp på forumet, noe som førte til at Direktoratet for e-helse tok tak i utfordringene med varslinger og funksjonalitet rundt nivåvarsling. Varselnivået ble endret til obligatorisk, dvs. at det blir varslet om innkomne e-kontakter og e-konsultasjoner uavhengig av hvilket varselnivå innbyggeren har valgt. Direktoratet for e-helse roste



Susanne Prösch. Foto: A. Ringnes

i etterkant forumet og at det oppleves som svært nyttig med tilbakemeldingene som kommer.

Debatt og utvikling

– Hvorfor er engasjementet så stort?

– Det handler om vårt viktigste arbeidsverktøy for dokumentasjon av helsehjelp og samhandling med resten av helsetjenesten. Det er også mer og mer kommunikasjon med pasientene som går gjennom journalprogrammet. Det er essensielt at journalprogrammet understøtter arbeidsflyten i en travel arbeidsdag slik at den tilmålte tiden til hver pasient blir utnyttet best mulig, med mindre skjermtid og mer tid til å se og lytte til pasienten, sier Prösch.

Diskusjonene følger «Chatham House»-regelen, som betyr at informasjon kan viderefremmes, men at ingen blir sitert. Det deles åpent og respektfullt, derav minimal redigering.

Vil du melde deg inn, kontakt: susannepresch@hotmail.com

ANNE RINGNES

anne.ringnes@legeforeningen.no
Medisinsk fagavdeling

Skal styrke den faglige stemmen

Det ble skrevet historie da Legeforeningens faglandsråd samlet seg for første gang.

– Faget er grunnen til at Legeforeningen ble dannet i 1886. Målet i dag er å berede grunnen for en fornyet og styrket fagakse, sa Legeforeningens president Marit Hermansen fra talerstolen da hun åpnet faglandsrådmøtet 26. september.

Under møtet ble det aller første fagstyret valgt. Cecilie Risøe fra Norsk Cardiologisk Selskap ble enstemmig valgt til leder, mens Petter Brelin, leder for Norsk forening for allmennmedisin, enstemmig ble valgt til nestleder.

– Må komme godt ut

Cecilie Risøe har selv erfaring som leder fra Norsk Cardiologisk Selskap, samt sentralstyret i Legeforeningen. Hun påpeker at det i starten er viktig med et sterkt styre med erfaring.

– Fagaksen må komme godt ut. 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, sier hun.

Risøe syns også det er hyggelig at Petter Brelin ble valgt til nestleder.

– Vi har samarbeidet godt før, og jeg ser frem til å jobbe med ham igjen, sier hun.

Skille fag og politikk

Det var under landsstyremøtet i mai beslutningen om å opprette et faglandsråd ble vedtatt. Ved å danne et fagstyre skal Legeforeningen få et tydeligere skille mellom fag og politikk. Under faglandsrådmøtet tydeliggjorde Marit Hermansen behovet for en styrket fagakse.

– Hvis vi klarer å tydeliggjøre skillet mellom fag og politikk, får vi en klarere stemme. Det er også viktig for den eksterne kontakten. Vi ønsker at myndighetene skal se til de fagmedisinske aksene når de trenger faglige råd. Vi skal være synlige, og det skal være lett å henvende seg til oss i faglige spørsmål, som for eksempel i omorganiseringsprosesser eller i debatt om nye metoder, poengterte Hermansen.

Styrke samarbeidet

Hun trakk også frem at å styrke den fagmedisinske aksene gir Legeforeningen styrket legitimitet.

– I tillegg håper vi at ved å etablere faglandsrådet, så vil vi styrke samarbeidet internt. Med faglandsrådet får vi koordinert samarbeidet mellom de fagmedisinske foreningene enda bedre. Vi får også større fleksibilitet til å reagere raskt, for eksempel på høringer med kort frist eller ved endringer i det politiske eller medisinske landskapet, sa Hermansen.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling



PRESIDENTEN GRATULERER NYTT STYRE: Fra v.: President Marit Hermansen, nestleder Petter Brelin, leder Cecilie Risøe, Thea Falkenberg Mikkelsen, Gry Dahle, Siri Tau Ursin og Asbjørg Stray Pedersen. Ståle Onsgård Sagabråten, Ingvild Bauge og Ishita Barua var ikke til stede. Foto: Vilde Baugstø

SENTRALSTYRET 2017-2019

President Marit Hermansen
Visepresident Christer Mjåset
Ole Johan Bakke
Anja Fog Heen
Jon Helle
Anne-Karin Rime
Kirsten Rokstad
Eivind Valestrand
Tom Ole Øren

SEKRETARIATSLEDELSEN

Generalsekretær Geir Riise
Samfunnspolitisk avdeling,
avdelingsdirektør Jorunn Fryjordet
Jus og arbeidsliv, avdelingsdirektør
Lars Duvaland
Medisinsk fagavdeling, avdelings-
direktør Bjarne Riis Strøm
Økonomi- og administrasjons-
avdelingen, avdelingsdirektør
Erling Bakken

POSTADRESSE

Den norske legeforening,
Postboks 1152 Sentrum,
0107 Oslo

BESØKSADRESSE

Legenes hus, Akersgt. 2,
inngang fra Christiania torv, Oslo
Telefon: 23 10 90 00
Faks: 23 10 90 10

Oversikt over sentralstyrets
epostadresser, se
legeforeningen.no/sentralstyret
Ansattes epostadresser finnes på
legeforeningen.no/kontakt

Faglige medarbeidere

Tidsskriftets faglige medarbeidere representerer ulike medisinske spesialiteter og fagområder. De benyttes ved behov for medisinske råd, kommentarer og vurderinger, blant annet ved fagfellevurdering av vitenskapelige manuskripter. Mer informasjon om deres bakgrunn finnes på www.tidsskriftet.no

Alfsen, Cecilie
 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
 Engebretsen, Lars
 Engelsen, Bernt
 Eri, Lars-Magne
 Eskild, Anne
 Flottorp, Signe Agnes
 Flægstad, Trond
 Fredheim, Olav Magnus
 Fretheim, Atle

Frich, Jan
 Fønnebo, Magne Vinjar
 Førde, Reidun
 Gilbert, Mads
 Gilhus, Nils Erik
 Givold, Sven Erik
 Gradmann, Christoph
 Grimsrud, Tom Kristian
 Grydland, 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
 Haugaa, Kristina H.
 Haugen, Trine B.
 Heier, Hans Erik
 Helland, Åslaug
 Hilt, Bjørn
 Hjartåker, Anette
 Hjelmesæth, Jøran Sture
 Hofmann, Bjørn
 Hokland, Bjørn M.
 Holme, Øyvind
 Holmøy, Trygve
 Houge, Gunnar
 Hunskaar, Steinar
 Husebekk, Anne
 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
 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
 Nakstad, Per Hjalmar
 Nakken, Karl Otto
 Nessa, John N.
 Nestaas, Eirik
 Nielsen, Rune
 Nilsen, Kristian Bernhard
 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
 Randsborg, Per-Henrik
 Raknes, Guttorm
 Ranhoff, Anette Hylene
 Reed, Wenche
 Reiso, Harald
 Retterstøl, Kjetil

Risnes, Kari Ravndal
 Risøe, Cecilie
 Rogde, Sidsel
 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
 Sundsfjord, Arnfinn S.
 Søreide, Kjetil
 Tanbo, Tom G.
 Thommessen, Bente
 Tjønnfjord, Geir E.
 Tysnes, Ole-Bjørn
 Uhlig, Tillmann Albrecht
 Ulvestad, Elling
 Valeur, Jørgen
 Vetrhus, 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