



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING





Vil du jobbe i Norges største private helseforetak?

Aleris ekspanderer og søker deg som ønsker å jobbe i et spennende fagmiljø med svært kompetente, tverrfaglige legegrupper. Hos oss vil du som lege ha et velfungerende støtteapparat rundt deg. Dermed får du de beste forutsetningene for å sette pasienten i fokus.

Vi søker til hel- og deltid:

**HUDLEGE • NEVROLOG • ALLMENNLEGE • KARKIRURG •
ANESTESILEGE • REVMATOLOG • ENDOKRINOLOG • LUNGELEGE •
GYNEKOLOG • GERIATER • PROKTOLOG • INDREMEDISINER •
ORTOPED • UROLOG • ØRE-NESE-HALS • GASTROENTEROLOG**

Her finner du oss:

Oslo, Strømmen, Bergen, Trondheim, Lillesand, Bodø, Tromsø, Drammen, Stavanger og Ålesund.

For mer informasjon:

Ring Knut Sandvold på 916 24 010, eller send enkel søknad til rekruttering@aleris.no



Kjære kollega



ARE BREAN
SJEFREDAKTØR

«Koronavirus epidemien vil ramme Norge», skrev Preben Aavitsland i en lederartikkel i Tidsskriftet 29. januar 2020. Nå, 11 måneder senere, står vi midt i den andre smittebølgen. I denne utgaven av Tidsskriftet oppsummerer Aavitslands nye lederartikkel det pandemiske året, mens John-Arne Røttingen skriver om veien videre. Til sammen bringer årets julenummer ikke mindre enn seks aktuelle lederartikler om covid-19. I tillegg får du fire originale forskningsartikler, interessante kasuistikker, flere debattartikler, personlige opplevelser og nyheter om covid-19. I tillegg intervjuer «Norges mest synlige mann» dette året: Espen Rostrup Nakstad.

Skulle ikke dette være nok korona, kan du lete opp enda flere av de over 150 koronarelaterte artiklene som har vært publisert i Tidsskriftet i år. Trenger du derimot en koronapause, kan du glede deg over alt det andre stoffet i denne juleutgaven, for eksempel artikkelen om den usannsynlige forskergruppen som løste diabetisgåten, eller Njål Flem Mælands sterke og tankevekkende fortelling om en terapitimes helt uventede skutt.

2020 har vært et tøft år for alle praktiserende leger. Det er grunn til å tro at 2021 blir bedre – etter hvert. «Jeg vil ivareta min egen helse, mitt velvære og mine evner, for å kunne gi omsorg av den høyeste standard», heter det i Verdens legeförenings universelle legeed. Bruk julen til å ivareta deg selv med både sosialt og faglig påfyll. Det siste håper vi at årets julenummer vil hjelpe deg med. Riktig god jul!

LES I DETTE NUMMERET

Et år preget av covid-19

Koronaviruset SARS-CoV-2 har preget året 2020. Pandemien preger også dette nummeret av Tidsskriftet – årets siste og største. På lederplass fremhever Preben Aavitsland kommunelegenes store innsats, John-Arne Røttingen forteller om vaksineutvikling og internasjonal solidaritet, og Håkon Ihle-Hansen diskuterer dødeligheten ved covid-19-sykdom i Norge. I andre lederartikler omtales immunsystemets rolle ved alvorlig covid-19 og avlivingen av mink i Danmark. Helsedirektoratets ansikt utad under pandemien, Espen Rostrup Nakstad, blir portrettert i et lengre intervju.

SIDE 1817–22, 1918

Covid-19 i og utenfor sykehus

Andelen som døde blant personer med påvist SARS-CoV-2 i pandemiens tre første måneder i Norge, var lav. Flertallet av dem som døde, var over 70 år, og de fleste hadde én eller flere underliggende sykdommer. Dette viser en gjennomgang av registerdata. Blant 70 pasienter innlagt ved Sykehuset Østfold var de fleste middelaldrende menn. Mange var uten andre sykdommer, men en stor andel utviklet kritisk sykdom sekundært til akutt lungesviktsyndrom. Tilgang til pålitelige overvåkingsdata fra flere kilder er avgjørende for å følge utviklingen av denne pandemien.

SIDE 1874–91

De vanskelige valgene

Spesialisthelsetjenesten var dårlig forberedt på de etiske dilemmaene som oppsto i starten av koronapandemien. Mangelfull kunnskap og dårlig informasjonsflyt gjorde at beslutninger ofte måtte tas på usikkert grunnlag. Enkelte pasientgrupper, særlig eldre og kronisk syke, fikk et dårligere helse tilbud, skriver en gruppe leger og etikere. Man kan gjerne kalle det aldersdiskriminering.

Helsepersonell som står i første rekke i behandlingen av covid-19-pasienter, bør prioriteres for vaksinerings mot SARS-CoV-2 på linje med andre risikogrupper, mener seks leger, alle medlemmer i Norsk anesthesiologisk forenings styre.

SIDE 1829, 1834, 1859

FORSIDE



Illustrasjon © Kristian Hammerstad / byHands

Det meste er sagt om pandemien. At det er «rare tider» og et «annerledes år» har kanskje blitt klisjéer, men 2020 er et år der mye er annerledes og mye er usikkert. Det rare har blitt hverdagslig, og hverdagen kan være skremmende.

«Tegningen er ment å vise usikkerheten mange føler rundt covid-19-smitte, at viruset kan være hvor som helst blant oss», sier Kristian Hammerstad, som har gitt en frisk tolkning av pandemien i illustrasjonen på forsiden. Flere av hans arbeider finner du her: <http://www.kristianhammerstad.com/>

Fra redaktøren

1817 Åpent og tillitsfullt
Are Breen

Leder

- 1818 Mot slutten av et pandemisk år
Preben Aavitsland
- 1819 Ingen er trygge før alle er trygge
John-Arne Røttingen
- 1820 Mink smitten, ikke smitt minken!
Hannah Joan Jørgensen, Ole-Herman Tronerud
- 1821 Immunsystemets rolle i alvorlig covid-19
Maria Belland Olsen, Ida Gregersen
- 1822 Hvor dødelig er covid-19?
Håkon Ihle-Hansen

DEBATT

Kommentarer

- 1826 De fleste har det best i vante omgivelser
Bård Reiakvam Kittang
Tilsvaret: *Alf Kristoffersen*
- Ikke glem «total sum of squares»
Arne Høiseth
- 1827 «Av alle uviktige ting i verden er fotball den viktigste»
Kjell Erik Strømskag
- Rettelse

Debatt

- 1829 Etikkespørter på villspor
Jon Henrik Laake, Magna Hansen, Skule Mo, Camilla Christin Bråthen, Eirik Adolfsen, Gunhild Øverland
- 1832 Kan luftforurensning øke risikoen for covid-19?
Jørn A. Holme, Marit Låg, Johan Øvrevik, Karan Golestani
- 1834 Aldersdiskriminering i koronaens tid
Siri Færden Westbye
- 1838 Eit klimanøytralt helsevesen: på tide å ta grep!
Anand Bhopal, Emily McLean, Ola Løkken Nordrum, Sara Soraya Eriksen
- 1842 Helsepersonell må kjempe mot global oppvarming
Knut Mork Skagen, Erlend Tuseth Aasheim
- 1845 Cannabis - farligere enn vi trodde?
Jørgen G. Bramness, Anne Line Bretteville-Jensen
- 1848 Kan genetiske risikoscorer nyansere LDL-kolesterolets rolle?
Karsten Øvretveit
- 1849 Foreldreveiledning ved depresjon
Torkil Berge, Ellen Østberg

1851 E-helse?
Susanne Monica Prøsch

Kronikk

- 1854 Matematiske modeller under en pandemi
Solveig Engebretsen, Andreas Nygård Osnes
- 1859 Ethiske dilemmaer i sykehusene under covid-19-pandemien
Berit Hofset Larsen, Morten Magelssen, Oona Dunlop, Reidar Pedersen, Reidun Førde
- 1864 Norge er i ferd med å stanse hivepidemien
Robert Whittaker, Øivind Nilsen, Arild Johan Myrberg, Rolf M. Angeltvedt, Bente Magny Bergersen, Hilde Kløvstad

VITENSKAP

Fra andre tidsskrifter

- 1868 Granulocytter kan fremme virusinfeksjon
- 1869 Stabile boforhold og sosial støtte kan bedre hivbehandling
- 1870 Genetisk risiko for alvorlig covid-19-infeksjon
SARS-CoV-2 bremser det medfødte immunforsvaret
- 1871 SARS-CoV-2-viruset svekker immunresponsen

Originalartikler

- 1874 Dødsfall etter påvist SARS-CoV-2 i Norge
Hanne Løvdal Gulseth, Eyvind Helland, Knut Ivar Johansen, Kirsten Gravingen, Helena Niemi Eide, Siri Eldevik Håberg, Inger Johanne Bakken
- 1879 Covid-19 rapportert til Folkehelseinstituttet de første seks ukene av epidemien
Elina Seppälä, Ragnhild Tønnessen, Lamprini Veneti, Trine Hessevik Paulsen, Anneke Steens, Robert Whittaker, Karoline Bragstad, Jacob Dag Berild, Astrid Louise Løvlie, Umaer Naseer, Emily MacDonald, Line Vold
- 1885 70 pasienter med covid-19 innlagt ved Sykehuset Østfold
Siri Øverstad, Eirik Tjønnfjord, Magnus Kringstad Olsen, Jonas Bergan, Saad Aballi, Øystein Almås, Waleed Ghanima, Jetmund O. Ringstad
- 1891 Sykehusinnleggelse med covid-19 – en sammenligning av ulike datakilder
Robert Whittaker, Mari Grøslund, Eirik Alnes Buanes, Sigrid Beitland, Bente Bryhn, Jon Helgeland, Olav Isak Sjøflot, Jacob Dag Berild, Elina Seppälä, Ragnhild Tønnessen, Kjetil Telle

Klinisk oversikt

- 1897 Aplastisk anemi
Sofie Hagestande, Ann Kristin Kvam, Inger Marie Bowitz Lothe, Hilde K. Gjelberg, Øystein Bruserud, Tor Henrik Anderson Tvedt

Noe å lære av

- 1901 En mann i 20-årene med feber og sterke magesmerter under høyre kostalbue
Hasina Moaddab Hønnås, Ingrid Prytz Berset, Harald Aarset, Robert Brudevold

Kort kasuistikk

- 1908 Asymptomatisk covid-19 med usikre testresultater
Arne Johan Norheim, Andreas Lind, Arne Michael Taxt, Espen Rostrup Nakstad, Einar Kristian Borud, Thomas Waldow
- 1911 Cerebral venetrombose etter covid-19
Lars Tveit, Brian Enriquez, Bjørn Tennøe, Bogna Warsza, Lars Jørgen Garstad, Martin Weisshaar, Anne Hege Aamodt

Medisinen i bilder

- 1914 Magneter i tarmen
Magnus Schistad, Hans Skari, Behzad Khoshnewiszadeh, Ole Schistad, Pål Aksel Næss

Medisin og tall

- 1915 Hva er flokkimmunitet?
Stian Lydersen, Birgitte Freiesleben de Blasio

Takk

- 1916 Fagfellevurderere 2020

MAGASIN

Intervju

- 1918 Kaptein Norge
Martin Hotvedt

I tidligere tider

- 1922 Hundre år med insulin
Oddmund Søvik

Medisin og kunst

- 1924 Aorta?
Lars Borgen

Personlige opplevelser

- 1925 Å være lege og menneske i en pandemi
Anonym

- 1926 Terapitimen
Njål Flem Mæland

Legelivet

- 1928 Korona på 71 grader nord
Per Christian Weiseth, Hanne Sether Lilleberg, Ola Vassbø

1930 Økende arbeidsstress hos fastleger fra 2010 til 2019
Judith Rosta

Språkspalten

1931 En morbid innhøsting
Frederik Emil Juul, Mats Julius Stensrud

Tidligere i Tidsskriftet

1932 Doktor Pusekatt
Julie Didriksen

Tidligere i Æsculap

1933 Status presens
Synne Lofstad

Anmeldelser

1934 Bøker

Ph.d.-disputaser

1937 Avlagte doktoravhandlinger

Minneord

1938 Minneord

ANNONSER

1942 Legejobber

1951 Spesialister

AKTUELT I FORENINGEN

Fra presidenten

1953 Et håp for det nye året
Marit Hermansen

Aktuelt

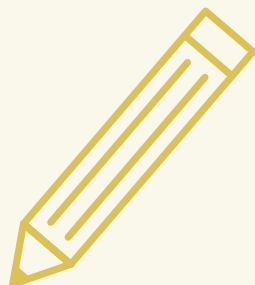
1954 – Selv erfarne folk kan gjøre feil. Vi må aldri slutte å være oppmerksomme på det.

1956 Leger i vitenskapelige stillinger fyller 30 år

1957 Vellykket, digitalt faglandsråd

1958 Kartlegger kommuneoverlegenes arbeidssituasjon

1959 Prisdryss til leger



Vil du publisere i Tidsskriftet?

DET SETTER VI PRIS PÅ

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

Finn mer informasjon og forfatterveiledning på tidsskriftet.no.

Åpent og tillitsfullt

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Tillit bygget på åpenhet har vært viktig i håndteringen av koronapandemien så langt. De første vaksinene blir snart godkjent. Da settes åpenheten og tilliten på ny prøve.

Hvis noen hadde sagt for ett år siden at vi i førjulstiden 2020 i fullt alvor skulle diskutere hvor mange gjester regjeringen ville tillate oss å ha på julaften, hadde vi ikke trodd det. Hvis vedkommende hadde lagt til at tilliten til regjeringen samtidig ville være rekordhøy, hadde vi avskrevet hen som ganske forrykt.

Likevel er det nøyaktig der vi er. I november 2020 svarte 72 % av den norske befolkningen at de har tillit til informasjon fra regjeringen (1). Tilliten har vist svakt økende tendens hele høsten. Og vi får ikke lov til å ha flere enn ti gjester på julaften.

«Når de første vaksinene nå snarlig blir godkjent, blir tilliten satt på en ny og viktig prøve»

I krisetid er tilliten mellom myndigheter og befolkning et toveis fenomen: Befolkningen må ha tillit til myndighetenes håndtering. Og myndighetene må ha tillit til at befolkningen etterlever forordninger som gis. Tillit er også et tveegget sverd: For at demokratiet skal fungere, kan ikke innbyggerne være tillitsfulle inntil det godtroende. Det at myndighetene må stå til regnskap overfor sin egen kritiske befolkning, er forutsetningen for at makt over tid skal bli utøvd med tilstrekkelig aktsomhet.

Tillit er flyktig. I mai 2020 ble det kjent at den britiske statsministerens rådgiver Dominic Cummings hadde brutt koronareglene ved å kjøre 40 mil til en familieeiendom mens landet var nedstengt (2). Konfrontert med anklagene opptådte han arrogant. I dagene etter falt tilliten til regjeringens koronahåndtering betydelig i befolkningen og holdt seg lav i ukevis. En studie publisert i The Lancet mener å påvise en klar kausalitet – den såkalte Cummings-effekten (2).

Norge har vært forskånet for Cummings-effekter. Likevel har vi sett at tilliten kan være skjør, tydeligst i forbindelse med den havarterte Smittestopp-appen. I april, før appen ble lansert, trodde 52 % av befolkningen at de ville laste den ned (3). Etter mye kritikk ble den trukket etter lansering. Nå skal en ny Smittestopp-app lanseres.

Denne gangen er vi mer skeptiske, og bare 41 % tror de vil laste den ned (3). Dette kan være lavere enn det som trengs for at appen skal ha tilsiktet effekt. Fallet i tillit kan ha ødelagt for et potensielt smitteforebyggende tiltak.

Studier fra flere tidligere epidemier, som ebolautbruddene i Liberia og Kongo og sarsutbruddet i Hongkong, har vist at grad av tillit til myndighetene er assosiert med grad av etterlevelse av smittevern råd (4). Slik er det også under koronapandemien. Da bevegelsesbegrensningene ble innført i europeiske land våren 2020, var fallet i nasjonal mobilitet klart høyest i de landene der tilliten til myndighetene var høyest (5). Effekten ser ut til å gjelde helt ut til det viktigste endepunktet: mortalitet. I en undersøkelse der man sammenlignet 84 land, var mortalitet av covid-19 negativt assosiert med tillit til nasjonale myndigheter, selv kontrollert for andre faktorer (6).

Norge er blant de landene i Europa som så langt har klart seg best i pandemien. Årsakene er mange og sammensatte. Men høy tillit er en viktig faktor. En strategi fra både politiske og smittevern faglige myndigheter bygget på åpenhet om både beslutningsgrunnlag, usikkerhet og intern uenighet har utvilsomt vært medvirkende til det. Når de første vaksinene nå snarlig blir godkjent, blir tilliten satt på en ny og viktig prøve. Tillit er essensielt for å oppnå høy vaksinedekning. Igjen må tilliten fortjenes gjennom åpenhet. Heller ikke nå er det grunn til å tvile på norske myndigheter i så måte.

Ansvar for åpenhet om vaksinene strekker seg imidlertid ut over nasjonale myndigheter. Åpenhet har tradisjonelt vært mangelvare i farmasiselskapenes registreringsstudier (7). Derfor var det en viktig nyhet at fire av de største vaksineutviklerne i oktober 2020 valgte å offentliggjøre sine protokoller for fase 3-studiene (8). Men åpenheten må gå lenger, for globalt faller villigheten til å bli vaksinert mot covid-19 (9). Prinsippet om datadeling i biomedisinsk forskning har lenge vært debattert, men lite praktisert, og i alle fall ikke i registreringsstudier (7). Fase 3-studiene av covid-19-vaksinene er et ypperlig sted å starte. Alle grunnlagsdata må vises frem. Økt åpenhet kan bare resultere i økt tillit – og dermed økt vaksinedekning. Det øker sjansen for at vi selv kan bestemme hvor mange gjester vi vil ha på julaften 2021.



ARE BREAN

are.brean@tidsskriftet.no

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

Foto: Einar Nilsen

LITTERATUR

- Høy tillit til myndighetene. Norsk koronamonitor, Samfunn 5.11.2020. Lest 2.12.2020.
- Fancourt D, Steptoe A, Wright L. The Cummings effect: politics, trust, and behaviours during the COVID-19 pandemic. Lancet 2020; 396: 464–5.
- Fortsatt tja til ny smitteapp. Norsk koronamonitor, Samfunn 1.12.2020. Lest 2.12.2020.
- Oksanen A, Kaakinen M, Latikka R et al. Regulation and Trust: 3-Month Follow-up Study on COVID-19 Mortality in 25 European Countries. JMIR Public Health Surveill 2020; 6: e19218.
- Bargain O, Aminjonov U. Trust and compliance to public health policies in times

of Covid-19. IZA Institute of Labor Economics Discussion paper series 2020. IZA DP nr. 13205. Lest 2.12.2020.

- Elgar FJ, Stefaniak A, Wohl MJA. The trouble with trust: Time-series analysis of social capital, income inequality, and COVID-19 deaths in 84 countries. Soc Sci Med 2020; 263: 113365.
- Godlee F, Loder E. Missing clinical trial data: setting the record straight. BMJ 2010; 341: c5641.
- Doshi P. Covid-19 vaccine trial protocols released. BMJ 2020; 371: m4058.
- IPSOS. Covid-19 vaccination intent is decreasing globally. 5.11.2020. Lest 2.12.2020.

Mot slutten av et pandemisk år

Det er grunn til å glede seg over noen lyspunkter og å feire kollegene som har brakt oss nokså trygt gjennom pandemien så langt.

Det nye koronaviruset SARS-CoV-2 har i Norge så langt tatt livet av nesten 400 mennesker og sendt nesten 2 000 på sykehus. Tiltakene mot epidemien har svekket samfunnsøkonomien, ødelagt bedrifter og gjort folk arbeidsløse og ensomme, men de har også reddet oss fra en eksplosiv smittespredning. Selv om faren for en større, nasjonal bølge er liten gjennom vinteren, vil det fortsatt oppstå mange lokale utbrudd, og en høyere forekomst i Oslo-området vil trolig vedvare (1).

«Epidemien er kronisk ustabil, med en tynn linje mellom kontroll og katastrofe»

Ved inngangen til julehøytida er det likevel naturlig å peke på lyspunktene. Vi har fått mye kunnskap om epidemiens egenskaper. Faren for eksponentiell spredning er den samme som med alle sykdommer som smitter mellom mennesker. Bildet kompliseres likevel av at de smittede blir smittsomme et par dager før de får symptomer, hvis de i det hele tatt får dem (2). Dermed foregår mye av smitten fra personer som ikke forstår at de er smittsomme. Heldigvis ser det ut til at de fleste smittede ikke smitter noen andre, men utfordringen er at noen smitter mange (2). Viruset har en evne til å forårsake massesmittehendelser der en intetanende smittekilde deltar i en innendørs sammenkomst med flere andre på kort avstand. Samlet gjør disse egenskapene at epidemien er kronisk ustabil, med en tynn linje mellom kontroll og katastrofe.

Denne erkjennelsen er verdifull, for den leder til det andre lyspunktet: Vi vet nå at epidemien kan kontrolleres og hvordan. Gjennom testing og smitteoppsporing kan vi finne smittede personer og så holde dem adskilt. Men det er ikke nok. Det vil alltid finnes uoppdagete smitteførende personer. Derfor må vi be folk med luftveis-symptomer om å holde seg hjemme, og vi må ha dyre, kontaktreduerende tiltak for befolkningen generelt.

Hurtigtester er et tredje lyspunkt. De gir gode muligheter for effektiv og vid testing, særlig i deler av landet der transporttida gir seine svar fra laboratoriet. Hurtigtestene åpner også for å redusere risiko, siden det blir mulig å hyppig teste visse grupper, for eksempel medarbeidere i sykehjem.

Samtalen om nytte og ulemper av omfattende smitteverntiltak har heldigvis modnet. Folkehelseinstituttet har foreslått en ordning for å sikre systematisk vurdering av mulige bivirkninger av smittevern-

tiltak før de blir innført, slik at man kan på en nøktern måte vurdere forholdsmessigheten uten å gjemme seg bak føre var-prinsippet. Jurister fører nå en livlig debatt (3) om nettopp forholdsmessighets-prinsippet og menneskerettighetene. Det er bra. Under en pandemi er rettssikkerhet og forholdsmessighet enda viktigere enn i rolige tider.

Det største lyspunktet er at de første vaksinene sannsynligvis blir godkjent i EU og Norge i løpet av få uker, slik at kommunene kan starte vaksiner i første kvartal av 2021 og fortsette gjennom hele året. Det betyr at det har gått bare tolv måneder fra viruset ble oppdaget til verden har flere vaksiner. For en fantastisk prestasjon.

Jula er også tiden for takknemlighet. På denne plass er det naturlig å trekke fram kolleger. De medisinske mikrobiologene og deres medarbeidere fikk raskt på plass avansert diagnostikk av et nytt virus og har i løpet av året undersøkt nærmere tre millioner prøver. Allmennlegene og deres medarbeidere på fastlegekontorene, legevaktene og sykehjemmene har stått i første linje for å oppdage og behandle koronasmittede. Legene har samtidig ivarettatt alle sine andre pasienter, blant annet gjennom videokonsultasjoner. Intensivlegene har tatt seg av rundt 350 av de alle sykeste pasientene og gitt råd til sine kolleger andre steder på sykehusene. Behandlingen har fulgt kunnskapsbasert praksis uten å bli for mye forstyrret av eksperimentelle metoder.

Jeg vil likevel reservere min største beundring og takknemlighet for landets kommuneleger, et tidligere lite synlig korps av dedikerte leger. I folkehelsesloven fra 2012 ble kommunelegen redusert til en medisinsk faglig rådgiver, og i 2019 kunne det samme skjedd med smittevernloven. Heldigvis beholdt man lovens § 7-2 som gir kommunelegen sterk mandat som den faglige lederen for kommunesmittevern.

Det er i kommunene epidemien skal stanses. Hver dag. Mens statsråder og helsedirektører står på direktesendte pressekonferanser, er det kommunelegen med sine medarbeidere som – med noe mindre fanfare – oppdager utbrudd i sin kommune, etterforsker situasjonen, vurderer risikoen, finner rette tiltak, drøfter med kommunens ledelse og gjenvinner kontroll med epidemien (4). Virkemidlene er først og fremst en samtale med befolkningen. Det er snakk om økt testing og smitteoppsporing, og i noen tilfeller kortvarige innstramminger i folks omgang med hverandre.

Det krever et kaldt hode, gode kommunikasjonsevner, stor arbeidskapasitet og godt samarbeid med lokalpolitikere og sine medarbeidere. Kommunelegene vil trenge disse egenskapene når de om noen uker skal lede vaksinasjonsprogrammet som gir oss håp om et godt nytt år.

PREBEN AAVITSLAND

preben@epidemi.no

er overlege ved Folkehelseinstituttet og kommuneoverlege i Arendal og Froland. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Folkehelseinstituttet. Covid-19-epidemien: Kunnskap, situasjon, prognose, risiko og respons i Norge etter uke 48. Lest 30.11.2020.
- 2 Sun K, Wang W, Gao L et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science* 2020; 370: eabe2424.

- 3 Mestad AM, Kvalø KK. Andre coronabølger krever bedre begrunnelser. VG 25.11.2020. Lest 29.11.2020.

- 4 Kommunelegéhåndboka. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020. Lest 29.11.2020.

Ingen er trygge før alle er trygge

I en pandemi må vi sikre tilgang til tester, vaksiner og legemidler for alle land og befolkningsgrupper. Dette krever solidaritet og internasjonalt samarbeid.

2020 går snart inn i historiebøkene. Omtrent hundre år etter spanskesyken har året vært preget av covid-19-pandemien, med over 50 millioner rapporterte smittede og nærmere 1,5 millioner døde. Fortsatt har majoriteten av jordas befolkning ved inngangen til 2021 ikke gjennomgått covid-19-infeksjon.

En ny virus sykdom krever teknologiske tiltak som tester, legemidler og vaksiner. Etter ebolaepidemien i Vest-Afrika 2014–16 etablerte Verdens helseorganisasjon (WHO) en beredskapsplattform for rask intervensjon ved epidemier, WHO R&D Blueprint (1). Denne plattformen prioriterte noen kjente virus sykdommer, men understreket behovet for å være forberedt på sykdom X – altså en hittil ukjent virus sykdom. Covid-19 ble den første. WHO har koordinert responsen innen forskning og utvikling og prioritert de viktigste kunnskapsbehovene, men selve arbeidet er først og fremst gjort av forskningsmiljøer i offentlig og privat sektor verden over. Kunnskapsutviklingen har vært raskere enn noensinne tidligere.

PCR-basert diagnostikk kom på plass bare dager etter at Kina delte informasjon om virussekvensen 12. januar 2020. Nå utvikles det hurtigtester som muliggjør rask og effektiv testing. På behandlingssiden var utprøving av etablerte legemidler første strategi. Deksametason viste seg å øke overlevelsen for alvorlig syke (2), men ellers har resultatene vært skuffende (3). Neste strategi er utprøving av legemidler utviklet spesifikt for covid-19, inkludert monoklonale antistoffer.

Utvikling av vaksiner har vært imponerende (4). 212 ulike vaksine-kandidater er under utvikling, og hele 48 kandidater er allerede i kliniske studier, hvorav 11 har nådd fase 3 (5). De første signalene fra studiene indikerer at mRNA-vaksiner med 95 % effekt (6). Det internasjonale vaksinesamarbeidet er koordinert av Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), som ble etablert i 2017 for å utvikle vaksiner for epidemier (7).

Verden vil ikke kunne gjenoppta normal sosial og økonomisk aktivitet, handel og reiser før epidemien er under kontroll i alle land. WHO og Europakommisjonen har ledet etableringen av Access to Covid-19 Tools Accelerator (ACT-A). Målet er å sikre to milliarder vaksinedoser innen utgangen av 2021 samt 500 millioner hurtigtes-

ter og 245 medisinske behandlinger (8). Kostnaden er beregnet til 340 milliarder kroner, og Norge og Sør-Afrika leder arbeidet for å sikre finansieringen gjennom offentlige, filantropiske og private bidrag.

Hovedvirkemidlet for rask tilgang til vaksiner for alle har primært vært å utvikle mange vaksiner parallelt for å sikre at én eller flere vaksiner blir godkjent. Dermed har målet vært å øke produksjonskapasiteten verden over og å starte storskalaproduksjon i forkant av en eventuell godkjenning. Til slutt har det blitt etablert kjøpekraft på vegne av fattige land. Vaksinepilaren i ACT-A har etablert en felles innkjøpsmekanisme, Covax-fasiliteten, som inngår avtaler om tilgang til vaksiner for 95 selvfinansierende land og 92 utviklingsland (9). Vaksiner for Norge er primært sikret gjennom samarbeid med EU, som har inngått flere bilaterale avtaler der kjøper tar risikoen knyttet til manglende godkjenning for de aktuelle vaksinene. Det vil være begrenset antall godkjente vaksinedoser i hele 2021 og trolig også i store deler av 2022. I et etisk rammeverk for fordeling innenfor innkjøpsamarbeidene foreslås det følgende prioritering: først redusere dødelighet, dernest minske andre helseutfall, sosiale og økonomiske konsekvenser og til slutt kontrollere smitte (10).

«Verden vil ikke kunne gjenoppta normal sosial og økonomisk aktivitet, handel og reiser før epidemien er under kontroll i alle land»

En trygg og effektiv vaksine er hovedstrategi for å kontrollere pandemien. Men det er fortsatt mye usikkerhet rundt vaksinene, og vaksiner vil ikke alene kunne gi kontroll på pandemien. Alle land må benytte en kombinasjon av klassiske smitteverntiltak og de nye teknologiene. Det vil kreve samarbeid og solidaritet. Infeksjoner er sosiale samfunns sykdommer. Sosiale fordi de drives av sosiale forhold og strukturer. Samfunns sykdom fordi vi alle deler den felles drivende risikoen – andelen som er smittsomme. Ingen er trygge før alle er trygge.

JOHN-ARNE RØTTINGEN

john-arne@rottingen.no

er administrerende direktør i Norges forskningsråd. Fra 1.12.2020 er han ambasadør for global helse i Utenriksdepartementet og fagdirektør i Folkehelseinstituttet.

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

LITTERATUR

- Kieny MP, Røttingen JA, Farrar J et al. The need for global R&D coordination for infectious diseases with epidemic potential. *Lancet* 2016; 388: 460–1.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2021436.
- Pan H, Peto R, Karim QA et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results medRxiv 2020.
- Taxt AM, Grødeland G, Lind A et al. Status for vaksineutvikling mot covid-19. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0676.
- World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. 12.11.2020. Lest 21.11.2020.
- Cohen J. 'Incredible milestone for science.' Pfizer and BioNTech update their promising COVID-19 vaccine result. *Science* 2020; .
- Røttingen JA, Gouglas D, Feinberg M et al. New vaccines against epidemic infectious diseases. *N Engl J Med* 2017; 376: 610–3.
- Accelerator ACT. Status Report & Plan. Geneva: World Health Organization, 2020. Lest 8.11.2020.
- What is COVAX. Lest 8.11.2020.
- Emanuel EJ, Persad G, Kern A et al. An ethical framework for global vaccine allocation. *Science* 2020; 369: 1309–12.

Mink smitten, ikke smitt minken!

I Danmark ble flere millioner mink avlivet for å hindre spredning av et mutert koronavirus. Saken understreker koblingen mellom menneskers og dyrs helse.

Viruset SARS-CoV-2 gjorde et vertshopp fra dyr til menneske, ble tilpasset mennesker og i stand til å smitte mellom mennesker. I vår urbaniserte og globaliserte verden førte det til covid-19-pandemien. I november besluttet danske myndigheter å avlive 17 millioner mink av hensyn til folkehelsen.

I vår hersket det usikkerhet om SARS-CoV-2 kunne smitte husdyr og kjæledyr. Etter hvert ble det vist at kattedyr og ilder kan infiseres, mens andre testede dyrearter var lite mottakelige (1). Ilder og mink er beslektede arter. Derfor var det ikke overraskende da SARS-CoV-2 ble påvist hos mink i Nederland (2). Per i dag er det påvist smitte i over 60 minkfarmer i Nederland og over 280 i Danmark samt i noen flere land. I Norge er det ikke funnet smittet mink.

Det er mest sannsynlig mennesker som har brakt SARS-CoV-2 inn i minkfarmene. Når mange tusen mottakelige dyr står tett, er spredningsforholdene gunstige. I løpet av få uker har nær 100 % av minken i berørte farmer blitt smittet (3). I store farmer kan viruset sirkulere over tid, smitte tilbake til røktere og spres i samfunnet (4). Den sterke økningen av smittede danske minkfarmer i høst var bekymringsfull. Når dyrehold utgjør et reservoar for zoonotiske smittestoffer, kan avlivning av dyr i noen tilfeller berettiges.

Danske fant flere mutasjoner i SARS-CoV-2-isolater fra mink. En variant med mutasjoner i pigg (spike)-proteingenet (gruppe 5-viruset) lot seg ikke hemme av humant rekombinert serum i samme grad som andre SARS-CoV-2-virus. Statens Serum Institutt mente at denne mutasjonen ville kunne unnsnippe immunitet fra covid-19-vaksiner (5). Vurderingene var kontroversielle, og danskene er blitt kritisert for å ha lagt for stor vekt på dette (6). Det er naturlig at virus muterer, og sannsynligheten for mutasjoner øker med antall virusreplikasjoner. Når virus krysser artsbarrierer, kan mutasjoner bidra til en vertstilpasning, som kjent fra influensavirus (7).

Det er antydning at gruppe 5-viruset er adaptert til mink (5). En vertstilpasning vil kunne gjøre viruset mindre farlig for den opprinnelige verten. Gjentatte passasjer av virus i celler fra en annen dyreart er en tradisjonell måte å lage attenuerte vaksinevirus (8). Gruppe-5-viruset, som ikke er påvist siden september (5), ser ikke ut til å være mer smittomt eller farligere for mennesker enn andre SARS-CoV-2-varianter.

Når skal friske dyr avlives av et føre var-hensyn til folkehelsen?

Å avlive covid-19-smittede mink kan forsvares, men det er vanskeligere å argumentere godt for å avlive en hel dyrepopulasjon i et land ut fra et føre var-prinsipp, slik danskene besluttet. I Norge har vi en tradisjon innen dyrehelse for samarbeid mellom forvaltning, næring og kunnskapsinstitusjonene. Sykdomsutbrudd håndteres i fortløpende dialog der hensyn til dyrehelse og -velferd balanseres. Ved utbrudd av zoonoser samhandles det med helsemyndighetene.

Siden mennesker er den mest aktuelle smitekilden for SARS-CoV-2, er sannsynligheten for smitte av mink knyttet til smittesituasjonen i samfunnet. Veterinærmyndighetene har ansvar for å hindre smitteoverføring fra dyr til mennesker, og helsemyndighetene bistår med å hindre smitteoverføring fra mennesker til dyr. For å begrense smitte fra dyr til mennesker overvåker vi zoonoser hos norske husdyr. Påvisninger medfører restriksjoner på husdyrhold og sykdomsbekjempelse, iblant også avlivning av dyr. Kjøttkontroll og pasteurisering av melk er andre viktige tiltak som forebygger smitteoverføring mellom dyr og mennesker. Den gode norske dyrehelsen bevares også ved at importen av levende produksjonsdyr er minimal.

Smitteoverføring fra mennesker til dyr kan være krevende å forebygge. Norge var ett av få land der svinpopulasjonen var fri for influensavirus inntil den ble smittet med influensa A(H1N1)pdm09 av mennesker i 2009 (9). Mennesker har også smittet svin med meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) i Norge. Av folkehelsehensyn saneres MRSA-positive grisebesetninger i Norge ved utslakting av dyr samt vask og desinfeksjon av fjøs. Å kreve ekstra tiltak, som testing eller karantene for røktere, er etisk vanskelig, men iblant nødvendig. Vi gjør det ved MRSA, og nå tilbys minkrøktere regelmessig SARS-CoV-2-testing.

Norsk pelsdyrhold skal utvikles innen 2025. Frem til det må vi minke smitten og hindre at mennesker smitter minken med covid-19. Vi som jobber med helsen enten hos mennesker eller hos dyr, må samhandle om felles smitteutfordringer. Åpenhet og kommunikasjon er vesentlig for å ivareta smittevern og for å hindre nye sykdommer i å etablere seg. Humanhelse, dyrehelse og miljøhelse henger sammen, og et samarbeid i et slikt én helse-perspektiv gagnar alle.

HANNAH JOAN JØRGENSEN

hannah.jorgensen@vetinst.no

er dr.med.vet. og veterinær med fagansvar for zoonoser ved Veterinærinstituttet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLE-HERMAN TRONERUD

er veterinær og seksjonsleder i Mattilsynet.

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

LITTERATUR

- Shi J, Wen Z, Zhong G et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 2020; 368: 1016–20.
- Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S et al. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2001005.
- Epidemiologisk udredning i SARS-CoV-2 smittede minkfarme. København: Dansk Veterinær Konsortium, 2020. Lest 30.11.2020.
- Notat om den seneste udvikling af SARS-CoV2 på minkfarme og blandt mennesker, 18. november 2020. København: Statens Serum Institut, 2020. Lest 30.11.2020.
- Risikovurdering af human sundhed ved fortsat minkavl, 3. november 2020. København: Statens Serum Institut, 2020. Lest 30.11.2020.
- Kevany S, Carstensen T. Danish Covid mink variant 'very likely extinct', but controversial cull continues. *The Guardian* 19.11.2020. Lest 30.11.2020.
- Schrauwen EJ, Fouchier RA. Host adaptation and transmission of influenza A viruses in mammals. *Emerg Microbes Infect* 2014; 3: e9.
- Hanley KA. The double-edged sword: How evolution can make or break a live-attenuated virus vaccine. *Evolution (NY)* 2011; 4: 635–43.
- Hofshagen M, Gjerset B, Er C et al. Pandemic influenza A(H1N1)v: human to pig transmission in Norway? *Euro Surveill* 2009; 14: 19406.

Immunsystemets rolle i alvorlig covid-19

Ukontrollert immunrespons mot SARS-CoV-2 kan føre til vevsskade, organsvikt og død. Jo mer vi forstår av denne prosessen, jo nærmere kan vi komme en bedre behandling.

Infeksjon med SARS-CoV-2 starter ved at viruset trenger inn i en celle, for eksempel en lungeepitelcelle. Viruset bruker cellens maskineri for å formere seg, noe som fører til at cellen dør. Dette frigir signalstoffer til omliggende celler som videre påkaller immunceller – monocyter, makrofager og T-celler. I en normal immunrespons vil dette føre til opprydning og til at viruset blir eliminert. Betennelsen forblir lokal og er fordelaktig. Hos noen pasienter med covid-19 skyter imidlertid immunresponsen over mål, den blir for kraftig og løper løpsk. På dette stadiet er ikke betennelsesreaksjonen lenger avhengig av viruset for å aktiveres, den er selvdreven. I lungene kan en slik ukontrollert immunrespons gi vevsskade og i verste fall føre til respirasjonssvikt. Systemisk kan det forårsake skader på hjertet og andre organer, og dessuten organsvikt og død (1). Mye tyder på at mens viruset helt klart *utløser* covid-19, så er det ikke selve viruset som *driver* den kraftige betennelsen som karakteriserer de dårligste pasientene.

For å bedre forstå hvorfor noen utvikler en overaktiv immunreaksjon, har flere studier forsøkt å identifisere en covid-19-spesifikk immunsignatur (2–4). Covid-19-pasienter har store endringer i antall og sammensetning av immunceller sammenliknet med friske personer. Dette gjelder omtrent alle typer immunceller: antistoffproduserende B-celler, T-celler, monocyter og granulocytter. For de sykeste pasientene viser flere av immuncellene en fenotype preget av dysregulering og utmattelse, altså *ikke* en gjeng med celler klare for en velorganisert kamp. Dette kan være med på å forklare hvorfor immunresponsen blir dysfunksjonell. Kanskje overraskende finner flere studier svak eller ingen sammenheng mellom mengde virus og alvorlighetsgrad av covid-19 (2–4). I tråd med dette har medikamenter som har blitt gitt for å dempe virusmengde, eksempelvis remdesivir, ikke vist effekt på forløp eller overlevelse blant sykehusinnlagte pasienter (5).

En annen mulig grunn til at SARS-CoV-2 overaktiverer immunsystemet, kan være gjennom påvirkning av reseptoren den bruker

som inngangsport til cellen. Inngangsporten ACE2 (angiotensinkonverterende enzym 2) er, i tillegg til å være en svært viktig medspiller i det blodtrykksregulerende systemet, en regulator av betennelse. Kort forklart kan infeksjon med SARS-CoV-2 være betennelsesfremmende gjennom å nedregulere ACE2 og dermed hindre reseptoren i å utføre sine betennelsesdempende funksjoner (6).

Trolig er svaret på hvorfor bare noen blir alvorlig syke, kompleks og avhengig av mange faktorer, deriblant gener. Flere genetiske variasjoner er vist å ha sammenheng med et alvorlig forløp, blant annet genvarianter av ACE2-genet (7, 8) og av flere immunregulerende faktorer. Eksempelvis er det i en studie av unge og ellers friske menn vist at alvorlig covid-19 er assosiert med en genvariant av TLR7-genet, som koder for en reseptor som gjenkjenner virus. Denne genvarianten førte til at pasientenes immunforsvar ikke klarte å føre en målrettet betennelsesreaksjon, noe som kan være med på å forklare det alvorlige sykdomsforløpet (9). I en stor genetisk studie ble det vist at personer med blodtype O hadde lavere risiko for å utvikle alvorlig covid-19, og at flere gener som er involvert i immunresponsen, var assosiert med risiko for alvorlig sykdom (10).

«Kanskje overraskende finner flere studier svak eller ingen sammenheng mellom mengde virus og alvorlighetsgrad av covid-19»

En ukontrollert immunrespons er alvorlig, og kan føre til videre vevsskade, organsvikt og død (1). Medikamenter som modulerer immunresponsen slik at den ikke lenger er skadelig, vil trolig være viktig for å bedre behandlingen av alvorlig covid-19.

MARIA BELLAND OLSEN

m.b.olsen@ous-research.no

er ph.d., molekylærbiolog og forsker ved Institutt for indremedisinsk forskning ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Hun jobber med immunsystemets rolle i kardiovaskulær og metabolsk sykdom.

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

IDA GREGERSEN

er ph.d., klinisk ernæringsfysiolog og forsker ved Institutt for indremedisinsk forskning ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Hun jobber med immunsystemets rolle i kardiovaskulær og metabolsk sykdom.

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

LITTERATUR

- Tay MZ, Poh CM, Rénia L et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363–74.
- Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med* 2020; 26: 1623–35.
- Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D et al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. *Cell* 2020; 182: 1419–1440.e23.
- Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 1070–6.
- Pan H, Peto R, Karim QA et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results medRxiv 2020; .
- Samavati L, Uhal BD. ACE2, much more than just a receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 317.
- Benetti E, Tita R, Spiga O et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 1602–14.
- Hou Y, Zhao J, Martin W et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Med* 2020; 18: 216.
- van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 663–73.
- Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L et al. Genomewide association study of severe covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1522–34.

Hvor dødelig er covid-19?

Se også originalartikkel side 1874
Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Dødeligheten av covid-19 er ikke konstant. Den vil variere over tid og påvirkes av flere ytre faktorer.

Vi opplever bølge nummer to av covid-19 (1). Mye tyder på at den vil opptre annerledes enn den første, med en annen intensitet, lengde og dødelighet.

Norge sto seg godt gjennom de krevende vårmånedene i 2020. Sammenliknet med andre nasjoner har vi hatt et lavt smittetrykk med få påviste tilfeller og få dødsfall. Gulseth og medarbeidere presenterer nå i Tidsskriftet en oversikt over dødsfall etter påvist covid-19 i Norge (2). Forfatterne har brukt helseregisterdata og redegjør for antall dødsfall og dødeligheten av pandemien i Norge frem til utgangen av mai måned. Det ble numerisk og prosentvis observert flest dødsfall i aldersgruppen 80 år og eldre. Om lag halvparten av de som døde, hadde vært innlagt på sykehus i sykdomsforløpet.

«Etter all sannsynlighet er den reelle dødeligheten av covid-19 i Norge langt lavere enn 2,9%»

At covid-19 er farlig, er godt dokumentert. Sykdommen har anslagsvis tre ganger høyere dødelighet enn vanlig sesonginfluensa (3). Med tilnærmet fravær av immunitet i befolkningen og et virus som smitter lett, kan antallet dødsfall fort stige, slik vi i høst har sett i deler av Europa og Amerika.

Tross anslaget over er det fortsatt omstridt hvor dødelig viruset faktisk er. Hvordan man definerer covid-19-dødsfall, hvordan man definerer dødelighet, hvilken befolkningsgruppe som er infisert, og hvor mange som testes, påvirker beregningene. Finner man en signifikant økning i antall dødsfall i et år med pandemi sammenliknet med samme periode foregående år, kan man anta at pandemien har ført til en overdødelighet. Med denne metoden korrigeres det for eventuell reduksjon i antall dødsfall av andre årsaker, som direkte eller indirekte kan påvirkes av en pandemi. I Italia, særlig i Lombardia-regionen, har man sett en økt totaldødelighet sammenliknet med foregående år (4), men dette har heldigvis ikke vært tilfellet i Norge. I Norge har vi derimot sett et fall i registrerte dødsfall av hjerte- og karsykdommer og lungesykdommer under den første fasen av pandemien (5). Årsaken til denne endringen er usikker, men det er mulig at endret adferd som følge av pandemien og en derav følgende nedgang i smittsomme sykdommer har spilt en rolle (6).

I dagspressen blandes tidvis termene *mortalitet* og *letalitet*. Mortalitet er andelen av befolkningen som dør av en sykdom i en definert tidsperiode, som regel uttrykt som antall døde per 10 000 eller 100 000 innbyggere. Letalitet (*case fatality rate*) forteller hvor mange av de som har fått påvist sykdom, som dør. Mortalitetsraten påvirkes av forekomsten av sykdommen i befolkningen, mens letaliteten påvirkes av antallet med påvist sykdom. Antallet med påvist smitte avhenger igjen blant annet av teststrategi og hvor mange som testes. Så langt i pandemien har vi sett flere endringer i både teststrategi og testkapasitet. Vi tester i dag langt flere enn det vi hadde mulighet til i pandemiens første fase. Dette medfører at flere enn tidligere får påvist sykdom (økende nevner i brøken), med et tilsvarende fall i letalitetsrate.

Gulseth og medarbeidere rapporterer om en letalitet på 2,9 % i Norge i den første fasen av pandemien. Resultatet må ses i lys av hvem som ble rammet av covid-19, og antall gjennomførte tester i perioden. Etter all sannsynlighet er den reelle dødeligheten av covid-19 i Norge langt lavere enn 2,9 %. I enkelte land har man gjennomført serologiske studier for å anslå det totale antallet med gjennomgått covid-19-infeksjon i befolkningen (7). Når man gjennomfører letalitetsberegninger basert på *total antall smittede* istedenfor *påvist smittede*, synker letaliteten til i underkant av 0,8 %, også i land som har vært hardt rammet av pandemien (8).

Dødeligheten påvirkes også av populasjonen som rammes. Gulseth og medarbeideres studie viser i likhet med studier fra andre land at letaliteten av covid-19 er aldersavhengig, med få registrerte dødsfall i aldersgruppen 60 år og yngre. I den første fasen av utbruddet var det i hovedsak godt voksne og eldre som ble infisert. Barn, unge og unge voksne var underrepresentert blant de med påvist smitte. Det ble derfor innledningsvis antydning at viruset smittet mindre blant unge, men dette er senere avkreftet. I løpet av sommermånedene og tidlig høst har vi igjen sett en økende smittetrend i befolkningen, men denne gangen har de unge vært overrepresentert (1). Dette har medført færre med alvorlig sykdom blant de med påvist smitte, og dermed færre sykehusinnleggelser og lavere dødsrate.

Covid-19 bør fortsatt betraktes som en farlig sykdom, med høy dødelighet, spesielt blant de eldste i befolkningen og de som utvikler et mer alvorlig sykdomsforløp med behov for sykehusinnleggelse. Det viktigste vi som enkeltmennesker og samfunn kan gjøre, er å holde smitten nede.

HÅKON IHLE-HANSEN

haaihl@vestreviken.no

er konstituert overlege ved Medisinsk avdeling og seniorforsker ved Forskningsavdelingen ved Vestre Viken, Bærum sykehus.

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

LITTERATUR

- 1 Folkehelseinstituttet. Ukerapport – uke 44. Lest 12.11.2020.
- 2 Gulseth HL, Helland E, Johannesen KI et al. Dødsfall etter påvist sars-CoV-2 i Norge. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0693.
- 3 Falnes J. FHI: Coronasmitte tre ganger så dødelig som influensa. VG 9.10.2020. Lest 5.11.2020.
- 4 Alicandro G, Remuzzi G, La Vecchia C. Italy's first wave of the COVID-19 pandemic has ended: no excess mortality in May, 2020. Lancet 2020; 396: e27–8.
- 5 Folkehelseinstituttet. Lavere dødelighet i Norge for noen sykdommer under pandemien. Lest 12.11.2020.
- 6 Folkehelseinstituttet. MSIS-rapport for august viser fortsatt nedgang i rapporterte smittsomme sykdommer. Lest 16.11.2020.
- 7 Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. Lancet 2020; 396: 535–44.
- 8 O'Driscoll M, Dos Santos GR, Wang L et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. Nature 2020; 587.

legejobber.no

Norges mest komplette stillingsportal for leger

UTVALGTE STILLINGER

BETANIEN SYKEHUS AS

Overlege, psykiatri

Frist 23. des.

TRONDHEIM KOMMUNE

Fastlegehjemmel

Frist 20. des.

NKVTS

Forsker

Frist 15. jan.

EVJE OG HORNNES KOMMUNE

Fastlege

Frist 20. des.

HELSE NORD RHF

Driftsavtale, psykiatri

Frist 3. jan.

FITJAR KOMMUNE

Fastlegeheimel

Frist 20. des.

ALERIS

Fysikalsk medisiner

Frist 31. des.

HELGELANDSSYKEHUSET HF

Overlege, radiologi

Frist 3. jan.

VESTRE VIKEN HF

Overlege, anesthesiologi

Frist 20. des.

ST. OLAVS HOSPITAL HF

Overlege, revmatologi

Frist 5. jan.

▼ Gardasil 9

MSD Vaccins

Vaksine mot humant papillomavirus.

Står ikke på WADAs dopingliste

ATC-nr.: J07B M03

C INJEKSJONSVÆSKE, suspensjon i ferdigfylt sprøyte: Hver dose inneholder: Humant papillomavirus (HPV) type 6 L1-protein ca. 30 µg, type 11 L1-protein ca. 40 µg, type 16 L1-protein ca. 60 µg, type 18 L1-protein ca. 40 µg, type 31 L1-protein ca. 20 µg, type 33 L1-protein ca. 20 µg, type 45 L1-protein ca. 20 µg, type 52 L1-protein ca. 20 µg, type 58 L1-protein ca. 20 µg, natriumklorid, histidin, polysorbat 80, boraks, aluminium (som amorft aluminiumhydroksofosfatdjuvans) 0,5 mg, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Aktiv immunisering av personer ≥9 år mot følgende HPV-sykdommer: Premaligne lesjoner og kreft i livmorhals, vulva, vagina og anus forårsaket av de HPV-typene som vaksinen dekker. Kjønnsvorter (condyloma acuminata) forårsaket av spesifikke HPV-typer. Se Forsiktighetsregler og Egenskaper for viktig informasjon. Skal brukes iht. offisielle anbefalinger.

Dosering: Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. Det anbefales at personer som mottar 1. dose med preparatet, fullfører vaksinasjonsplanen. Behovet for boosterdose er ikke klarlagt. **Personer 9-14 år:** Gis iht. en 2-dose plan eller som en 3-dose plan. Vaksinasjonsplan med 2 doser (måned 0 og 6-12 måneder): 0,5 ml gis ved måned 0 og måned 5-13. Dersom 2. dose gis tidligere enn 5 måneder etter 1. dose skal det alltid gis en 3. dose. Alternativt følg vaksinasjonsplan med 3 doser hvor 0,5 ml gis ved måned 0, 2 og 6. 2. dose må gis minst 1 måned etter 1. dose, og 3. dose må gis minst 3 måneder etter 2. dose. Alle 3 dosene bør gis innen 1 år. **Personer ≥15 år:** Vaksinasjonsplan med 3 doser: 0,5 ml gis ved måned 0, 2 og 6. 2. dose må gis minst 1 måned etter 1. dose, og 3. dose må gis minst 3 måneder etter 2. dose. Alle 3 dosene bør gis innen 1 år. Personer som tidligere er vaksinert med kvadrivalent HPV-vaksine kan få 3 doser med Gardasil 9. **Spesielle pasientgrupper:** **Barn <9 år:** Sikkerhet og effekt er ukjent, ingen tilgjengelige data. **Tilberedning/Håndtering:** Ferdigfylt sprøyte klar til bruk. Hele den anbefalte vaksinedosen må benyttes. Ristes godt før bruk. Etter risting er innholdet en litt uklar, hvit suspensjon. Innholdet i sprøyten inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast vaksinen dersom partikler eller misfarging oppdages. Bruk én av de vedlagte kanylene til vaksinasjonen. Passende kanyle velges ut i fra pasientens størrelse og vekt for å sikre i.m. injeksjon. Fest kanylen til sprøyten ved å vri den med klokken. Skal ikke blandes med andre legemidler. **Destruksjon:** Ubrukt legemiddel og avfallsmateriale skal destrueres iht. lokale krav. **Administrering:** Gis i.m., fortrinnsvis i overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret. Skal ikke injiseres intravaskulært, s.c. eller intradermalt.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Overfølsomhet etter tidligere administrering av kvadrivalent HPV-vaksine.

Forsiktighetsregler: Beslutningen om å vaksinere en person bør tas etter vurdering av risikoen for tidligere HPV-eksponering og potensiell nytte av vaksinasjonen. Hensiktsmessig medisinsk behandling må alltid være tilgjengelig i tilfelle anafylaktiske reaksjoner. Synkope, iblant forbundet med å falle, kan inntreffe etter, eller til og med før, enhver vaksinasjon, spesielt hos ungdom. Dette kan ledsages av en rekke neurologiske symptomer, f.eks. forbigående synsforstyrrelser, parestesi og tonisk-kloniske bevegelser i armer og ben under restitusjon. Vaksinerte personer skal derfor observeres nøye i ca. 15 minutter etter administrering. Det må foreligge prosedyrer for å forhindre skade fra besvimelser. Vaksinasjon bør utsettes ved akutt, alvorlig febersykdom. Vaksinasjon er ikke kontraindisert ved mindre infeksjon, f.eks. en lett øvre luftveisinfeksjon eller lav feber. Det er usikkert om alle som får vaksinen beskyttes. Vaksinen beskytter bare mot sykdommer som forårsakes av HPV-typene vaksinen er rettet mot. Anbefalte forsiktighetsregler for beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer bør fortsatt følges. Kun beregnet for profylaktisk bruk. Har ingen effekt på aktiv HPV-infeksjon eller etablert klinisk sykdom. Har ikke terapeutisk effekt og er derfor ikke indisert for behandling av livmorhals-, vulva-, vaginal- og analkreft, høygradige livmorhals-, vulva-, vaginale- og analysplastiske lesjoner eller kjønnsvorter, eller for

å hindre utvikling av andre etablerte HPV-relaterte lesjoner. Beskytter ikke mot lesjoner forårsaket av virusstyper i vaksinen som personen allerede er infisert med på vaksinasjonstidspunktet. Vaksinasjon er ikke erstatning for regelmessig screening av livmorhals. Regelmessig screening iht. lokale anbefalinger er fortsatt viktig. Vaksinenes sikkerhet og immunogenitet er vurdert hos personer 7-12 år som er smittet med humant immunsviktvirus (hiv). Personer med svekket immunrespons, uavhengig av årsak, kan ha redusert respons på vaksinen. Bør gis med forsiktighet ved trombocytopeni eller annen koagulasjonssykdom, fordi det etter i.m. injeksjon kan oppstå blødning hos disse pasientene. Ingen sikkerhets-, immunogenitets- eller effektivitetsdata støtter bytte til andre HPV-vaksiner, derfor er det viktig at samme vaksine forskrives for hele doseregimet.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Bruk av hormonelle prevensjonsmidler synes ikke å påvirke immunresponsen på preparatet. Kan gis samtidig med kombinert booster-vaksine av difteri og tetanus med enten pertussis og/eller poliomyelitt, uten signifikant interferens med antistoffrespons mot noen av komponentene. Samtidig bruk med andre vaksiner er ikke undersøkt.

Graviditet, amming og fertilitet: **Graviditet:** Tilgjengelige data indikerer ingen sikkerhetsrisiko. Anbefales imidlertid ikke pga. utilstrekkelige data. Bør utsettes til etter fullført graviditet. **Amming:** Kan gis til ammende. **Fertilitet:** Ingen humane data. Ingen effekter på fertilitet eller reproduksjonstoksisitet i dyrestudier.

Bivirkninger: **Svært vanlige (≥1/10):** Generelle: Smerte, hevelse og erytem på injeksjonsstedet. Neurologiske: Hodepine. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Kvalme. Generelle: Feber, tretthet. Pruritus og blåmerker på injeksjonsstedet. Neurologiske: Svimmelhet. **Ukjent frekvens:** Blod/lymfe: Immunologisk trombocytopeni, lymfadenopati. Gastrointestinale: Oppkast. Generelle: Asteni, frysninger, malaise. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner inkl. anafylaktiske/anafylaktoid reaksjoner, bronkospasme og urticaria. Infeksiøse: Cellulitt ved injeksjonsstedet. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Neurologiske: Akutt disseminert encefalomyelitt, Guillain-Barrés syndrom. Synkope, iblant etterfulgt av bevegelser av tonisk-klonisk type.

Overdosering/Forgiftning: Ingen tilfeller rapportert.

Egenskaper: **Klassifisering:** Ikke-infeksiøs, rekombinant 9-valent vaksine med adjuvans, laget av høyrensede viruslignende partikler (VLP) fra hoved L1-kapsidproteinene hos HPV-type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58. Produsert i gjærceller vha. rekombinant DNA-teknologi. VLP inneholder ikke virus-DNA og kan ikke infisere celler, reproducere eller forårsake sykdom. **Virkningsmekanisme:** For utfyllende informasjon om effekt, se SPC. Vaksinen beskytter trolig ved utvikling av en humoral immunrespons. Preparatet beskytter mot infeksjoner forårsaket av de 9 HPV-typene i vaksinen. Basert på epidemiologiske studier, forventes beskyttelse mot HPV-typene som forårsaker ca. 90% av tilfellene av livmorhalskreft, >95% av tilfellene av AIS, 75-85% av CIN 2/3, 85-90% av HPV-relatert vulvakreft, 90-95% av VIN 2/3, 80-85% av HPV-relatert vaginalkreft, 75-85% av ValN 2/3, 90-95% av HPV-relatert analkreft, 85-90% av AIN 2/3 og 90% av tilfellene av kjønnsvorter. Påvirker ikke utvikling av infeksjoner eller lidelser som er til stede ved vaksinasjonstidspunktet. **Terapeutisk serumkonsentrasjon:** Minimum beskyttende antistoffnivå er ikke fastslått. 99,6-100% var seropositive for antistoffer mot alle 9 vaksinetypene i 7. måned i alle testgrupper. GMT var høyere hos jenter og gutter 9-15 år enn hos kvinner 16-45 år, og høyere hos gutter enn hos jenter og kvinner. Eksakt varighet av immunitet etter primær-vaksinasjon er ikke fastslått. Hos gutter og jenter 9-15 år er varigheten av antistoffrespons vist i minst 7 år, og avhengig av HPV-type er 91-99% seropositive. Hos kvinner 16-26 år er varigheten av antistoffrespons vist i minst 5 år, og avhengig av HPV-type er 78-100% seropositive.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Beskyttes mot lys. Gis så snart som mulig etter uttak fra kjøleskap.

Pakninger og priser: 0,5 ml (ferdigfylt sprøyte m/2 kanyler) kr 1381,60.

Sist endret: 16.05.2020

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 17.04.2020

Referanser:

- Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. Br J Cancer. 2011;105(1):28-37.
- Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus. In Atkins W, Hamborsky J, Stanton A, et al, eds. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 12th rev ed. 2nd printing. Washington DC: Public Health Foundation: 2012:139-150.
- Gardasil 9 SPC april 2020, seksjon 2, 4.1 og 5.1



Har du vaksinert deg?

Voksne kan også ha nytte av å vaksinere seg mot HPV¹

- HPV-viruset smitter begge kjønn i alle aldre²
- Det er ingen øvre aldersgrense for å vaksinere seg med Gardasil 9³

Gardasil 9
er tilbake på
apotek

Gardasil 9 beskytter mot HPV-relatert kreft og kjønnsvorter*³

*Gardasil 9 gir beskyttelse mot Humant Papilloma Virus (HPV) 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58



Lær mer om Gardasil 9
på vår hjemmeside


GARDASIL 9 ▼
[Humant Papillomavirus
9-valent vaksine, Rekombinant]

Utvalgt sikkerhetsinformasjon for GARDASIL 9

KONTRAINDIKASJONER:

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene. Personer med overfølsomhet etter tidligere administrering av Gardasil 9 eller Gardasil/Silgard skal ikke få Gardasil 9.

FORSIKTIGHET:

Vaksinen beskytter bare mot sykdommer som forårsakes av HPV-typene vaksinen er rettet mot. Har ingen effekt

på aktiv HPV-infeksjon eller etablert klinisk sykdom. Vaksinasjon bør utsettes hos personer som lider av en akutt og alvorlig febersykdom. En mindre infeksjon som f.eks. en lett infeksjon i øvre luftveier eller lav feber er ikke en kontraindikasjon for immunisering. Gardasil 9 skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

Før forskrivning av Gardasil 9, se preparatomtalen



De fleste har det best i vante omgivelser

Alf Kristoffersen skriver i et debattinnlegg i Tidsskriftet at flere sykehjemspasienter med covid-19 bør behandles i sykehus (1). Jeg er helt enig med forfatteren i at sykehjemsbeboere med covid-19 fortjener en individuell vurdering med tanke på eventuell sykehusinnleggelse. Men majoriteten i sykehjemspopulasjonen er skrøpelige langtidsboere, og vil som hovedregel ha liten nytte av overflytning til sykehus, med mindre god lindring ikke lar seg gjennomføre i sykehjemmet.

Kristoffersen skriver at dødeligheten ved covid-19 var betydelig høyere blant sykehjemsbeboere enn i en sykehuspopulasjon (2, 3), og antyder at terskelen for innleggelse av denne pasientgruppen derfor har vært for høy. Dette er nok litt forhastet: Sykehjemsstudien inkluderte en pasientgruppe med svært høy alder og mange risikofaktorer for alvorlig forløp av covid-19. I sykehusstudien fra Bærum var dødeligheten blant dem over 80 år 44 %, altså sammenliknbar med den ved sykehjemsutbruddene i Bergen (53 %).

For å begrense utbrudd og gjennomføre riktig behandling av covid-19 pasienter i sykehjem kreves det god bemanning og kompetanse. I Bergen har vi etter pandemiens første fase forsøkt å forbedre oss på mange punkter. Ved påvist covid-19 blant ansatte eller beboere koples sykehjemsetaten, kommuneoverlege og Bergen legevakt raskt inn. Det knyttes også rask kontakt mellom sykehjemslegen og overlege i etat for sykehjem for diskusjon omkring alle aspekter ved behandling og omsorg for beboere med covid-19.

En slik håndtering av covid-19 i sykehjem kan være lettere å gjennomføre i storbyene enn i småkommuner. Her kan det kanskje være mer hensiktsmessig med en tilnærming som likner den man har praktisert i Ontario i Canada, der tett kommunikasjon mellom et lokalsykehus og et sykehjem med utbrudd covid-19 bidro til at beboerne fikk best mulig behandling på rett nivå i helsetjenesten ved covid-19 (4).

Kristoffersen skriver at «prioritering skal alltid gjøres ut fra den aktuelle helhetsvurderingen av situasjonen». Dette kan ingen være uenige i. Men for å fange helheten kreves det en strukturert vurdering av detaljene; beboerens skrøpeligheidsnivå, totale sykdomsbyrde og alder, ressurser og kompetanse i sykehjemmet, og beboers og pårørendes ønsker. Bare gjennom en slik tilnærming blir vi trygge på at hver enkelt sykehjemsbeboer med covid-19 får en god og verdig oppfølging.

BÅRD REIAKVAM KITTANG

bard.kittang@bergen.kommune.no
er overlege ved Enhet for sykehjemsmedisin, Haraldsplass Diakonale sykehus og professor ved Universitetet i Bergen.
Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter

LITTERATUR

- 1 Kristoffersen A. Flere sykehjemspasienter med covid-19 bør behandles på sykehus. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. 10.4045/tidsskr200769.
- 2 Kittang BR, Hofacker SV, Solheim SP et al. Utbrudd av covid-19 ved tre sykehjem i Bergen. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0405.
- 3 Ihle-Hansen H, Berge T, Ernø PE et al. Komplikasjoner og dødelighet blant pasienter innlagt med covid-19. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0432.
- 4 Stall NM, Farquharson C, Fan-Lun C et al. A Hospital Partnership with a Nursing Home Experiencing a COVID-19 Outbreak: Description of a Multiphase Emergency Response in Toronto, Canada. J Am Geriatr Soc 2020; 68: 1376–81.

A. KRISTOFFERSEN SVARER

Bård R. Kittang skriver at majoriteten i sykehjemspopulasjonen er skrøpelige langtidsbe-

boere, og det er riktig. Men at de som hovedregel vil ha liten nytte av overflytning til sykehus er et fatalistisk postulat som ikke er bra.

Mange har lurt på hvorfor så mange dør på sykehjem og ikke på sykehus. Jeg mener fortsatt at terskelen for innleggelse på sykehus er for høy, og at det legges for stor vekt på mindre vesentlige forhold i forbindelse med behandlingen. For sykehjemspasientene fokuseres for mye på lindrende behandling og vante omgivelser som er mindre viktig for om pasienten skal overleve covid-19.

ALF KRISTOFFERSEN

alfkrist@online.no
er pensjonert sykehjemslege, spesialist i allmennmedisin og i fødselshjelp og kvinnesykdommer.
Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter

Ikke glem «total sum of squares»

Noen av de forhold som Lydersen trekker frem (1) ble omtalt i Tidsskriftet allerede i 1990 (2). Det ble da påpekt at korrelasjonskoeffisienten (R) ble feilaktig benyttet til å beskrive overensstemmelser og målepresisjon. Bruken av R er mindre nå, sannsynligvis betinget i erkjennelse av slike feilanvendelser.

I Lydersens redegjørelse utelukkes en viktig detalj i figur 1, nemlig at R beregnes ved å kalkulere ratio mellom «summen av kvadratet av residualene» (s2) og «total sum of squares» (TSS) som i Lydersens eksempel vil være summen av kvadrerte differanser mellom de enkeltes vekt og gjennomsnitt vekt, i 1990 benevnt ρ_2 . R beregnes da slik: $r_2 = 1 - s_2 / \rho_2$; $R = \sqrt{r_2}$.

Ved inndeling i undergrupper forskyves gjennomsnittet på vekten slik at differansene mellom de målte verdier og verdienes gjennomsnitt endres. Dessuten, ved inndeling i undergrupper blir spredningen rundt gjennomsnittet mindre. Disse effekter på ρ^2 er det sannsynligvis viktigst å være klar over. Skovlund benevner r^2 «forklart varians» (3), også i hennes redegjørelse er betydningen av ρ^2 utelatt.

Før 1990 var vi klar over disse forhold og sikret oss høye R-verdier ved hvordan vi selekterte våre objekter. Juks? Ja, men med $R < 0.6$ var det vanskelig å få arbeidene publisert.

ARNE HØISETH

arnhois@online.no
er pensjonist.

Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Lydersen S. Korrelasjonen er relativ. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0483.
- 2 Høiseith A. Er statistiske analyser egnet ved vurdering av målinger? Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 1968–71.
- 3 Skovlund E. Enkel lineær regresjon. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0494.

«Av alle uviktige ting i verden er fotball den viktigste»

«Å manøvrere i ukjent og farlig farvann krever klokskap og sindighet, ikke dårlig begrunnede bråsvinger. Det gjelder koronapandemien også. Det er så mye vi ikke vet» (1).

Jeg er glad i Tidsskriftet og leser det med stort utbytte. I papirutgaven 16/2020 som lå i postkassen min i går har sjefredaktør Are Brean en veldig god lederartikkel: «Koronaseilassen». Den er godt begrunnet, klok og uten påstander som jeg ikke forstår.

Samtidig får jeg e-post fra Tidsskriftet. Her har Are Brean en minileder: «Fotballfeber» (2). Jeg leser den og blir forvirret og fascinert. Tilnærmingen er totalt forskjellig. Er det plattformen (papir versus nett), er det tema (vaksinasjon versus fotball), eller er det personlig engasjement (noe viktig versus noe uvesentlig), som gir den metaformosen?

Artikkelen i papirutgaven er en leder. Teksten på nett leser jeg som et innlegg på linje med de vi kan lese i VG, se på TV2 og høre i Dagsnytt 18. Det er OK. Det som forvirrer meg er hva det faglige budskapet er. Er det noe som er medisinsk galt? Er det stor smitterisiko med reisene til lagene og klubbene?

Jeg har tenkt mye på det medisinske rundt dette, og brukt mange timer på å sette meg inn i smitterisikoen. Jeg er en av tre leger tilknyttet Molde Fotballklubb. I tillegg er jeg sammen med tre lege-kolleger og en fysioterapeut medlem av Norges Fotballforbunds medisinsk faglige råd, som ble opprettet i mars i år. I rådet har vi hatt mange møter på nett, vi har diskutert, hjulpet hverandre i vanskelige saker og vært uenige. Vi var sterkt involvert i arbeidet med protokollene til Fotballforbundet (3), vi har vært pådrivere for å få i gang breddefotballen, og vi har engasjert oss for å sikre at landskamper og klubbkamper ute i Europa skulle bli trygt gjennomført. Vi har vært strenge både i dette arbeidet og i det daglige i klubbene.

Personlig har jeg vært med på reiser med klubben min til blant annet Kypros, Budapest og nå sist til London. UEFAs protokoll «Return to play» (4) er grundig og svært krevende. Sammen med denne, de norske myndighetenes krav til karatene og samarbeid med de lokale smitteoverlegene, er jeg medisinsk trygg på at de smitteforebyg-

gingen tiltakene våre også når vi kommer fra røde land er gode nok. På reisene er vi fullstendig isolert fra andre, både under reise og opphold. Det vi gjør dokumenteres med foto og video. Det er avstand, håndvask, spriting og munnbind. Vi i klubben har nå vært teste 16 ganger.

Om fotball i seg selv er så viktig at den bør prioriteres i den situasjonen vi er i, er en annen diskusjon. For noen er den! Jeg gjentar til slutt pave Johannes Paul II utsagn: «Av alle uviktige ting i verden er fotball den viktigste.»

KJELL ERIK STRØMSKAG

kjeer-st@online.no

er lege tilknyttet Molde Fotballklubb.

Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Brean A. Koronaseilassen. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0866.
- 2 Brean A. Fotballfeber. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.17.01.
- 3 Norges Fotballforbund. Protokoll for gjennomføring av fotballkamper under covid-19 utbruddet 2020 - oppdatert 5. november. Lest 16.11.2020.
- 4 UEFA. Return to Play. Lest 16.11.2020.

RETTELSE

Hvor mange har diabetes i Norge i 2020?

Lars Christian Stene, Paz Lopez-Doriga Ruiz, Bjørn Olav Åsvold, Vera Vik Bjarkø, Elin Pettersen Sørgerd, Inger Njølstad, Laila Arnesdatter Hopstock, Kåre I. Birkeland, Hanne L. Gulseth
Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140: 1750–3.

I Tidsskriftet nr. 17/2020, s. 1750 skal kurvene i Figur 1 hete følgende: Den mørkeblå kurven skal hete «30–89 år», og den lyseblå kurven skal hete «Alle aldre».

Vi beklager feilen, den er rettet på nett.



JA til
RAAS-hemmere*



NEI til Natrium

Natriumfri behandling av hyperkalemi

* ACE-hemmere, A II-antagonister, aldosteron-antagonister, A II-antagonister + neprilysinhemmere

Veltassa

Middel mot hyperkalemi. ATC-nr.: V03AE09 Reseptgruppe: C
Pulver till mixtur, suspensjon 8,4 g og 16,8 g: Hver dosepose inneh.: Patiomer (som patiomer-sorbitekskalsium) 8,4 g resp 16,8 g, xantangummi. Indikasjoner: Behandling av hyperkalemi hos voksne. **Dosering: Voksne, inkl. eldre:** Anbefalt startdose er 8,4 g 1 gang daglig. Daglig dose kan justeres i intervaller på ≥ 1 uke, basert på serumkaliumnivå og ønsket målområde. Daglig dose kan økes eller reduseres med 8,4 g for å nå ønsket målområde. Maks. dose er 25,2 g daglig. Hvis serumkalium faller under ønsket område, bør dosen reduseres eller avbrytes. Virkning inntre 4-7 timer etter administrering. Skal ikke erstatte akuttbehandling av livstruende hyperkalemi. **Glemt dose:** Glemt dose tas så snart som mulig samme dag. Skal ikke tas sammen med neste dose. **Spesielle pasientgrupper: Barn og ungdom <18 år:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen data. **Pasienter på dialyse:** Begrensede data. Ingen spesielle retningslinjer for dose og administrering ble anvendt for disse pasientene i kliniske studier. **Tilberedning/Håndtering:** Se pakningsvedlegg. Skal blandes med vann og røres til en suspensjon med jevn konsistens, iht. følgende trinn: Hele dosen skal helles i et glass med ca. 40 ml vann, og deretter røres om. Tilsett ytterligere ca. 40 ml vann, og rør grundig om i suspensjonen igjen, suspensjon kan føles kornete. Tilsett mer vann om nødvendig. **Administrering:** Skal gis med minst 3 timers mellomrom til andre orale legemidler. Miksturen skal tas i løpet av 1 time etter utblanding. Hvis det er pulver igjen i glasset etter at miksturen er drukket, skal man tilsette mer vann og røre om i suspensjonen, og drikke den umiddelbart. Dette kan gjentas etter behov for å forsikre at hele dosen er administrert. Eple- eller tranebærjuice kan brukes i stedet for vann til å klargjøre miksturen. Andre væsker bør unngås da de kan inneholde høye mengder kalium. Tranebærjuice bør begrenses til moderate mengder (f.eks. <400 ml/dag) pga. potensiell interaksjon med andre legemidler. Skal ikke tas i tørr form. Kan tas med eller uten mat. Skal ikke varmes opp (f.eks. i mikrobølgeovn) eller tilsettes i varm mat eller væske. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler: Lavt magnesium:** Gjennomsnittlig reduksjon av serummagnesium er $\leq 0,17$ mg/dl (0,07 mmol/liter). Serum-magnesium bør overvåkes i minst 1 måned etter behandlingsstart, og magnesiumtilskudd vurderes ved utvikling av lave serum-magnesiumnivåer. **Gastrointestinale sykdommer:** Gastrointestinal iskemi, nekrose og/eller intestinal perforasjon er rapportert med andre kaliumbindere. Fordel/risiko bør vurderes nøye hos pasienter med nåværende eller tidligere alvorlige gastrointestinale sykdommer, før og under behandling. **Seponering:** Serumkaliumnivåene kan øke ved seponering, særlig hvis behandling med RAAS-hemmere fortsettes. Pasienten skal instrueres om ikke å avbryte behandlingen uten å rådføre seg med lege. Økninger i serumkalium kan oppstå så tidlig som 2 dager etter siste patiomerdose. **Serumkaliumnivåer:** Serumkalium skal overvåkes når klinisk indisert, inkl. etter endring av legemidler som påvirker kaliumkonsentrasjonen (f.eks. RAAS-hemmere eller diuretika) og etter at patiomer-dosen er titrert. **Sorbitol:** Inneholder ca. 4 g (10,4 kcal) sorbitol pr. 8,4 g patiomer. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet. **Kalsium:** Inneholder kalsium som frigis delvis, og noe av dette kan bli absorbert. Fordel/risiko bør vurderes nøye ved risiko for hyperkalsemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. **Effekten på andre legemidler:** Patiomer har potensiale til å binde enkelte orale legemidler som administreres samtidig, noe som kan redusere gastrointestinal absorpsjon. Ettersom kroppen ikke absorberer eller metaboliserer patiomer, er effekten på funksjonen til andre legemidler begrenset. Gis derfor minst 3 timer før eller etter andre orale legemidler. Reduserer biotilgjengelighet av ciprofloxacin, levotyrosin og metformin ved samtidig inntak, men ikke ved inntak med 3 timers mellomrom. Potensiell interaksjon med kinidin. **Graviditet, amming og fertilitet:** Ingen kliniske data. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mhp. reproduksjon. Unngå bruk under graviditet. **Amming:** Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering er minimal. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. **Fertilitet:** Ingen kliniske data. Dyrestudier viste ingen effekt på reproduktiv funksjon eller fertilitet. **Bivirkninger: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Gastrointestinale: Obstipasjon, diaré, abdominalsmerter, flatulens. Stoffskifte/ernæring: Hypomagnesemi. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Gastrointestinale: Kvalme, oppkast. **Overdosering/Forgiftning:** Da overdosering kan føre til hypokalemi, bør serumkaliumnivå overvåkes. Patiomer utskilles etter ca. 24-48 timer, basert på gjennomsnittlig gastrointestinal transitstid. Hvis det fastslås at medisinsk intervensjon er nødvendig, kan egnede tiltak for å gjenopprette serumkalium vurderes. **Egenskaper: Klassifisering:** Ikke-absorberbar kationbyttepolymere som inneholder et kalsium-sorbitolkompleks som motion. **Virkningsmekanisme:** Øker utskillelse av kalium i feces gjennom binding av kalium i lumen i mage-tarmkanalen. Binding av kalium reduserer konsentrasjonen av fritt kalium i gastrointestinal lumen, noe som reduserer serumkaliumnivået. **Utskillelse:** Utskilles ca. 24-48 timer etter inntak, basert på gjennomsnittlig gastrointestinal transitstid. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares og transporteres nedkjølt (2-8°C). Kan oppbevares ved høyst 25°C i opptil 6 måneder. Skal brukes innen 1 time etter utblanding. **Pakninger, priser og refusjon:** **Pakninger:** 8,4 g, 30 doseposer Varenr 578950; 16,8g, 30 doseposer, Varenr 113451. **Pris:** AUP 4003 NOK. **Refusjon:** H-resept: V03A E09_2 Patiomer-kalsium Refusjonsberettiget bruk: Der det er utarbeidet nasjonale handlingsprogrammer/nasjonalt faglig retningslinje og/eller anbefalinger fra RHF/LIS spesialistgruppe skal rekvirering gjøres i tråd med disse. **Vilkår:** (216) Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist. (222) En blå resept kan ekspederes med H-resept som hjemmel hvis resepten er forskrevet før legemiddelet ble overført til H-reseptordning. Blå resept: nei. **Byttbar:** ja, se byttegruppe 002419 på felleskatalogen.no **Innehaver av markedsføringstillatelsen:** Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, 100-101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin- La Défense 8, 92042 Paris la Défense Cedex, Frankrig. **Representant:** Vifor Pharma Nordiska AB, Torshamnsgatan 30A, 164 40 Kista, Sverige. Basert på SPC godkjent av SLV: 06.06.2019. For fullstendig preparatomtale (SPC), se www.legemiddelsok.no.

Etikkespertter på villspor

I Folkehelseinstituttets innstilling om hvem som skal prioriteres for koronavaksiner, er ikke helsepersonell i fremste rekke. Dette strider mot vanlig praksis og internasjonale anbefalinger, og bør ikke tas til følge.

Tirsdag 17. november la en gruppe «eksperter på etikk og prioritering» nedsatt av Folkehelseinstituttet fram rapporten *Råd om prioriterte grupper for koronavaksinasjon i Norge* (1). Her anbefales det at helsepersonell skal stille i andre rekke når befolkningen vaksineres, bak pasienter i såkalte risikogrupper. Først ved utbredt smitte i befolkningen vil ekspertgruppen sette helsepersonellet først i køen.

«I en sykehusavdeling som behandler koronapasienter, er smitterisikoen under enhver omstendighet høy»

Ekspertgruppens forslag strider mot vanlig praksis ved epidemier. Det vanlige er at helsepersonell i fremskutt posisjon (med høy risiko for selv å bli smittet og å smitte andre) gis førsteprioritet når befolkningen skal vaksineres. Det er tre hovedgrunner til dette: For det første har helsepersonell i likhet med alle andre arbeidstakere et alminnelig krav om vern når man blir bedt om å utføre arbeid som kan medføre fare for eget liv og egen helse. For det andre kan smitte og sykdom blant helsepersonell medføre at viktige helsetjenester ikke vil kunne utføres. For det tredje vil helsepersonell som ikke er beskyttet av vaksine selv,

kunne smitte sine pasienter, og dermed utgjøre en helserisiko overfor sårbare pasientgrupper.

Li Wenliang (f. 1986) var øyelegen som ble kjent for en hel verden da han 30. desember 2019 hadde mot til å fortelle om det som syntes å være en ny smittesituasjon i Wuhan. Han ble selv smittet av koronaviruset og døde 7. februar i år (2). I Nord-Italia er langt over 100 leger døde etter nærkontakt med covid-19-pasienter i første fase av pandemien (3). Smitte- og sykdomsrisikoen for helsepersonell har etter hvert blitt godt dokumentert, og i en skotsk undersøkelse var risikoen for å bli innlagt i sykehus for covid-19 funnet å være 2–5 ganger høyere for helsepersonell med tett pasientkontakt enn i den øvrige befolkningen (4).

Etisk betenkelig

Det er moralsk problematisk å be en gruppe medborgere utføre arbeid som innebærer en godt dokumentert helserisiko, og samtidig nekte disse best mulig beskyttelse mot sykdom. For ansatte i slikt arbeid spiller det ikke så stor rolle hva den generelle smittespredningen er i samfunnet omkring – i en sykehusavdeling som behandler koronapasienter, er smitterisikoen under enhver omstendighet høy.

Ved epidemier er helsetjenesten helt avhengig av at kvalifisert helsepersonell holder seg friske. For den enkelte vil påvist smitte i beste fall medføre hjemmeisolasjon, i verste fall alvorlig sykdom. I tillegg må samtlige nærkontakter i karantene. Det var dette som skjedde på øyeavdelingen på Ullevål i mars i år og som gjorde at pasienter måtte flys til Stavanger, Bergen og Trondheim. Vi vet allerede nå at pandemien kan føre til kritisk mangel på nøkkelpersonell i våre intensivenheter, og for allerede belastede intensiv- og mottaksavdelinger vil et smitteutbrudd kunne lamme hele virksomheten. Vi har ingen reservemanskskaper å ta av.

Ekspertutvalget legger til grunn at helse-

personell som arbeider med utsatte pasientgrupper, skal prioriteres for vaksinasjon fordi pasientene risikerer å bli smittet av helsepersonellet. Men helsepersonell som behandler koronasyke pasienter og som selv risikerer å bli smittet av sine pasienter, omfattes ikke av dette punktet. Her er nemlig smitteveien motsatt rettet i forhold til det som angis i utvalgets forslag.

«Det er alminnelig anerkjent at ivaretagelse av ansattes fysiske og mentale helse er av helt sentral betydning ved alvorlige epidemier»

Det er alminnelig anerkjent at ivaretagelse av ansattes fysiske og mentale helse er av helt sentral betydning ved alvorlige epidemier. I vår har ansatte i landets sykehus måttet føle på konsekvensene av mangelfull tilgang til smittevernustyr. Vi har fått beskjed om at det kan bli aktuelt å benytte dårlige tekniske nødløsninger i behandlingen av pasientene, og vi får nå beskjed av et ekspertutvalg om at vi pent må stille bak i køen når vaksine skal tildeles. Dette avslører en instrumentell holdning til ansatte i helsetjenesten og vil med rette kunne oppleves som krenkende.

I ekspertgruppen finner vi ingen klinikere, og berørte parter, dvs. pasientrepresentanter og pårørende, andre ansatte i helsesektoren og representanter for andre deler av samfunnslivet, glimrer med sitt fravær. Innstillingen som ekspertgruppen har avgitt til Folkehelseinstituttet, avviker fra tidligere praksis og også fra anbefalinger gitt av store internasjonale organisasjoner (WHO og National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine) (5, 6). Den bør ikke tas til følge.

Mottatt 23.11.2020, godkjent 24.11.2020.

JON HENRIK LAAKE

jlaake@ous-hf.no

er leder i Norsk anestesilogisk forening.

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

MAGNA HANSEN

er nestleder i Norsk anestesilogisk forening.

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

SKULE MO

er styremedlem i Norsk anestesilogisk forening.

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

CAMILLA CHRISTIN BRÅTHEN

er styremedlem i Norsk anestesilogisk forening.

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

EIRIK ADOLFSEN

er styremedlem i Norsk anestesilogisk forening.

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

GUNHILD ØVERLAND

er styremedlem i Norsk anestesilogisk forening.

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

LITTERATUR

- 1 Feiring E, Førde R, Holm S et al. Råd om prioriterte grupper for koronavaksinasjon i Norge. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020. Lest 24.11.2020.
- 2 Li W. Wikipedia. Lest 24.11.2020.
- 3 Nava S, Tonelli R, Clini EM. An Italian sacrifice to the COVID-19 epidemic. Eur Respir J 2020; 55: 2001445.
- 4 Shah ASV, Wood R, Gribben C et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in health-care workers and their households: nationwide linkage cohort study. BMJ 2020; 371: m3582.
- 5 World Health Organisation. WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of covid-19 vaccines in the context of limited supply. 20.10.2020. Lest 24.11.2020.
- 6 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Framework for Equitable Allocation of COVID-19 Vaccine. Washington, DC: The National Academies Press, 2020. Lest 24.11.2020.

ANNONSE

ACARIZAX® Smeltetablett. Standardisert allergenekstrakt fra husstøvmidd Dermatophagoides pteronyssinus og Dermatophagoides farinae 12 SQ-HDM. **Indikasjon:** Voksne (18-65 år) med sykehistorie og en positiv hudpricktest og/eller spesifikk IgE-test mot husstøvmidd med minst 1 av følgende tilstander: Vedvarende moderat til alvorlig allergisk rhinitt mot husstøvmidd til tross for bruk av symptomlindrende legemidler. Allergisk astma mot husstøvmidd som ikke er velkontrollert med inhalasjonskortikosteroider og samtidig mild til alvorlig allergisk rhinitt mot husstøvmidd. Pasientens astmastatus må grundig evalueres før behandlingsstart. Ungdom (12-17 år) diagnostisert med sykehistorie og en positiv hudpricktest og/eller spesifikk IgE-test mot husstøvmidd med vedvarende moderat til alvorlig allergisk rhinitt forårsaket av husstøvmidd til tross for bruk av symptomlindrende legemidler. **Dosering:** Behandling bør initieres av lege med erfaring i behandling av allergiske sykdommer. 1 smeltetablett daglig. Klinisk effekt er forventet 8-14 uker etter oppstart. Internasjonale behandlingsretningslinjer viser til en behandlingsperiode på 3 år for immunterapi mot allergi, for å oppnå sykdomsmodifisering. Ved manglende forbedring under det 1. behandlingsåret er det ingen indikasjon for fortsatt behandling. Den første smeltetabletten bør tas under medisinsk tilsyn, og pasienten bør overvåkes i minst en halv time, for å kunne drøfte og behandle eventuelle umiddelbare bivirkninger. Smeltetabletten bør tas ut av blisteret med tørre fingre umiddelbart etter at blisteret er åpnet og plasseres under tungen hvor den vil løses opp. Svelging bør unngås i ca. 1 minutt. Mat og drikke bør ikke inntas de påfølgende 5 minuttene. Hvis behandlingen stoppes i > 7 dager, anbefales å kontakte lege før behandlingen fortsetter. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet overfor noen av hjelpestoffene. FEV1 <70 % av anslått verdi (etter tilfredsstillende farmakologisk behandling) ved initiering av behandling. Alvorlig astmaek-saserbasjoner i løpet av siste 3 måneder. Hos astmatikere med akutt luftveisinfeksjon, bør behandlingsstart utsettes til infeksjonen er leget. Aktive eller dårlig kontrollerte autoimmune sykdommer, immundefekter, immunsvikt, immunsuppresjon eller malign neoplastisk sykdom med aktuell sykdomsrelevans. Akutt alvorlig betennelse eller munnsår. **Advarsel og forsiktighetsregler:** Astma: Ikke tiltenkt å behandle akutte astmaek-saserbasjoner. Ved akutt astmaek-saserbasjon må korttidsvirkende bronkodilatator brukes. Hvis pasienten finner korttidsvirkende bronkodilatatorbehandling ineffektiv eller de trenger flere inhalasjoner enn vanlig, må de søke medisinsk hjelp. Pasienten må informeres om behovet for å søke medisinsk hjelp umiddelbart hvis deres astma forverres plutselig. Acarizax bør initialt brukes som tilleggsbehandling, og ikke som en erstatning for eksisterende astmamedisinering. Brå seponering av astmamedisiner etter initiering behandling anbefales ikke. Reduksjoner i astmamedisiner bør utføres gradvis og under tilsyn av lege iht. retningslinjer for astma-behandling. Alvorlige systemiske allergiske reaksjoner: Pasienten skal seponere behandlingen og kontakte lege umiddelbart ved alvorlige systemiske allergiske reaksjoner, alvorlige astmaek-saserbasjoner, angioødem, problemer med å svelge, pustevansker, stemmeendringer, hypotensjon eller følelse av at halsen er tykk. Systemiske symptomer kan inkludere rødme, pruritus, varmfølelse, generell ubehag og agitasjon/angst. Et alternativ for å behandle alvorlige systemiske allergiske reaksjoner er adrenalin. Effekten av adrenalin kan forsterkes hos pasienter som behandles med TCA, MAO-hemmere og/eller COMT-hemmere, noe som kan få fatale følger. Effekten av adrenalin kan være redusert ved beta-blokker behandling. Pasienter med hjertesykdom kan ha økt risiko ved systemiske allergiske reaksjoner, klinisk erfaring er begrenset. Dette bør tas i betraktning for initiering av immunterapi mot allergi. Initiering av behandlingen hos pasienter som tidligere har hatt en systemisk allergisk reaksjon mot s.c. immunterapi mot husstøvmidd bør vurderes nøye, da risiko for alvorlige allergiske reaksjoner kan være økt hos disse. Midler for å behandle potensielle reaksjoner skal være tilgjengelig. Betennelse i munnen: Hos pasienter med alvorlig betennelse i munnen (f.eks. oral lichen planus, munnsår eller trosske), munnsår eller etter kirurgi i munnen, inkludert tanntrekking eller etter tannløsning, bør initiering av behandling utsettes og pågående behandling bør midlertidig avbrytes for å bedre helingen av munnhulen. Eosinofil øsofagitt: Er sett. Ved alvorlige eller vedvarende gastro-øsofageale symptomer som dysfagi eller dyspepsi, må medisinsk hjelp søkes. Auto-immune sykdommer i bedring: Forsiktighet utvises pga. begrensede data. **Interaksjoner:** Samtidig behandling med symptomlindrende anti-allergiske legemidler kan øke pasientens toleransenivå for immunterapi. Dette må vurderes ved seponering av slike legemidler. **Graviditet og amming:** Behandling bør ikke startes under graviditet. Det antas at spedbarn som ammes ikke blir påvirket. **Bivirkninger:** Primært forventes at milde til moderate lokale allergiske reaksjoner oppstår i løpet av de første dagene og går over med fortsatt behandling (1-3 måneder). I de fleste tilfeller må reaksjonen forventes å starte innen 5 minutter etter inntak, og avta etter minutter eller timer. Alvorligere orofaryngeale allergiske reaksjoner kan oppstå. Alvorlig akutt forverring av astmasymptomer er sett. Alvorlige systemiske allergiske reaksjoner, inkl. anafylaksi, er sett. Medisinsk tilsyn ved inntak av første smeltetablett er derfor en viktig forholdsregel. Det har imidlertid forekommet tilfeller av alvorlig systemisk allergisk reaksjon ved doser etterfølgende startdosen. Ved signifikante bivirkninger fra behandlingen, bør anti-allergisk medisiner vurderes. Svært vanlige: Nasofaryngitt, pruritus i øret, halsirritasjon, leppeødem, hevelse i munnen, oral pruritus. Vanlige: Bronkitt, faryngitt, rhinitt, sinusitt. Dysgeusi. Pruritus i øyet. Astma, dysfoni, dyspné, orofaryngeal smerte, faryngealt ødem. Magesmerter, diaré, dysfagi, dyspepsi, gastroøsofageal reflukssykdom, glossodyni, glossitt, leppepruritus, tungepruritus, munnsår, peroral smerte, kvalme, ubehag i munnen, oralt slimhinneerytem, oral parestesi, stomatitt, tungeødem, oppkast. Pruritus, elveblest. Ubehag i brystet, tretthet. **Reseptgruppe: C Pakninger og priser:** 30 stk. (blister), Vnr 55 50 47, 954, 50 kr; 90 stk. (blister), Vnr 18 67 48, 2791, 00 kr. **Innehaver av markedsføringsstillatelsen:** ALK-Abelló A/S, Bøge Allé 6-8, 2970 Hørsholm, Danmark. Basert på SPC godkjent av SLV 04.06.2020.

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av vedvarende moderat til alvorlig allergisk rhinitt mot husstøvmidd til tross for bruk av symptomlindrende legemidler hos voksne og ungdom (12-17 år). Behandling av allergisk astma mot husstøvmidd som ikke er velkontrollert med inhalasjonskortikosteroider og samtidig mild til alvorlig allergisk rhinitt mot husstøvmidd hos voksne.

Refusjonskoder:					
ICPC			ICD		
Kode	Sykdomsområde	Vilkår	Kode	Sykdomsområde	Vilkår
R97	Allergisk rhinitt	238	J30	Vasomotorisk og allergisk rhinitt	238
R96	Astma	238	J45	Astma	238

Vilkår: Refusjon ytes kun når følgende vilkår er oppfylt:

1. Optimal symptomatisk behandling gir ikke tilstrekkelig sykdomskontroll eller kan ikke brukes av tungtveiende medisinske grunner.
2. Allergi er påvist med positiv hudpricktest og/eller spesifikk IgE test for husstøvmidd.
3. Behandling med Acarizax skal kun startes opp av spesialist med allergologisk kompetanse.

ACARIZAX®

Allergivaksinasjon i tablettform for behandling av husstøvmiddallergi

ACARIZAX® er en vaksinasjonstablett for behandling av allergisk rhinitt og allergisk astma utløst av husstøvmidd.

For pasienten betyr dette at ACARIZAX® :

- Lindrer symptomer og reduserer behovet for annen medisinering^{1,2*}
- Forbedrer livskvaliteten^{1,2*}
- Reduserer risiko for astma-eksaserbasjoner^{1,3**}

ACARIZAX®



Velkommen hjem

ACARIZAX®
er godkjent for
blåresept.

Referanser:

1. ACARIZAX® SPC 04.06.2020
2. Demoly P et al, J Allergy Clin Immunol 2016; 137(2)
3. Virchow JC et al, JAMA 2016; 315(6):1715-1725

* Indikasjon 12-65 år
** Indikasjon 18-65 år

 **ALK**

ALK, Lensmannslia 4, 1386 Asker, Tlf 99 44 60 40, www.alk.no

Kan luftforurensning øke risikoen for covid-19?

Luftforurensning er en velkjent risikofaktor for ulike sykdommer, og kanskje også for covid-19.

Globalt er luftforurensning en av våre viktigste miljørelaterte helserisikofaktorer, og medvirkende årsak til kardiovaskulære sykdommer, nedsatt lungeutvikling, redusert lungefunksjon, kols og økt forekomst og forverring av astma (1). Små forbrenningspartikler i svevestøv ser ut til å gi mest helseskader, men gasser og større veistøvpartikler bidrar også.

Luftforurensning gir sannsynligvis også økt risiko for akutte infeksjoner i øvre og nedre luftveier (2, 3).

Økt risiko for covid-19

Det er i flere studier rapportert om en sammenheng mellom mengde av luftforurensningspartikler og forekomst og dødelighet av covid-19 (4-7).

Man bør imidlertid være litt forsiktig med tolkning av slike sammenhenger.

Resultatene fra en nylig publisert studie indikerer at sammenhengene kan skyldes konfunderende faktorer (8).

En rekke virus og bakterier fra aerosoler og svevestøv er identifisert ved hjelp av DNA- og RNA-sekvensering, og også SARS-CoV-2-RNA er funnet på svevepartikler (9). På grunn av uttynningseffekt er det imidlertid usannsynlig at svevestøv i uteluft skulle utgjøre en reell transmisjonsmåte.

Økt mottagelighet for SARS-CoV-2

Kronisk eksponering for luftforurensningspartikler og forhøyede nivåer av nitrogendioksid (NO₂) er assosiert med høyt blodtrykk, hjerte- og karsykdom, kronisk lungesykdom og diabetes, som alle er velkjente risikofaktorer for et alvorlig covid-19-forløp (10).

SARS-CoV-2 bruker den cellulære reseptoren ACE2 (angiotensinkonverterende enzym 2) til viral inngang. Den finnes på type II-pneumocytter i bronkiale grener i lungene, men også i myokard, nyrer og vaskulære endotelceller (11). Eksponering for sigarett-røyk er vist å kunne oppregulere ACE2-reseptoren. Tilsvarende er det vist at inhalasjon av luftforurensningspartikler øker nivået av ACE2-reseptoren i rotter og humane epitelceller in vitro (12). Økt uttrykk av ACE2-resep-

toren antas å være en risikofaktor for alvorlig forløp ved covid-19 (11).

Luftforurensning kan også føre til økt mottagelighet for sykdom i luftveiene via andre mekanismer. Det er vist at luftforurensning gir proinflammatoriske responser, reduserer funksjonaliteten av lungeepitelbarrierer, nedsetter mukociliær transport og fører til immundefekter inkludert redusert evne til å gjenkjenne og fjerne patogener (2). Luftforurensning kan føre til en mer allergirettet Th2-respons (T-hjelpercelle 2) og forsinket vevsrestitusjon. Ubalanse i Th2-versus Th1-respons antas å være en immunologisk faktor som faller sammen med alvorligere sykdom ved sars, mers og covid-19 (2, 3, 13). Protrombotisk status er sentral i patogenesen og det kliniske bildet ved covid-19, og det finnes indikasjoner for at kronisk eksponering for luftforurensning kan føre til en prokoagulat status (14).

Samlet sett ser det ut til at luftforurensning kan være medvirkende årsak til økt forekomst og risiko for covid-19 i de mest forurensede byene.

Mottatt 20.10.2020, godkjent 11.11.2020.

JØRN A. HOLME

er forskningssjef ved Avdeling for miljø og helse ved Folkehelseinstituttet.

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

MARIT LÅG

er seniorforsker og rådgiver ved Avdeling for miljø og helse ved Folkehelseinstituttet.

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

JOHAN ØVREVIK

er forskningssjef ved Avdeling for miljø og helse ved Folkehelseinstituttet og professor II ved Institutt for biovitenskap ved Universitetet i Oslo.

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

KARAN GOLESTANI

karan.golestani@fhi.no

er spesialist i infeksjonssykdommer og overlege ved Avdeling for smittevern og beredskap ved Folkehelseinstituttet.

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

LITTERATUR

- Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet* 2018; 391: 462-512.
- Horne BD, Joy EA, Hofmann MG et al. Short-term elevation of fine particulate matter air pollution and acute lower respiratory infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 759-66.
- Brugha R, Grigg J. Urban air pollution and respiratory infections. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15: 194-9.
- Fattorini D, Regoli F. Role of the chronic air pollution levels in the Covid-19 outbreak risk in Italy. *Environ Pollut* 2020; 264: 114732.
- Wu X, Nethery RC, Sabath BM et al. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study. medRxiv 2020; 2020.04.05.20054502.
- Bashir MF, Ma BJ, Bilal et al. Correlation between environmental pollution indicators and COVID-19 pandemic: A brief study in Californian context. *Environ Res* 2020; 187: 109652.
- Magazzino C, Mele M, Schneider N. The relationship between air pollution and COVID-19-related deaths: An application to three French cities. *Appl Energy* 2020; 279: 115835.
- Cox LA Jr, Popken DA. Should air pollution health effects assumptions be tested? Fine particulate matter and COVID-19 mortality as an example. *Global epidemiology* 2020; 2: 100033.
- Setti L, Passarini F, De Gennaro G et al. Searching for SARS-COV-2 on particulate matter: A possible early indicator of COVID-19 epidemic recurrence. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 2986.
- Ambient air pollution: a global assesment of exposure and burden of disease. Geneva: World Health Organization, 2016. Lest 11.11.2020.
- Chung MK, Karnik S, Saef J et al. SARS-CoV-2 and ACE2: The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy. *EBioMedicine* 2020; 58: 102907.
- Tung NT, Cheng PC, Chi KH et al. Particulate matter and SARS-CoV-2: A possible model of COVID-19 transmission. *Sci Total Environ* 2021; 750: 141532.
- Zhang YY, Li BR, Ning BT. The comparative immunological characteristics of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 coronavirus infections. *Front Immunol* 2020; 11: 2033.
- Robertson S, Miller MR. Ambient air pollution and thrombosis. *Part Fibre Toxicol* 2018; 15: 1.

Vi vet at det er forskjell på krem og krem

Canoderm – Norges best dokumenterte fuktighetskrem



MYKGJØR
& LINDRER
KLØE

ACO
APOTEKENS COMPOSITA
SINCE 1939

Canoderm 5 % krem (karbamid). OTC. ATC: D02AE01. Indikasjoner: Fuktighetsbevarende behandling av tørr hud av ulike årsaker og til forebygging av tilbakefall av atopisk eksem.

Forpakninger: 100 g og 210 g tube, 500 g pumpeflaske. Dosering: Fuktighetsbevarende behandling av tørr hud av ulike årsaker: Kremen påsmøres ved behov, gjerne flere ganger daglig, og alltid etter kontakt med vann. Forebygging av tilbakefall av atopisk eksem: Kremen smøres inn minst to ganger daglig og gjerne etter kontakt med vann. Advarsler og forsiktighetsregler: Unngå å smøre i øyne/nese/ører/åpne sår eller på slimhinner. Kremen kan gi lokal forbigående svie og varmekfølelse. Ansiktet er spesielt følsomt. Kontraindikasjoner: Overfølsomhet mot den aktive ingrediensen eller mot noen av hjelpestoffene. Refusjon: Refusjonsberettiget bruk: Forebygging av tilbakefall av moderat og alvorlig atopisk eksem. Gjelder 500 g pumpeflaske. Refusjonskode: ICPC S87 Atopisk dermatitt/eksem ICD L20 Atopisk dermatitt.

Fullstendig forskrivningsinformasjon og pris finnes på www.felleskatalogen.no. Dato for gjennomgang av produktsammendraget 03.10.2019. ACO Hud Nordic AB. www.perrigo.no

Aldersdiskriminering i koronaens tid

Samfunnstiltakene i begynnelsen av pandemien var viktige for å forhindre smitte, men de reiser også spørsmål om potensiell aldersdiskriminering. Ble vurderingene drevet mer av økonomiske og behandlingsfokuserte spørsmål enn av prinsippene om likebehandling og rettferdig prioritering?

Over et halvt år er gått siden pandemien startet. Både det kritiske refleksjonsarbeidet rundt det faglige grunnlaget, men også de etiske og juridiske beslutningsprosessene som lå til grunn for å stenge ned Norge, er begynt. Dette arbeidet er nyttig for fremtiden med tanke på en ikke usannsynlig ny epidemisituasjon. En åpen og ærlig evaluering av hva som skjedde da landet stengte ned, og av konsekvensene på ulike nivåer, kan lære oss om det vi klarte bra og det vi gjorde mindre godt. Det er allerede nå interessant å se at vi har hatt intensiv forskning på de handlingsrettede, faglige og økonomiske tiltakene, mens vi vet lite om det moralske og etiske grunnlaget for beslutningene. Det er også viktig å vurdere om det er samsvar mellom sentrale etiske prinsipper, organiseringen og retningslinjene for prioritering og fordelingen av helsehjelp under pandemien. Ikke minst er denne problemstillingen aktuell for den største gruppen vi hadde til hensikt å ivareta og beskytte: de eldre.

«Det er viktig å vurdere om det er samsvar mellom sentrale etiske prinsipper, organiseringen og retningslinjene for prioritering og fordelingen av helsehjelp under pandemien»

Uklar veiledning

«Pasienter i sykehjem som blir syke med koronaviruset, bør behandles i sykehjemmet og ikke innlegges på sykehus med

mindre det er særlig tungtveiende grunner for at innleggelse på sykehus åpenbart vil forlenge livet vesentlig og gi økt livskvalitet», sto det i Helsedirektoratets prioriteringsnotat 25. mars 2020 (1). Formuleringen reiser flere spørsmål: Hva er tungtveiende grunner når vi har begrensede muligheter for diagnostikk og avklaring? Hvordan skal man vurdere livskvalitet?

Tallrike undersøkelser viser at helsepersonell har en tendens til å systematisk undervurdere pasientens livsvilje (2). Man skal derfor være ytterst varsom med å basere beslutninger om behandlingbegrensning på oppfatninger om at pasienten lever et liv som ikke er verdt å leve (3). Muntlige rapporter fra sykehus og sykehjem tyder på at prioriteringsnotatet ble tolket som at sykehjemsbeboere aldri skulle legges inn (4, 5). Allerede i april observerte fagmiljøene at sykehuspasientene var en god del yngre enn forventet. Dette utløste diskusjoner, og man begynte å spørre seg om sykehusene hadde selektert pasienter for strengt ut fra et føre var-prinsipp og frykt for at det kunne bli kritisk mangel på intensivkapasitet (6).

Da situasjonen stabiliserte seg på sykehusene og antallet innlagte koronapasienter gikk ned i mai, så vi at antallet som døde på institusjoner uten å ha fått sykehusbehandling, var sterkt økende (7). Oppsummerte tall fra Dødsårsaksregisteret viser at 58 % av dødsfallene knyttet til pandemien så langt har skjedd på sykehjem eller andre institusjoner (8). Dette stemmer overens med at fleste covid-19-assosierte dødsfallene har rammet gruppen over 70 år, med flest dødsfall blant de eldste (8). Knappt 40 % av registrerte dødsfall har skjedd på sykehus (8). Episeret for pandemien har altså vært på kommunale institusjoner. Men det er ikke der man har satt inn den største innsatsen, til tross for en uttrykt bekymring og etter hvert også et eksplisitt opprop fra kommunene (9).

Det er interessant at medianalderen på rundt 60 år blant innlagte pasienter i Norge har endret seg lite i løpet av pandemien (10). På intensivavdelingene har bare 17 av 246 pasienter vært over 80 år, de fleste har vært i aldersgruppen 60–69 år. Det er også betenkelig at kommunehelsetjenesten har rapportert om at relativt friske eldre med *andre sykdommer enn covid-19* tidlig i pandemien ikke fikk enkle sykehusbehandlinger som for eksempel pustestøtte – behandlinger som de i en normalsituasjon ellers ville ha fått (11).

Ikke bare et medisinsk spørsmål

Sykehjemsbeboere har de samme juridiske rettighetene som alle andre i samfunnet og har krav på nødvendig og lik tilgang på helsehjelp av god kvalitet (12, § 1.1 og § 2-1 a. og § 2-1b., hvor a. og b. må ses i sammenheng). Prioriteringskriteriene for spesialisthelsetjenesten – nytte, alvorlighet og ressurs – skal også gjelde for kommunehelsetjenesten (13, s. 12; 14, s. 10–11). Å forstå og anvende disse kriteriene innenfor kommunehelsetjenesten i en krevende tid ble utfordrende (15). Hvordan skulle man for eksempel anvende nyttekriteriet når man i utgangspunktet hadde lite forskning og kunnskap om hva som var nyttig? Ved underbemanning og/eller mangel på faglig

«Ved underbemanning kan 'sykehjemspasient' farlig enkelt feiltolkes som et seleksjonskriterium i seg selv»

kvalifisert helsepersonell kan «sykehjemspasient» farlig enkelt feiltolkes som et seleksjonskriterium i seg selv. Vi må ikke glemme at en kronologisk aldersgrense faktisk ble foreslått som selvstendig kriterium i et første utkast til prioriteringsveilederen fra Helsedirektoratet. Fagmiljøene var heldigvis raskt ute med å rette opp denne ubetenksomheten. Det er bred enighet om at *frailty*, som på norsk gjerne oversettes med *skrøplighet*, bedre kan indikere sannsynlig manglende nytte av intensivbehandling (16).

Stereotypier og transparens

Er ikke kronologisk alder og sykehjemspasient to sider av samme sak? Den europeiske unions byrå for grunnleggende rettigheter (FRA) publiserte i juni en kunngjøring som viser at pandemien forsterket aldersrelaterte stereotypier (17). Krisen ga grobunn for en oppfatning av eldre mennesker som en belastning for samfunnet. Denne ble forsterket av den første presentasjonen av viruset som en fare for eldre mennesker, men ikke for yngre, og en generell klassifisering av eldre som «gamle og svake» (18).

Senter for medisinsk etikk ble i begynnelsen av pandemien kontakttet av pårørende som var bekymret fordi eldre hadde blitt spurt om å avstå fra livreddende og livsforlengende behandling. Det ble også rapportert om eldre pasienter med kroniske syk-

dommer som enkelt kunne fått hjelp, men som ikke ble henvist videre for å spare spesialisthelsetjenesten, og som døde.

Tydelige retningslinjer for prioritering i helsevesenet er viktig. Men det er også viktig at disse kriteriene og retningslinjene er kjent og akseptert i befolkningen, noe leder av Prioriteringsutvalget, Ole Frithjof Norheim, understrekte i begynnelsen av epidemien (19). Ikke minst er det avgjørende at pasientene får være delaktige i beslutningene som angår dem (20). Hva var egentlig oppfatningene og interessene til de ulike partene forut for nedstengningen og prioriteringsutarbeidingen? Jeg mener det er grunn til å spørre om vurderingene ble drevet mer av økonomiske hensyn, nytte og handlingsrettede, behandlingsfokusede spørsmål enn av å opprettholde idealet om likebehandling og rettferdig prioritering.

De eldre som deltakende part

Brukermedvirkning i helsetjenesten blir enda viktigere fremover, særlig for den eldre pasienten (21, s. 61 og 83–6). Eldre pasienter skal få muligheten til å delta som en likeverdig part i avgjørelser om egen helse, og deres verdier og preferanser skal vektlegges (22, s. 18; 23). Dette er også i tråd med FNs mål for bærekraftig utvikling, spesielt mål nr. 3, 10 og 16 (24). Vi må finne en bedre balanse mellom fornuftige smittevernhen-syn og god ivaretagelse av psykisk helse under pandemien, særlig fordi vi nå ser at situasjonen blir langvarig. Det er grunn til å spørre om langvarig isolasjon for den eldre befolkningen som helhet gjør mer skade enn nytte.

Beslutningsprosessene som angår sykehusinnleggelse fra sykehjemmene, kan sannsynligvis forbedres ved at det på for-

hånd legges føringer for behandlingsnivå ved akutt sykdom i samråd med den enkelte pasient og pårørende. Her er forhåndssamtaler en veldokumentert metode for å forbedre behandlingen i tråd med pasientens ønsker. Senter for medisinsk etikk jobber nå med å implementere nettopp slike samtaler, også for hjemmeboende. Målet er å forbedre helsetjenesten for eldre pasienter ved å ivareta brukermedvirkning og pasientautonomi, styrke kommunikasjonen med helsepersonell, og unngå over- og underbehandling gjennom bærekraftige rutiner for planleggingen av behandling og omsorg.

SIRI FÆRDEN WESTBYE

s.f.westbye@medisin.uio.no

er lege i spesialisering og stipendiat ved Senter for medisinsk etikk.

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

LITTERATUR

- Helsedirektoratet. Prioriteringsnotat 25. mars 2020: Prioritering av helsehjelp i Norge under covid-19-pandemien. Sykehjem, omsorgsbolig og hjemmetjenester. Lest 30.9.2020.
- Wyller TB. Hvem skal få dø i fred? Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128: 2818.
- Wyller TB. Geriatri, en medisinsk lærebok. 3. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag, 2020: 267.
- Pressemelding. Også eldre koronapasienter må få behandling på sykehus. Oslo: Frp Oslo, Rødt Oslo og Helsepartiet, 2020. Lest 25.10.2020.
- Paulsen HC. Etikk-ekspert: - Det var hull i koronaberedskapen for eldre. Vårt Land 28.9.2020. Lest 30.9.2020.
- Skogstrøm L. Professor: - Gamle, men spreke pasienter bør ikke nektes intensivbehandling. Aftenposten 19.4.2020. Lest 30.9.2020.
- Folkehelseinstituttet. Statistikk om koronavirus og covid-19. Lest 27.10.2020.
- Folkehelseinstituttet. Foreløpige tall for covid-19 assosierte dødsfall i Dødsårsaksregisteret. Lest 30.9.2020.
- Opprop.net. Også de eldre med koronasykdom må få behandling på sykehus for koronasykdom. Lest 2.11.2020.
- Folkehelseinstituttet. Ukesrapport for covid 19, uke 41, 2020. Lest 13.10.2020.
- Heggestad AKT, Lereim-Sævareid TJ, Pedersen R et al. Ofrer vi de gamle? Dagbladet 22.4.2020. Lest 30.9.2020.
- LOV-1999-07-02-63. Lov om pasient- og brukerrettigheter. Lest 2.11.2020.
- Meld. St. 34 (2015–2016). Verdier i pasientens helsetjeneste – Melding om prioritering. Lest 2.11.2020.
- Det viktigste først: prinsipper for prioritering i den kommunale helse- og omsorgstjenesten og for offentlig finansierte tannhelsetjenester. NOU 2018:16. Lest 2.11.2020.
- Heggestad AK, Førde R, Pedersen R et al. Prioriteringsutfordringer i helse- og omsorgstjenesten i kommunene under covid-19-pandemien. Tidsskrift for omsorgsforskning 2020; 6: 1–5.
- Wyller TB. «Hvileskjær» i pandemien må brukes til bedre planlegging for de eldste. Tidsskr Nor Lægeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0325.
- Coronavirus pandemic in the EU – Fundamental Rights implications: with a focus on older people. Bulletin # 3. Luxembourg: FRA – European Union Agency for Fundamental Rights, 2020. Lest 30.9.2020.
- Gossner C. Structural discrimination against elderly increased during COVID-19, says FRA study. Euractiv.de. Lest 25.10.2020.
- Norheim OF. Ranging av helsehjelp er en av de vanskeligste etiske utfordringene vi kjenner. Aftenposten 24.3.2020. Lest 30.9.2020.
- Storvik AG. Prioritering: - Må opprettholde idealet om likebehandling. Dagens medisin 20.3.2020. Lest 30.9.2020.
- Magelssen M, Førde R, Lillemoen L et al. Etikk i helsetjenesten. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag, 2020.
- Habermas J. Theory of Communicative Action. Oversatt av Thomas McCarthy. Boston, MA: Beacon Press, 1984.
- Meld. St. 10 (2012–2013). God kvalitet – trygge tjenester – Kvalitet og pasientsikkerhet i helse- og omsorgstjenesten. Lest 25.10.2020.
- FNs mål for bærekraftig utvikling fram mot 2030. Lest 25.10.2020.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon⁴

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

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

Referanser:

1. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10ae06-1> (Lest 02.10.2020)
2. Tresiba® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 24.09.2020)
3. Tresiba® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 24.09.2020)
4. Tresiba® SPC, avsnitt 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 og 5.2 (sist oppdatert 24.09.2020)

Tresiba «Novo Nordisk»

C Insulinanalog, langtidsvirkende.

ATC-nr.: A10A E06

T INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i sylinderrampulle 100 enheter/ml: 1 ml inneholder: Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

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

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

Dosering: Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag. Fleksibilitet i valg av administreringstidspunkt tillates når det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag, men klinisk erfaring med dette mangler hos barn og ungdom. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Doseres i overensstemmelse med pasientens individuelle behov. Optimalisering av glykemisk kontroll anbefales vha. dosejustering basert på fastende plasmaglukose. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold, eller annen samtidig sykdom. Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og de første påfølgende ukene. Dose og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetisk behandling, må ev. justeres. Insulin degludec 1 enhet (E) tilsv. humaninsulin 1 internasjonalt enhet (IE), insulin glargin (100 E/ml) 1 enhet (E) eller insulin detemir 1 enhet (E). **Diabetes mellitus type 1:** Skal kombineres med hurtigvirkende insulin for å dekke insulinbehovet ved måltider. Tas 1 gang daglig sammen med måltidsinsulin, etterfølgende individuelle dosejusteringer er påkrevd. Overgang fra andre insulinpreparater: En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalininsulin eller den tidligere basalkomponenten i et kontinuerlig s.c. insulininfusjonsregime bør vurderes, etterfulgt av individuell dosejustering basert på glykemisk respons.

Diabetes mellitus type 2: Kan administreres alene eller i enhver kombinasjon med orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister og bolusinsulin. Anbefalt daglig startdose er 10 enheter, etterfulgt av individuell dosejustering. Ved tillegg av insulin degludec til GLP-1-reseptoragonister er anbefalt startdose 10 enheter daglig etterfulgt av individuelle dosejusteringer. Ved tillegg av GLP-1-reseptoragonister til insulin degludec anbefales det å redusere dosen av insulin degludec med 20%, for å minimere risikoen for hypoglykemi. Dosen justeres deretter individuelt. Overgang fra andre insulinpreparater: For pasienter som behandles med basalininsulin 1 gang daglig, basaltbolusbehandling, eller behandling med blandingsinsulin eller selvblandet insulin, kan overgangen fra basalininsulin til insulin degludec gjøres enhet for enhet basert på tidligere basalininsulindose, etterfulgt av individuelle dosejusteringer. En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalininsulin bør vurderes ved overgang fra basalininsulin 2 ganger daglig og ved overgang fra insulin glargin (300 E/ml), etterfulgt av individuell dosejustering. **Glemte dose:** Glemte dose anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseregime med 1 daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:** Måling av glukose må intensiveres, og insulin dosen justeres individuelt. **Barn og ungdom <18 år:** Ingen klinisk erfaring med bruk av dette legemidlet til barn <1 år. Kan brukes av ungdom og barn fra 1 år. Ved endring av basalininsulin til Tresiba er det nødvendig å overveie individuell dosereduksjon av basal- og bolusinsulin for å minimere risikoen for hypoglykemi. **Eldre ≥ 65 år:** Måling av glukose må intensiveres, og insulin dosen justeres individuelt.

Tilberedning/Håndtering: Oppløsning som ikke fremstår som klar og fargeløs skal ikke brukes. Skal ikke etterfylles, deles med andre eller blandes med andre legemidler. Skal ikke tilsettes infusjonsvæsker. Det skal alltid settes på en ny nål før hver bruk. Nåler skal ikke brukes om igjen: Gjenbruk av nåler øker risikoen for tette nåler, noe som kan føre til under- eller overdosering. Pasienten skal kaste nåler etter hver injeksjon. **FlexTouch ferdigfylt penn:** Med ferdigfylt penn 100 enheter/ml kan det administreres en dose fra 1-80 enheter pr. injeksjon, i trinn på 1 enhet. Med ferdigfylt penn 200 enheter/ml kan det administreres en dose fra 2-160 enheter pr. injeksjon, i trinn på 2 enheter. Dosestellet viser antallet enheter uansett styrke, og det skal ikke foretas noen doseomregning ved overgang til ny styrke. For å unngå feildosering og potensiell overdosering skal det aldri brukes en sprøyte til å trekke legemidlet opp fra sylinderrampullen som er i den ferdigfylte pennen. FlexTouch brukes sammen med NovoFine nåler med lengde opptil 8 mm. Se pakningsvedlegg. **Penfill sylinderrampulle:** Brukes sammen med NovoFine nåler og insulininjeksjonssystemer fra Novo Nordisk. Se pakningsvedlegg. **Administrering:** Kun til s.c. injeksjon i låret, overarmen eller abdominalveggen. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi og kutan amyloidose. Pasienten skal instrueres i riktig bruk. Skal ikke administreres i.v., da dette kan gi alvorlig hypoglykemi. Skal ikke administreres i.m., da dette kan endre absorpsjonen. Skal ikke brukes i insulininfusjonspumper. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** **Hypoglykemi:** Utelatelse av et måltid, ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, eller for høy insulin dose i forhold til insulinbehovet kan føre til hypoglykemi. Hos barn (spesielt ved basal-bolusregimer) er det viktig å tilpasse insulin doser med matinntak og fysisk aktivitet for å minimere risikoen for hypoglykemi. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivt insulinbehandling), kan oppleve endring i vanlige varselssymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselssymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner og feber, øker vanligvis insulinbehovet. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve doseendringer. Den forlengede effekten av insulin degludec kan forsinke restitusjon etter hypoglykemi. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og ved bilkjøring bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå dette. Det bør overveies om bilkjøring er tilrådelig for pasienter som har nedsatte eller manglende forvarer på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemiafall. **Hypoglykemi:** Administrering av hurtigvirkende insulin anbefales ved alvorlig hypoglykemi. Utisikreleg dosering og/eller avbrytelse av behandlingen kan føre til hypoglykemi og potensielt til diabetisk ketoacidose. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hypoglykemi og økt insulinbehov. Ved diabetes mellitus type 1 fører ubehandlet hypoglykemi etter hvert til diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. Skifte til insulin av annen type, annet merke eller fra annen tilvirker, må skje under medisinsk kontroll og kan kreve doseendring. **Hud og underhud:** Injeksjonsstedet må roteres kontinuerlig for å redusere risiko for lipodystrofi og kutan amyloidose, da injeksjon i områder med slike reaksjoner kan gi forsinket insulinabsorpsjon og forverret glykemisk kontroll. Hypoglykemi er sett etter plutselig endring i injeksjonssted til et område uten reaksjoner. Overvåking av blodglukose anbefales etter endring av injeksjonssted, og dosejustering av antidiabetika kan vurderes. **Kombinasjon med pioglitazon:** Tilfeller av hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes, og pasienten skal observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. **Hvordan unngå feilmedisinering:** Insulinetiketten skal kontrolleres før hver injeksjon, for å unngå utisikret forveksling mellom de to styrkene av

ferdigfylt penn, samt forveksling med andre insulinpreparater. Antall valgte enheter på pennens doseteller skal kontrolleres visuelt, og det kreves derfor at pasienter som skal injisere selv kan lese av dosetelleren. Blinde/svaksynte skal alltid få hjelp/assistanse fra annen person med god syn, og som har fått opplæring i bruk av pennen. **Øyesykdom:** Intensivering av insulinbehandling med umiddelbar forbedret glykemisk kontroll kan være forbundet med forbigående forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati. **Insulinantistoffer:** Administrering av insulin kan føre til dannelse av insulinantistoffer. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike insulinantistoffer kreve justering av insulin dosen for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. **Metabokkerte** kan maskere symptomer på hypoglykemi. **Oktreotid/lanreotid** kan enten redusere eller øke insulinbehovet. **Alkohol** kan forsterke eller redusere insulinets hypoglykemiske effekt. Følgende kan redusere insulinbehovet: Orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister, MAO-hemmere, metabokkerte, ACE-hemmere, salicylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende kan øke insulinbehovet: Orale antikonseptjonsmidler, tiazider, glukokortikoider, thyreoideaormoner, sympatomimetika, veksthormon og danazol. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Ingen klinisk erfaring med bruk hos gravide. Dyrestudier har ikke vist forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet. Intensivert blodglukosekontroll og overvåking anbefales generelt hos gravide med diabetes, og ved planlagt graviditet. Insulinbehovet minker vanligvis i 1. trimester og stiger deretter i 2. og 3. trimester. Etter fødselen går insulinbehovet vanligvis raskt tilbake til samme nivå som før graviditeten. **Amming:** Ingen klinisk erfaring. Hos rotter ble insulin degludec utskilt i melk; konsentrasjonen i melk var lavere enn i plasma. Ukjent om insulin degludec skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det forventes ingen metabolsk effekt på nyfødte/spedbarn som ammes. **Fertilitet:** Reproduksjonsstudier på dyr har ikke indikert negativ effekt på fertilitet. **Bivirkninger:** **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Stofskiftefermæring: Hypoglykemi¹. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$):** Generelle: Reaksjon på injeksjonsstedet². **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$):** Generelle: Perifer³ ødem. Hud: Lipodystrofi³. **Sjeldne ($\geq 1/1000$ til $<1/10000$):** Immunsytemte: Overfølsomhet⁴, urticaria. **Ukjent frekvens:** Hud: Kutan amyloidose. **Spesielle pasientgrupper:** Ingen indikasjon på forskjeller mht. frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos eldre, barn og ungdom (>1 år til <18 år) og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon i forhold til den generelle populasjonen. ¹Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfallet, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskadet eller t.o.m. dødsfall. ²Inkludert hematom, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmeløse samt klump på injeksjonsstedet. Vanligvis milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling. ³Lipodystrofi (inkl. lipoatrofi, lipoatrofi) og kutan amyloidose kan forekomme og forsinke lokal insulinabsorpsjon. ⁴Manifestert ved hevelse i tunge og lepper, diaré, kvalme, tretthet, kløe. **Overdosering/Forgiftning:** Hypoglykemi kan utvikles i sekvensielle faser. **Symptomer:** Varierer fra matthet, sult, svette og kramper til bevisstløshet (insulinsjokk). **Behandling:** Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Det anbefales derfor at pasienten alltid har med seg glukoseholdige produkter. Ved alvorlig hypoglykemi, der pasienten er bevisstløs, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5-1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10-15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevissthet, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insulin og analoger A10A på www.felleskatalogen.no.

Egenskaper: **Klassifisering:** Langtidsvirkende insulinanalog, fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. **Virkningsmekanisme:** Bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin. Blodglukosenedsettende effekt skyldes at opptak av glukose lettes ved at insulinet bindes til reseptorer i muskel- og fettceller, samtidig som utskillelse av glukose fra lever hemmes. **Absorpsjon:** Etter s.c. injeksjon dannes oppløselige og stabile multihetkammer som danner et insulindepot i det subkutane vevet. Insulin degludec monomerer spaltes gradvis av fra multihetkamerne og fører til en sakte og kontinuerlig tilførsel av insulin degludec inn i sirkulasjonen. I løpet av en 24-timers periode med behandling 1 gang daglig, er glukosenedsettende effekt jevnt fordelt gjennom første og andre 12-timers periode. Virkningstiden er >24 timer innenfor terapeutisk doseområde. Steady state-konsentrasjon i serum nås etter 2-3 dager ved daglig administrering. Doseprosjorsjonalitet ved total eksponering er observert etter s.c. administrering innenfor terapeutisk doseområde. Kravene til bioekvivalens er oppfylt for styrkene 100 enheter/ml og 200 enheter/ml. Sammenligning med komparator (se SPC for mer informasjon): Ved diabetes mellitus type 1 er det ved steady state vist 4 x lavere dag til dag variasjon i glukosenedsettende effekt, og betydelig antall færre alvorlige hypoglykemiske episoder. Ved diabetes mellitus type 1 og 2 er det vist betydelig antall færre nattlige hypoglykemiske episoder. Reduksjon i hypoglykemi oppnås ved lavere gjennomsnittlig fastende plasmaglukosenivå og likt HbA1c-resultat. **Proteinbinding:** >99%. **Halveringstid:** Ca. 25 timer, uavhengig av dose. **Metabolisme:** Metaboliseres på lignende måte som humant insulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses. Beskyttes mot lys. Frosset insulin skal ikke brukes. **Etter bruk eller medbrakt som reserve:** FlexTouch (ferdigfylt penn): Oppbevares ved høyst 30°C eller ved 2-8°C (i kjøleskap) i maks. 8 uker. La pennenhetten sitte på for å beskytte mot lys. Penfill (sylinderramp.) Legemidlet skal ikke oppbevares i kjøleskap. Oppbevares <30°C i maks. 8 uker beskyttet mot lys. **Pakninger og priser:** **Injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle: 100 enheter/ml:** 5 x 3 ml¹ (Penfill sylinderramp.) kr 577,10. **Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn: 100 enheter/ml:** 5 x 3 ml¹ (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 699,70. **200 enheter/ml:** 3 x 3 ml¹ (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 683,50.

Refusjon:

'A10A E06_1 Insulin degludec

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av diabetes mellitus

Refusjonskode:

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

Vilkår: (180) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige følger som skyldes insulinbruken - store blodglukosevingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodglukosekontroll (181) Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet

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

Sist endret: 28.09.2020

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 24.09.2020

Priser per oktober 2020



Novo Nordisk Norway AS
Nydlavsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

Telefon: +47 22 18 50 51
www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

TRESIBA®
insulin degludec

FORHÅNDSGODKJENT REFUSJON VED DIABETES TYPE 2¹

Tresiba® kan nå skrives på blå resept ved diabetes type 2, også av allmennleger.
Se refusjonsvilkår nedenfor

1 GANG DAGLIG FOR ALLE²



Dosering inntil 160 enheter i hver injeksjon²

Overgang fra Insulatard^{®2}

Insulatard[®]
og annet
basalinsulin **2** ganger
daglig



Bytt til Tresiba[®]
Reduser total
daglig dose med **-20%**

Indikasjon:³

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

Refusjonskode:¹

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

Vilkår:

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

Eit klimanøytralt helsevesen: på tide å ta grep!

Det statlege helsevesenet i England har forplikta seg til å bli klimanøytralt innan 2040. No må også det norske helsevesenet ta grep.

Det har blitt nesten umogleg å ignorere dei stadig aukande bevisa om verknadane av klimaendringar (1). Helse har til no i stor grad vore distansert frå den politiske innsatsen for å takle klimaendringar, både når det kjem til årsak (klimagassutslepp frå helsesektoren (2)) og til helsekonsekvensar av klimaendringar (3). Det er derfor gledeleg at det statlege helsevesenet i England, som det første i verda, går inn for å oppnå netto nullutslepp av karbon innan 2040. No er det på tide at også norske helseleiarar anerkjenner ansvaret sitt.

Klimafotavtrykket til det norske helsevesenet aukar

Det finst allereie ei rekkje tiltak ein veit er effektive for å redusere utslepp av CO₂. Det britiske helsevesenet sin strategi er å oppnå karbonnøytralitet i hovudsak gjennom elektrifisering av transportmiddel, betra energieffektivitet og dessutan fornybar straumforsyning til eigedomar og anlegg. I tillegg er det kjend at tiltak som å redusere, resirkulere og handtere avfall og medisiner på ein klimavennleg måte, bruke antibiotika i tråd med retningslinjer og oppfordre til ein sunn og aktiv livsstil er gunstig for å redusere klimafotavtrykket til helsevese-

net (4, 5). Som helsevesenet i seg sjølv krev denne typen omlegging både nasjonalt leiaraskap og lokal gjennomføringsevne.

Norske sjukehus har sidan 2013 blitt oppfordra til å redusere klimaavtrykket sitt gjennom ei eiga miljøsertifisering (6). Sidan 2015 har alle norske sjukehus blitt miljøsertifiserte, og resultatet blei publisert i spesialisthelsetenesta sin rapport for samfunnsansvar i 2019 (7). Sunnaas sjukehus har dei siste åra halvert klimagassutsleppet sitt (8) og står fram som eit eksempel til etterfølging. Andre sjukehus har effektivt auka resirkuleringa av plast og betra energiomsnaden i bygningane sine. Dessverre er desse framstega ujamt fordelte over landet, og mykje arbeid gjenstår. Frå 2018 til 2019 auka utsleppa av CO₂ frå det norske helsevesenet (7). Dette er ikkje godt nok i eit land som hevdar å gå i bresjen for klimaet.

«Frå 2018 til 2019 auka utsleppa av CO₂ frå det norske helsevesenet. Dette er ikkje godt nok i eit land som hevdar å gå i bresjen for klimaet»

No må dei nasjonale helseleiarane ta ansvar

Det er på tide å ta lærdom av britane. Are Brean, sjefredaktør i Tidsskriftet, spør oss kven som skal ta ansvar for eit slikt initiativ i Noreg (9). Vi meiner Bent Høie må brette opp ermene saman med Bjørn Guldvog, Camilla Stoltenberg og dei regionale helse-

leiarane for å lage eit målretta handlingsprogram for eit klimanøytralt helsevesen i Noreg. For at vi skal få til dette, krevst betre organisering og ei samlande plattform, gjerne online tilsvarande *The Lancet Countdown*, som på ein enkel måte viser kva vi har fått til, og kva som står att for å oppnå eit klimanøytralt helsevesen (10). Det er viktig at både spesialist- og primærhelsetenesta over heile landet tar del i dette arbeidet. Alle i helsevesenet kan vere med på å utgjere ein forskjell, og det norske helsevesenet har råd til, og burde tillate seg, å vere like ambisiøst som det britiske.

Medan helsevesenet tradisjonelt har lege bak resten av samfunnet i arbeidet med å avkarbonisere, viser den britiske helsevesenesta sine ambisiøse planar at det er mogleg å gjere to ting på ein gong: levere gode helsetenester og jobbe for ein reduksjon i klimagassutslepp. Det er lett å gløyme klimakrisa under den pågåande pandemien, men som britane påpeiker i klimarapporten sin, burde det ikkje vere enten-eller. Ved å skape eit klimanøytralt helsevesen skaper ein eit helsevesen for framtida som er betre rusta til å takle nye helseutfordringar. I forkant av FN sitt klimatoppmøte i 2021 er det eit vindaug der helsevesen har moglegheita til å sende ut eit kraftig budskap: Klimakrisa er ei helsekrise, og klimanøytrale helsevesen er ein del av løysinga. Vi etterlyser at også norske helseleiarar set seg tydelege mål for korleis det norske helsevesenet skal bli klimanøytralt. Det er på tide å ta grep for klimaet.

Mottatt 27.10.2020, første revisjon innsendt 11.11.2020, godkjent 16.11.2020.

ANAND BHOPAL

er lege og stipendiat ved Bergen senter for etikk og prioritering ved Universitetet i Bergen. Han forskar på klima og helse i Etiopia.
Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikta.

EMILY MCLEAN

er medisinstudent ved Universitetet i Bergen og forskarlinjestudent ved Bergen senter for etikk og prioritering. Ho har i mange år vore involvert i Klima=Helse, ein organisasjon som ønsker å sette fokus på korleis klimaforandringane vil påverke helsa.
Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikta.

OLA LØKKEN NORDRUM

er LISI-lege ved Galway universitetssykehus i Irland. Han er styremedlem i Irske leger for klimaet, samt varastyremedlem i Legenes klimaaksjon.
Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikta.

SARA SORAYA ERIKSEN

saraeriksen20@gmail.com
er medisinstudent ved Universitetet i Bergen og forskarlinjestudent ved Bergen senter for etikk og prioritering. Ho er folkehelseansvarleg for Norsk medisinstudentforening og styremedlem i Legenes klimaaksjon.
Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikta.

LITTERATUR

- 1 Hoegh-Guldberg O, Jacob D, Taylor M et al. Impacts of 1.5°C global warming on natural and human systems, 2018. I: Global Warming of 1.5°C: An IPCC Special Report on the impacts of global warming of 1.5°C. Lest 16.11.2020.
- 2 Lenzen M, Malik A, Li M et al. The environmental footprint of health care: a global assessment. Lancet Planet Health 2020; 4: e271–9.
- 3 Watts N, Adger WN, Agnolucci P et al. Health and climate change: policy responses to protect public health. Lancet 2015; 386: 1861–914.
- 4 Charlesworth M, Swinton F. Anaesthetic gases, climate change, and sustainable practice. Lancet Planet Health 2017; 1: e216–7.
- 5 Wilkinson AJK, Braggins R, Steinbach I et al. Costs of switching to low global warming potential inhalers. An economic and carbon footprint analysis of NHS prescription data in England. BMJ Open 2019; 9: e028763.
- 6 Miljøledelse ISO. 14001. Lest 16.11.2020.
- 7 Spesialisthelsetjenestens rapport for samfunnsansvar 2019. Lest 16.11.2020.
- 8 Sunnaas sykehus. Halvering av klimagassutslipp. Lest 25.10.2020.
- 9 Brean A. Helsekadelige helseutslipp. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0830.
- 10 Lancet Countdown on Health and Climate Change. Lest 25.10.2020.






Lytt til Tidsskriftets podkast

NY EPISODE HVER 14. DAG

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

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

 Tidsskriftet

	 Response rates ¹	 Median time to response ¹	 Duration of response ≥ 6 months ¹
Group 1: mCSCC LIBTAYO 3 mg/kg Q2W (n = 59). Median duration of follow-up was 16.5 months.	49.2% ORR	1.9 months (1.7:9.1)	93.1%
Group 2: laCSCC LIBTAYO 3 mg/kg Q2W (n = 78). Median duration of follow-up was 9.3 months.	43.6% ORR	1.9 months (1.8:8.8)	67.6%
Group 3: mCSCC LIBTAYO 350 mg Q3W (n = 56). Median duration of follow-up was 8.1 months.	41.1% ORR	2.1 months (2.0:8.3)	65.2%

Graphically adapted by Sanofi Genzyme

LIBTAYO® safety profile⁵

The safety was evaluated in 591 patients with advanced solid malignancies, including 219 advanced CSCC patients

Adverse reactions (ARs)

- Serious ARs occurred in 8.6% of patients
- 5.8% permanently discontinued LIBTAYO due to serious ARs
- Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) have been reported in association with LIBTAYO treatment*

*Including Stevens-Johnson syndrom (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN)

Immune-related adverse reactions (irARs)

- irARs occurred in 20.1% of patients
- Grade ≥ 3 irARs occurred in 8% of patients
- 4.4% permanently discontinued LIBTAYO due to irARs

AR = adverse reactions; CSCC = cutaneous squamous cell carcinoma; irAR = immune-related adverse reactions; laCSCC = locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC = metastatic cutaneous squamous cell carcinoma; ORR = objective response rate; PD-1 = Programmed Death-1; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks

1. Libtayo SmPC Sept. 2020, pt 4.1, 2. Migden MR, Rischin D, Schmultz CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 26;379(4):341–51. 3. Choi FD, Kraus CN, Elsensohn AN, et al. PD-1 and PD-L1 inhibitors in the treatment of non-melanoma skin cancer: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jun 1; 4. Libtayo SmPC Sept. 2020, pt 5.1
5. Libtayo SmPC Sept. 2020, pt 4.8, 6. https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2023112020_Protokoll.pdf

Libtayo

Antineoplastisk middel, monoklonalt antistoff. ATC-nr.: L01X C33

KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 350 mg/7 ml. Vært hetteglass inneh.: Cemiplimab 350 mg, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, L-prolin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Som monoterapi til behandling av voksne med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarinoma som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling. **Dosering:** Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. registreres i pasientjournalen. Behandlingen skal initieres og overvåkes av lege med erfaring innen kreftbehandling. **Voksne inkl. eldre:** Anbefalt dose er 350 mg hver 3. uke. Behandlingen kan fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntreffer. **Dosejustering:** Ingen dosereduksjon anbefales. Det kan være nødvendig å avbryte eller seponere behandlingen basert på individuell sikkerhet og toleranse. Vennligst les SPC for anbefalte justeringer for håndtering av bivirkninger samt detaljerte retningslinjer for behandling av immunrelaterte bivirkninger. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering ved lett nedsatt leverfunksjon. Data for doseringsanbefalinger ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon mangler. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ingen dosejustering anbefales. Begrensede data ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCr <30 ml/minutt). **Barn og ungdom <18 år:** Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Data mangler. **Tilberedning/Håndtering:** Bør fortynnes og infunderes umiddelbart etter anbrudd. Ikke rist hetteglasset. Trekk opp 7 ml (350 mg) fra hetteglasset og overfør til en i.v. infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5%) injeksjonsvæske. Bland den fortynte oppløsningen ved å forsiktig snu den opp-ned. Ikke rist oppløsningen. Sluttkonsentrasjonen bør være 1-20 mg/ml. Andre legemidler skal ikke gis gjennom samme infusjonslange. Se SPC eller pakningsvedlegg for ytterligere informasjon. Kun til engangsbruk. Ubrukt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. **Administrering:** Gis som i.v. infusjon over 30 minutter gjennom en infusjonslange med et integert eller påsatt sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2-5 µm). **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Forskriver bør være kjent med opplæringsmateriellet og gi pasient pasientkortet som forklarer hva de bør gjøre ved symptomer på immunrelaterte bivirkninger og infusjonsrelaterte reaksjoner. Alvorlige og fatale immunrelaterte bivirkninger som kan involvere alle organsystemer er sett. De fleste oppstår under behandlingen, men kan også oppstå etter avsluttet behandling. Kan påvirke mer enn én del av kroppen samtidig, som f.eks. myositt og myokarditt eller myasthenia gravis. Pasienten bør overvåkes for tegn/symptomer på immunrelaterte bivirkninger. Disse bør håndteres i tråd med anbefalte justeringer av cemiplimabbehandling, hormontilførsel (hvis klinisk indisert) og kortikosteroider. Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger bør pasienten undersøkes for å bekrefte dette og for å ekskludere andre mulige årsaker. Behandlingen bør avsluttes midlertidig eller seponeres permanent avhengig av bivirkningens alvorlighetsgrad. **Immunrelatert pneumonitt:** Er sett (inkl. fatale tilfeller), definert som kortikosteroidkrevende uten annen tydelig etiologi. Pasienten bør overvåkes for symptomer på pneumonitt. Ved mistenkt pneumonitt bør pasienten undersøkes med røntgen som indisert basert på klinisk vurdering, og håndteres iht. anbefalt behandlingsjustering og med kortikosteroider. **Immunrelatert diaré eller kolitt:** Er sett, definert som kortikosteroidkrevende uten annen tydelig etiologi. Pasienten bør overvåkes for symptomer på diaré eller kolitt, og håndteres iht. anbefalt behandlingsjustering og med anti-diarrøika og kortikosteroider. **Immunrelatert hepatitt:** Er sett (inkl. fatale tilfeller), definert som kortikosteroidkrevende uten annen tydelig etiologi. Pasienten bør overvåkes for unormal leverfunksjon før og periodisk under behandlingen, basert på klinisk vurdering. **Hepatitt** håndteres iht. behandlingsjustering og med kortikosteroider. **Immunrelaterte endokrinopatiser:** Er sett, definert som behandlingsutløste endokrinopatiser uten annen tydelig etiologi. **Sykdom i thyroidea (hypo-/hypertyreose):** Immunrelaterte sykdommer i thyroidea som kan oppstå når som helst i løpet av behandlingen er sett. Pasienten bør overvåkes for endringer i thyroideafunksjonen ved behandlingsstart og periodisk under behandlingen basert på klinisk vurdering. Pasienten bør behandles med hormontilførsel (hvis indisert) og anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab. **Hypertyreose** bør behandles iht. standard medisinsk praksis. **Hypofysitt:** Immunrelatert hypofysitt er sett og det bør overvåkes for symptomer på hypofysitt, og håndteres iht. anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab, og med kortikosteroider og hormontilførsel, som klinisk indisert. **Binyrebarksvikt:** Er sett og det bør overvåkes for symptomer på binyrebarksvikt, og håndteres iht. anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab, og med kortikosteroider og hormontilførsel, som klinisk indisert. **Diabetes mellitus type 1:** Immunrelatert diabetes mellitus type 1 er sett, inkl. diabetisk ketoacidose. Det bør overvåkes for hyperglykemi og symptomer på diabetes basert på klinisk evaluering, og behandles med perorale antihyperglykemiske midler eller insulin, samt anbefalt behandlingsjustering. **Immunrelaterte hudbivirkninger:** Er sett, definert som bivirkninger som krever bruk av systemiske kortikosteroider uten annen tydelig etiologi, inkl. alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) som Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (i noen tilfeller med fatal utfall), og andre hudreaksjoner som utslett, erythema multiforme og pemfigoid. Det bør overvåkes for tegn på mistenkte alvorlige hudreaksjoner og andre årsaker bør ekskluderes. Pasienten bør følges opp i tråd med anbefalt behandlingsjustering og med bruk av kortikosteroider. Ved symptomer/tegn på SJS eller TEN skal pasienten behandles iht. anbefalt behandlingsjustering, og henvises til spesialist for vurdering og behandling. Hos pasienter med non-Hodgkins lymfom (NHL), tidligere eksponert for idelalisib og med nylig bruk av sulfonamidantibiotika, er det sett tilfeller av SJS, fatal TEN og stomatitt etter én dose cemiplimab. Pasienten bør følges opp i tråd med anbefalte behandlingsjusteringer og med kortikosteroider, som beskrevet ovenfor. **Immunrelatert nefritt:** Er sett, definert som kortikosteroidkrevende uten annen tydelig etiologi. Pasienten skal overvåkes for endringer i nyrefunksjon og bør følges opp iht. anbefalt behandlingsjusteringer og med kortikosteroider. **Andre immunrelaterte bivirkninger:** Andre fatale og livstruende immunrelaterte bivirkninger er sett, inkl. paraneoplastisk encefalomyelitt, meningitt og myositt. Mistenkte immunrelaterte bivirkninger skal evalueres for å utelukke andre årsaker. Pasienten bør overvåkes for symptomer på immunrelaterte bivirkninger, og håndteres iht. anbefalt behandlingsjustering og med kortikosteroider. **Transplantatavstøtning av solide organer** er rapportert etter behandling med PD-1-hemmere. Behandling kan øke risikoen for avstøtning ved solid organtransplantasjon. Fordel med behandling vurderes opp mot risiko for mulig organavstøtning. **Transplantat-mot-vert-sykdom** er sett ved behandling med andre PD-1/PD-L1-hemmere i assosiasjon med allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. **Infusjonsrelaterte reaksjoner:** Alvorlige eller livstruende infusjonsrelaterte reaksjoner kan oppstå og pasienten bør overvåkes for symptomer på disse, og følges opp i tråd med anbefalt behandlingsjustering og bruk av kortikosteroider. Ved milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner bør behandling avbrytes eller infusjonsraten reduseres. Ved alvorlige (grad 3) eller livstruende (grad 4) infusjonsrelaterte reaksjoner bør infusjonen avsluttes og cemiplimab seponeres permanent. **Pasienter med aktive infeksjoner eller nedsatt immunforsvar:** Data mangler og cemiplimab bør brukes med forsiktighet, og etter nøye nytte-/risikovurdering. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Ingen interaksjonsstudier er utført. Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunosuppressiver før oppstart av cemiplimab, bortsett fra fysiologiske doser av systemiske kortikosteroider (≤10 mg/dag av prednison eller tilsv.), bør unngås pga. mulig påvirkning på cemiplimabs effekt. Systemiske kortikosteroider eller andre immunosuppressiver kan imidlertid brukes etter oppstart med cemiplimab for å behandle immunrelaterte bivirkninger. **Graviditet, amning og fertilitet:** Graviditet: Data mangler. Ikke anbefalt under graviditet eller til fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre klinisk nytte oppveier potensiell risiko. Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført, men andre dyrestudier har vist hemming av PD-1/PD-L1-veien som kan føre til økt risiko for immunmediert avstøtning av fosteret og påfølgende fosterdød. IgG4 krysser placentabarrieren, og cemiplimab kan derfor potensielt overføres fra mor til foster. **Amning:** Overgang i morsmelk er ukjent. Antistoffer (inkl. IgG4) utskilles i morsmelk, og risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Ammende skal instrueres om å ikke amme under behandling og i minst 4 måneder etter siste dose. **Fertilitet:** Ingen kliniske data. Dyrestudier har ikke vist effekt på fertilitet. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Diaré, Generelle: Fatigue, Hud: Pruritus, utslett. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Endokrine: Hypertyreoidisme, hypotyreoidisme. Gastrointestinale: Stomatitt. Immunsystemet: Infusjonsrelatert reaksjon. Lever/galle: Hepatitt. Luftveier: Pneumonitt, Dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, artritt, muskel-skjelettsmerter (inkl. ryggsmerte, myali, nakkesmerter, smerter i ekstremiteter). Undersøkelser: Økt ALAT, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase, økt kreatinin i blod. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Endokrine: Binyrebarksvikt, diabetes mellitus type 1, hypofysitt, tyreoiditt, Hjerter: Myokarditt, perikarditt. Immunsystemet: Immunlogisk trombocytopeni, Sjögrens syndrom, vaskulitt. Muskel-skjelettsystemet: Muskelsvakhet, polymyalgia reumatika. Neurologiske: Encefalitt, Guillain-Barrés syndrom, inflammasjon i sentralnervesystemet, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati, meningitt, myasthenia gravis, paraneoplastisk encefalomyelitt, perifer neuropati (inkl. nefritt). Nyre/urinveier: Nefritt. Øye: Keratitt. **Overdosering/Forgiftning:** Behandling: Hensiktsmessig symptomatisk behandling bør igangsettes. **Egenskaper:Klassifisering:** Humant immunoglobulin (IgG₄), monoklonalt antistoff. **Virkningsmekanisme:** Bindebinder til PD-L1-reseptoren (programmeret celledødgang-1-reseptoren), og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. Binding til ligandene PD-L1 og PD-L2 som uttrykkes på antigenpresenterende celler, og som kan uttrykkes på tumorceller og/eller andre celler i tumorens mikromiljø, gir hemming av T-cellefunksjon, som proliferasjon, cytokinsekresjon og cytotoxisk aktivitet. T-celleresponser potenseres, inkl. anti-tumorsponsor. **Absorpsjon:** Steady state etter ca. 4 måneder. **Fordeling:** Vd_{ss} 5,2 liter. **Halveringstid:** T_{1/2} 19,4 dager. Clearance er lineær ved doser fra 1-10 mg/kg hver 2. uke. Clearance etter 1. dose er ca. 0,33 liter/dag. Total clearance reduseres med ca. 35% over tid. Clearance ved steady state er 0,21 liter/dag. **Metabolisme:** Forvandles til små peptider og aminosyrer. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot lys. Bør fra et mikrobiologisk synspunkt brukes umiddelbart. Bruken er ansvarlig for oppbevarings- og -forhold, som normalt bør være <24 timer ved 2-8°C/romtemperatur, med mindre fortytning/rekonstitusjon er utført under aseptiske forhold. Se SPC eller pakningsvedlegg for oppbevaring og holdbarhet etter fortytning. **Pakninger og priser:** 7 ml (hetteg.) kr 68112,50. **Sist endret:** 19.10.2020. **Basert på SPC godkjent av SLVEMA:** 09.2020



GODKJENT av Beslutningsforum!⁶

Behandlingen kan tas i bruk
fra 15. desember 2020

Som monoterapi er LIBTAYO[®] indisert til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarzinom, som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling^{1,2}

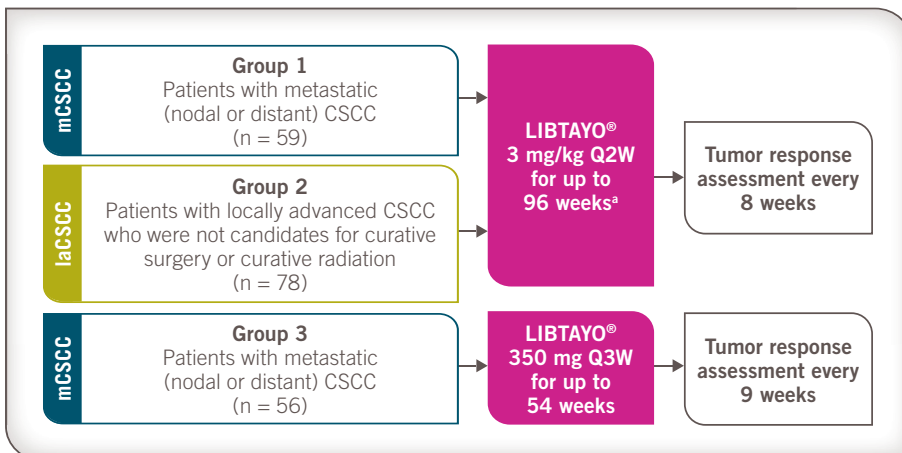
Pd-L1 testing er ikke nødvendig⁴



EMPOWER-CSCC-1 study design

LIBTAYO[®] has been studied in a prospective trial in patients with advanced CSCC¹⁻³

In an open-label, multi-center, phase 2 study in 193 patients with metastatic (nodal or distant) CSCC (mCSCC) or locally advanced CSCC (laCSCC) who were not candidates for curative surgery or curative radiation have been randomized to three groups^{1,2}



Primary endpoint:

- Confirmed ORR by independent central review

Secondary endpoints included:

- Duration of response
- ORR by investigator assessment
- Progression-free survival
- Overall survival
- Complete response rate

Helsepersonell må kjempe mot global oppvarming

Alle mennesker, overalt, i all overskuelig framtid, rammes av global oppvarming. Helsepersonell har mange muligheter til å handle for å hindre helseskader.

Gjennomsnittstemperaturen i verden har økt med 1 °C siden førindustriell tid (1). Klimaendringene påvirker allerede helse. Ekstrem hete, flom, storm og skogbranner har alle økt kraftig på 2000-tallet (2). Globalt ble 200 millioner flere eldre utsatt for hetebølger i 2018 sammenliknet med 1986–2005.

«Helsetapet forårsaket av økende hete, flom, stormer og skogbranner, vil ledsages av svekket vann- og matsikkerhet, konflikter om naturressurser og massemigrasjon»

Eksponering for skogbrann har økt i 77 % av verdens land. Nedbørsrelaterte naturkatastrofer har økt i Asia, Afrika og på de amerikanske kontinentene. Et varmere klima gir gunstigere forhold for denguefeber, malaria og *Vibrio*-arter (3).

Parisavtalen har som mål å begrense global oppvarming til 2 °C (4). Men selv om alle innmeldte bidrag til avtalen faktisk realiseres, forventes globale temperaturer å øke med 3,2 °C innen 2100 (5). De menneskelige lidelsene som følger slike temperaturøkninger, er vanskelige å begripe. Helsetapet forårsaket av økende hete, flom, stormer og skogbranner, vil ledsages av svekket vann-

og matsikkerhet, konflikter om naturressurser og massemigrasjon. Ved en økning fra 1,5 °C til 2 °C vil 184–270 millioner flere mennesker oppleve vannmangel årlig (6). Ved 3 °C økning kan 1,7 milliarder flere mennesker risikere underernæring (7). Hvis temperaturøkningen overstiger 4 °C, kan hete alene forbigå infeksjonssykdommer som dødsårsak globalt (8).

Det samlede helsetapet fra global oppvarming kan vanskelig tallfestes, også fordi fremtiden avhenger av menneskelig handling. Vi må gjøre alt i vår makt for å begrense skadene på dagens barn og framtidige generasjoner. De verste konsekvensene kan fortsatt forebygges hvis verden handler kraftfullt nok.

FNs klimapanel (IPCC) anslår at for å begrense oppvarmingen til 1,5 °C må nettoutslippet på 2010-nivået ned 45 % innen 2030 og 100 % innen 2050 (9). Dette forutsetter nye løsninger for å fjerne store mengder klimagass fra atmosfæren, ellers må utslippene kuttes langt mer (9). Verden har et felles, endelig karbonbudsjett som angir hvor mye klimagass som kan slippes ut før en oppvarming over 1,5 °C eller 2 °C blir uunngåelig. Jo lenger vi venter med å redusere utslippene, jo mer av budsjettet brukes opp. Da må utslippene reduseres i et enda raskere tempo hvis vi skal nå målene i Parisavtalen.

Hvordan kan helsepersonell bidra?

Internasjonalt ses nå en markant bevegelse i retning av at helsearbeidere engasjerer seg i kampen mot klimaendringer. Verdens helseorganisasjon (WHO) har nylig lansert flere strategier og anbefalinger knyttet til klimaendringer (10, 11). Verdens legeförening og Den norske legeförening har vedtatt nye klimaresolusjoner (12, 13). Det er opprettet aktivistgrupper som tyske Health for Future, danske Læger for klimaet og britiske Doctors for Extinction Rebellion.

Legenes klimaaksjon ble i år stiftet som

en medlemsforening for helsepersonell og helsefagstudenter som vil hindre massiv helseskade fra menneskeskapt global oppvarming og naturødeleggelse. Foreningen lanserte i høst kampanjen «Klimaresept» med eksempler på tiltak der helsepersonell kan bidra til reduserte klimagassutslipp (14). Tiltakene kan oppsummeres slik:

- Samarbeid med pasienter om helse og klima. Mange kan oppnå betydelig gevinst både for egen helse og klimaet ved å erstatte privatbil med aktiv transport og å redusere mengde rødt kjøtt i kostholdet (15).
- Reduser klimafotavtrykk i egen praksis og på arbeidsplassen. Helsesektoren står for ca. 4,3 % av Norges nasjonale klimagassutslipp og må bidra i den brede omstillingen som kreves i samfunnet (16).
- Engasjer deg lokalt og nasjonalt. Helsesektoren har over 400 000 arbeidstakere som kan påvirke fagorganisasjoner, arbeidsgivere, befolkning og politikere. Helsepersonell må erkjenne at klimakrisen er en helsekrise, si dette tydelig i dialog med andre og benytte enhver anledning til å fremme endring.

«Du som leser dette, tilhører den siste generasjonen som kan gjøre noe»

Legenes klimaaksjon oppfordrer alt helsepersonell til å bidra i arbeidet mot klimakrisen. Uten dramatisk handling vil den ramme alle mennesker, på alle kontinenter, i all overskuelig framtid. Du som leser dette, tilhører den siste generasjonen som kan gjøre noe. Ditt og andres bidrag, her og nå, er av kritisk betydning.

Mottatt 27.10.2020, første revisjon innsendt 10.11.2020, godkjent 16.11.2020.

KNUT MORK SKAGEN

knut@legenesklimaaksjon.no
er lege i spesialisering i barne- og ungdomspsykiatri. Han er styreleder i Legenes klimaaksjon. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ERLEND TUSETH AASHEIM

er spesialist i samfunnsmedisin med ph.d. i ernæring og mastergrad i folkehelse. Han er styremedlem i Legenes klimaaksjon. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Norsk klimastiftelse. Klimavakten. Lest 20.10.2020.
- 2 Human cost of disasters: An overview of the last 20 years 2000–2019. New York, NY: UN Office for Disaster Risk Reduction, 2020. Lest 20.10.2020.
- 3 Watts N, Amann M, Arnell N et al. The 2019 report of The Lancet Countdown on health and climate change: ensuring that the health of a child born today is not defined by a changing climate. *Lancet* 2019; 394: 1836–78.
- 4 UN Climate Change. The Paris Agreement: Essential Elements. Bonn: UNFCCC, 2018. Lest 7.11.2020.
- 5 Emissions Gap Report 2019. New York, NY: UN Environment, 2019. Lest 20.10.2020.
- 6 Hoegh-Guldberg O, Jacob D, Taylor M et al. Impacts of 1.5°C global warming on natural and human systems. I: Global warming of 1.5°C. Genève: IPCC, 2018. Lest 10.11.2020.
- 7 Dawson TP, Perryman AH, Osborne TM. Modelling impacts of climate change on global food security. *Clim Change* 2016; 134: 429–40.
- 8 Carleton TA, Jina A, Delgado MT et al. Valuing the global mortality consequences of climate change accounting for adaptation costs and benefits. National Bureau of Economic Research Working Paper Series 2020; 27599. Lest 10.11.2020.
- 9 Rogelj J, Shindell D, Jiang K et al. Mitigation pathways compatible with 1.5°C in the context of sustainable development. I: Global warming of 1.5°C. Genève: IPCC, 2018. Lest 10.11.2020.
- 10 WHO Global Strategy on Health, Environment and Climate Change. Genève: Verdens helseorganisasjon, 2020. Lest 7.11.2020.
- 11 WHO Guidance for Climate Resilient and Environmentally Sustainable Health Care Facilities. Genève: Verdens helseorganisasjon, 2020. Lest 7.11.2020.
- 12 Den norske legeforening. Klimaresolusjon og menneskerettighetsutvalg. Lest 7.11.2020.
- 13 World Medical Association. WMA Resolution on Protecting the Future Generation's Right to Live in a Healthy Environment. Lest 7.11.2020.
- 14 Legenes klimaaksjon: Klimaresept. Lest 20.10.2020.
- 15 Klimakur 2030. Oslo: Miljødirektoratet, 2020. Lest 20.10.2020.
- 16 Health Care Without Harm. Health care climate footprint report, 2019. Lest 20.10.2020.

ANNONSER



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

Vi publiserer daglige oppdateringer med nye artikler.

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

 Tidsskriftet

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.

Andersen
Advokatfirmaet
M.N.A.

Skippergata 33
0154 OSLO

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

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

**ADVOKATFIRMAET
KVANDE & CO**

Advokat og lege Georg Kvande
Advokat Anette Lilleengen Kvande

**HELSERETT
ERSTATNINGSRETT
ALMINNELIG PRAKSIS**

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

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

www.advokatkvande.no

Vi takker for samarbeidet i 2020!

Ønsker du vår bistand i 2021?

- Karriereveiledning
 - Rekruttering
 - CV-hjelp
- Gratis annonsering av allmennvikariater

Får du litt ekstra tid i julen anbefaler vi alle å registrere eller oppdatere din CV på legejobber.no/minprofil

Ta gjerne kontakt!

legejobber@legeforeningen.no

Tlf: 41 70 10 70

Cannabis – farligere enn vi trodde?

Mye tyder på at risikoen for å bli avhengig av cannabis er større enn hva mange har ment.

Man kan bli avhengig av cannabis. Brukere kan utvikle toleranse (1) og oppleve abstinenser når de slutter (2). Cannabisbruk kan bli prioritert framfor å forfølge andre mål i livet – til tross for at det får negative konsekvenser. I en nylig publisert metaanalyse av studier med estimert forekomst av skadelig bruk eller avhengighet konkluderte man med at tidligere estimater av avhengighetspotensialet for cannabis har vært for lave (3). Ved bruk av den videste definisjonen av cannabisbruk, som inkluderer også de som bare har prøvd cannabis, finner de en risiko for *skadelig bruk* på omkring 13 % (95 % konfidensintervall (KI) 8 til 18 %) og en risiko for *avhengighet* på omtrent samme nivå. Dette ga en samlet risiko for en *cannabidiagnose* på 22 % (95 % KI 18 til 26 %). Risikoen økte hvis man brukte cannabis regelmessig (ukentlig eller oftere). Den samlede risikoen for avhengighet ble da estimert til 18 % (95 % KI 12 til 24 %) og så høyt som 33 % (95 % KI 22 til 44 %) i studier som fulgte personer over tid. Risikoen økte også dersom cannabisbruken startet i ung alder.

Definisjonsproblemer

De ulike tallene illustrerer at forskning på spørsmålet om hvor mange som blir avhengig av å bruke cannabis, er vanskelig. Hva vil

det si å *bruke* cannabis? Innebærer det at man har prøvd eller at man bruker jevnlig? Jo strengere man definerer bruk, desto høyere vil andelen som utvikler avhengighet, være. Begrepet *avhengig* brukes også ulikt. Vårt ICD-10-diagnosesystem skiller mellom skadelig bruk og avhengighet, hvor flere vil få den første diagnosen sammenlignet med den andre. I USA brukes diagnosesystemet DSM-IV eller DSM-5. DSM-systemet har en bredere definisjon enn ICD-10 og gir derfor høyere tall for skadelig bruk.

«Den samlede risikoen for avhengighet ble estimert til 18% og så høyt som 33% i studier som fulgte personer over tid»

Et ytterligere forvanskende element er at cannabis de senere årene har blitt betydelig sterkere, uten at vi helt vet hvordan et høyere innhold av tetrahydrocannabinol (THC) innvirker på avhengighetspotensialet (4, 5). Utsagnet om at én av ti blir avhengige, stammer imidlertid fra en amerikansk studie utført i 1990-årene, da THC-nivået i cannabis var atskillig lavere (6).

Det er også andre utfordringer knyttet til denne typen beregninger. Det er lite sannsynlig at personer som prøver cannabis bare noen få ganger, utvikler skadelig bruk eller avhengighet. En viss regelmessighet må til selv for de bredeste definisjoner av å *bruke*.

På den annen side er definisjonen av *braker* fra f.eks. tobakksfeltet, hvor man setter en grense ved 100 sigaretter eller mer, opplagt for høy. Dette er en bruksfrekvens som mange regelmessige brukere av cannabis ikke vil komme opp i. Det er også et problem at mange av disse spørreundersøkelsene har tverrsnittdesign, som gir lavere estimater enn de langsgående undersøkelsene. Dette kan ha med hukommelsesskjevhet og andre unøyaktigheter å gjøre.

Mer avhengighetsskapende enn før?

Har cannabis blitt mer avhengighetsskapende enn tidligere, eller er det andre ting som kan forklare den tilsynelatende økte risikoen? Kan det skyldes økt bevissthet om cannabisrelaterte problemer, økt villighet til å erkjenne problemene og søke hjelp, økt behandlingstilbud eller endrede estimeringsmetoder? At det faktisk er et økt avhengighetspotensial, stemmer imidlertid godt overens med trenden for antall personer som søker behandling med cannabis som hovedproblem. Både i Norge og i Europa ellers har antallet pasienter som søker hjelp for problemer med cannabis, økt med omtrent 50 % siden 2010 (7). Én forklaring på dette kan være at THC-nivået i hasj har tredoblet seg i denne perioden (8, 9), og at dette fører til flere helseproblemer og kanskje økt avhengighetsrisiko (4).

Dersom vi legger de nye estimatene fra metaanalysen til grunn, er det – uansett årsak – viktig at både brukere, klinikere og politikere har kjennskap til disse resultatene.

Mottatt 6.10.2020, godkjent 17.11.2020.

JØRGEN G. BRAMNESS

jobr@fhi.no

er seniorforsker ved Folkehelseinstituttet og ved Nasjonal kompetansetjeneste for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse og professor ved UiT – Norges arktiske universitet.

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

ANNE LINE BRETTEVILLE-JENSEN

er seniorforsker ved Folkehelseinstituttet.

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

LITTERATUR

- Colizzi M, Bhattacharyya S. Cannabis use and the development of tolerance: a systematic review of human evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 93: 1–25.
- Sexton M, Cuttler C, Mischley LK. A survey of cannabis acute effects and withdrawal symptoms: Differential responses across user types and age. *J Altern Complement Med* 2019; 25: 326–35.
- Leung J, Chan GCK, Hides L et al. What is the prevalence and risk of cannabis use disorders among people who use cannabis? a systematic review and meta-analysis. *Addict Behav* 2020; 109: 106479.
- Vindenes V, Bramness JG, Bretteville-Jensen AL et al. Gir sterkere cannabis flere helseproblemer? *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 1736–8.
- Vindenes V, Strand DH, Kristoffersen L et al. Has the intake of THC by cannabis users changed over the last decade? Evidence of increased exposure by analysis of blood THC concentrations in impaired drivers. *Forensic Sci Int* 2013; 226: 197–201.
- Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the National comorbidity study. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994; 2: 244–68.
- European Drug Report 2020: Trends and Developments. Luxembourg: EMCDDA, 2020. Lest 17.11.2020.
- Narkotika- og dopingstatistikk. Oslo: Kripes, 2020. Lest 17.11.2020.
- Bretteville-Jensen AL, Bramness J. Cannabisboka. Oslo: Universitetsforlaget, 2019.

HVILKE VURDERINGER VILLE DU SELV HA GJORT?

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



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

Praktisk og nyttig informasjon ved bruk av ELIQUIS¹

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

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

Eliquis[®]
apixaban

Kan genetiske risikoscorer nyansere LDL-kolesterolets rolle?

Modifisering av risikofaktorer for hjerte- og karsykdom kan ha større effekt tidlig i livet. Kan og bør man kartlegge predisposisjon tidligere og med andre metoder enn i dag?

LDL-kolesterol (*low density lipoprotein*) er en av de viktigste kausale risikofaktorene for aterosklerotisk hjerte- og karsykdom (1). Den aterosklerotiske prosessen starter tidlig i livet og tiltar med alderen. Eksponeringstiden (mmol/L × år) er avgjørende for utfallet, der livslang eksponering for lavere nivåer av aterogene faktorer er forbundet med redusert risiko for kardiovaskulær sykdom (2). I Norge brukes risikomodellen NORRISK 2 for å estimere tiårsrisiko for hjerteinfarkt og hjerneslag for individer over 45 år, og den har blant annet vist god evne til å identifisere høyrisikoindivider (3). I modellen inngår variabler som alder, systolisk blodtrykk, totalkolesterol og familiehistorikk. Spesifikk genetisk informasjon utover familiehistorikk inkluderes ikke, til tross for at slike data tilsynelatende har lovende klinisk verdi (4). Nylig ble det imidlertid vist at det å kombinere en genetisk risikoscore med tradisjonelle risikofaktorer hadde liten effekt på risikoestimerer for kardiovaskulær sykdom (5, 6). Det er derfor nærliggende å tro at genetiske data ikke har noen plass i primærforebygging av hjerte- og karsykdom – men er det riktig slutning?

Tiden leger ikke alle sår

Når man sammenligner genetiske risikoscorer med etablerte risikomodeller, er det

grunnleggende at man i tillegg til *hva* de forteller oss, tar i betraktning *når* de kan fortelle oss det. Genetisk risiko kan kalkuleres fra fødselen, mens tradisjonelle risikofaktorer forteller lite om kardiovaskulær sykdomsrisiko før patologiske fenotyper som hypertensjon og høyt kolesterolnivå har kommet til uttrykk. I tillegg vil en mann uten åpenbare risikofaktorer som er gammel nok for NORRISK 2, gjerne allerede ha subklinisk aterosklerose og følgelig økt sykdomsrisiko som ikke fanges opp (7).

«Det virker åpenbart at genetiske data kan gi verdifull tilleggsinformasjon til tradisjonelle undersøkelser»

Det gir liten mening å sammenligne effekten av en tradisjonell prediksjonsmodell med en som også inkluderer genetisk data, nettopp fordi en av hovedstyrkene til genetisk risiko er at den er medfødt og kan si noe om risikoen for å utvikle en fenotype før den har manifestert seg. Med tanke på hvor viktig kumulativ eksponering for risikofaktorer som LDL-kolesterol er for endelig sykdomsrisiko, virker det åpenbart at genetiske data kan gi verdifull tilleggsinformasjon til tradisjonelle undersøkelser, særlig ut fra et preventivt perspektiv.

Forebygging bør være sentralt

Nylig kunne funn fra CARDIA-studien (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) vise hvordan total eksponeringstid modifiserer kardiovaskulær risiko assosiert med LDL-kolesterol (8). Det man også så, var at *når* perioden med forhøyet LDL-kolesterolnivå inntraff, var en viktig uavhengig

risikofaktor; jo tidligere i livet eksponeringen fant sted, desto større var den senere risikoen. Med andre ord hadde personene med stigende LDL-kolesterolnivå lavere risiko enn de med synkende nivå ved samme totale eksponeringstid.

Gener kan tidlig indikere sykdomsrisiko, noe som åpner for enkel, effektiv og ikke-medikamentell forebygging av vanlige livsstilssykdommer samt muligheten til å dra nytte av effekten av bedre intervensjonstiming. Ettersom redusert eksponeringstid for LDL-kolesterol kan ha betydelig preventiv effekt, kan man argumentere for at testing av assosierte genvarianter kan bidra til tiltak tidlig i livet som sikrer god kardiovaskulær helse senere i livet. En genetisk risikoscore vil, i motsetning til score beregnet med tradisjonelle risikomodeller, kunne identifisere høyrisikoindivider før den økte risikoen reflekteres i blodverdiene.

Det finnes mange grunner til at man ikke bør screene mennesker som fremstår som friske, og dette gjelder også bruk av genetiske tester for å grave i risikofaktorer som sannsynligvis aldri vil gjøre seg gjeldende. Når det kommer til modifiserbare og utbredte lidelser som hjerte- og karsykdom, er det imidlertid verdt å utforske alternativer som kan bidra til redusert forekomst. Høy grad av både fenotypisk plastisitet og klinisk signifikans er naturligvis helt avgjørende for om man kan forsvare det å formidle genetisk risiko til pasienter – og det er tilfellet for LDL-kolesterol.

Mottatt 20.10.2020, første revisjon innsendt 6.11.2020, godkjent 16.11.2020.

KARSTEN ØVRETVEIT

karsten.ovretveit@ntnu.no
er stipendiat ved Fakultet for medisin og helsevitenskap ved NTNU.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Borén J, Chapman MJ, Krauss RM et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 41: 2313–30.
- Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2019; 322: 1381–91.
- Mirza Y, Prestgaard EE, Selmer R et al. Tiårsprediksjon av hjerte- og karsykdom hos friske norske menn basert på NORRISK-2. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi:10.4045/tidsskr.20.0089.
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018; 50: 1219–24.
- Elliott J, Bodinier B, Bond TA et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score-enhanced prediction model vs a clinical risk score for coronary artery disease. *JAMA* 2020; 323: 636–45.
- Mosley JD, Gupta DK, Tan J et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score compared with a clinical risk score for incident coronary heart disease. *JAMA* 2020; 323: 627–35.
- Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A et al. Prevalence, vascular distribution, and multi-territorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort. *Circulation* 2015; 131: 2104–13.
- Domanski MJ, Tian X, Wu CO et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1507–16.

Foreldreveiledning ved depresjon

Samtaler om barnas situasjon med foreldre som er deprimerte, er noen av de viktigste samtalene man kan ha som behandler, ikke minst i forebyggende øyemed.

Foreldrerollen er en av de mest krevende rollene man kan ha. I utgangspunktet opplever foreldre flest at de ofte ikke strekker til. Ideelt sett skal man være en god lytter og problemløser, tålmodig, tilstedeværende og ivaretakende. Slike kvaliteter makter de færreste av oss å utvise konsekvent. Enda vanskeligere kan det bli når man er deprimert.

Vanlige symptomer på depresjon er nedstemthet, redusert energi, tap av motivasjon og initiativ, økt grad av irritasjon, svekket konsentrasjon og hukommelse, og problemer med å ta beslutninger og fullføre oppgaver. Alle disse symptomene kan svekke mestringen av foreldrerollen.

Barn reagerer forskjellig når foreldre er deprimerte. De kan bli stille og innadvendte, utagerende og tverre, bekymrete og rastløse. Små barn kan bli masete og klamre seg til foreldrene. Tenåringen er kanskje sjeldnere hjemme, eller blir selvoppofrende og overinvolvert. Barna kan komme til å få oppgaver som de ikke er modne for. Til en viss grad kan ansvar gi opplevelse av mestring. Men når oppgavene står i veien for barnets utvikling og egne omsorgsbehov, kommer ansvaret med en for stor pris.

Depresjon hos foreldre er forbundet med utvikling av problemer hos barn, også ved oppfølging etter flere år (1). De negative konsekvensene kan være både psykiske plager og atferdsproblemer, som angst-

symptomer, depressive symptomer, svekket selvfølelse, redusert sosial kompetanse og økt aggressivitet.

Viktige samtaler

Som helsepersonell må vi ikke ta for gitt at en depresjon innebærer dårligere foreldrefungering. Foreldre gir gjerne det siste de har av energi og engasjement til barna. Mange makter, selv under en depresjon, å ivareta barna på en god måte. Samtidig bør vi ha en praksis der vi snakker med foreldrene om barna og deres situasjon.

Plikten til å ivareta barna når mor eller far er syk, er nedfelt i lov om helsepersonell (2), men synes ikke i tilstrekkelig grad å være implementert i helsetjenestene.

Noen behandlere kan ha motforestillinger mot å spørre om barnets situasjon. De ønsker kanskje ikke å så tvil om pasientens evne til å ta vare på barnet. De kan oppleve slike spørsmål som for private, eller de kan ha stramme tidsrammer. Kanskje håper man at andre hjelpeinstanser tar tak i temaet. Den viktigste barrieren er trolig ikke at man undervurderer betydningen av temaet, men at man mangler trening og kan føle seg usikker.

Fleksibel tilrettelegging

Vi har ved Diakonhjemmet Sykehus utarbeidet en veileder for leger til bruk i slike samtaler. Denne veilederen er fritt tilgjengelig på nett, og her presenterer vi råd om hvordan du som lege kan legge til rette for en god samtale med pasienten. Veilederen (3) er en verktøykasse av intervensjoner, og du som lege kan fleksibelt benytte tiltak som er hensiktsmessige for den enkelte pasient. Tiltakene integreres i den ordinære hjelpen. Omfanget vil avhenge av hvilket samarbeid du har med pasienten og av tidsrammene.

Selv har vi god erfaring med å spørre om den andre forelderen kan være med i en samtale. Det gir mulighet for å tenke høyt

sammen om barnas situasjon og behov. Dessuten får partneren mulighet til å stille spørsmål om depresjon og behandling, og om hva man på hjemmefronten kan gjøre for å bidra.

Råd til samtalen

Innta en åpen holdning. Spør om hvordan pasienten tenker at depresjonen påvirker foreldrefunksjonen, og hvordan barna blir berørt. Hvordan har barnet det i barnehagen eller på skolen? Har noen vært bekymret? Er barnet blitt mer trist, sint eller tilbaketrukket? Det er kanskje ikke grunnlag for en bred kartlegging, men spørsmål kan stimulere til bevisstgjøring og en god dialog.

Taushet om depresjon har omkostninger. Hvis foreldre unngår å fortelle noe om problemene, er barnet overlatt til sin egen fantasi. Spør derfor om foreldrene snakker med barna om depresjonen, og på hvilken måte. Spør også om hva de tror barna lurer på eller er bekymret for. Si at selv små barn vanligvis oppfatter mer enn det vi voksne tenker og tror at de gjør.

Det finnes ingen fasit for hva man som foreldre skal si til barna sine ved depresjon, bare at det er viktig å fange opp barnets opplevelse og sette ord på det som skjer, og gi sannferdige og støttende forklaringer. Gode forklaringer skiller mellom depresjon og angst som psykisk lidelse, og vanlige følelser av tristhet og frykt som vi alle har. I tillegg inneholder de ord og metaforer som barn på ulike alderstrinn kan forstå. I veilederen får du eksempler på formuleringer. Du får også innspill om hvordan samtaler med barna kan rammes inn. Dessuten får du råd om hvordan du kan ha en fellessamtale med foreldre og barn på ditt kontor, om det er ønskelig. Samtaler med barn er gjerne korte, men deres utbytte kan være stort.

Mottatt 14.10.2020, første revisjon innsendt 29.10.2020, godkjent 9.11.2020.

TORKIL BERGE

torkil.berge@diakonsyk.no
er psykologspesialist og fagutviklingsrådgiver ved Voksenpsykiatrisk avdeling Vinderen, Diakonhjemmet Sykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ELLEN ØSTBERG

er klinisk sosionom, familierapeut og barneansvarlig ved Voksenpsykiatrisk avdeling Vinderen, Diakonhjemmet Sykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y et al. Offspring of depressed parents: 20 years later. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1001-8.
- 2 LOV-1999-07-02-64. Lov om helsepersonell mv. (helsepersonelloven). Lest 9.11.2020.
- 3 Berge T, Østberg E. Foreldreveiledning ved depre-

sjon - en guide for behandlere og rådgivere. Diakonhjemmet Sykehus. Lest 9.11.2020.

1x
DAGLIG



ENERZAIR® BREEZHALER®

Den første LABA/LAMA/
ICS kombinasjonen for
astma i én inhalator, med
dosering en gang daglig



ONCE DAILY
ENERZAIR®
breezhaler®

Indacaterol acetate / glycopyrronium bromide /
mometason furoate inhalation powder



NYTT PRODUKT
NÅ GODKJENT*



**DOKUMENTERT EFFEKT*
OG INFLAMMASJONS-
KONTROLL^{1,2}**



**TRANSPARENT KAPSEL
GJØR DET ENKELT Å SE
AT HELE DOSEN ER TATT¹**



**1x
DOSERING EN
GANG DAGLIG¹**

ENERZAIR® BREEZHALER® er p.t. ikke refusjonsberettiget. Søknad om refusjon er under behandling.

ENERZAIR® BREEZHALER® er indisert som vedlikeholdsbehandling for voksne pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med vedlikeholdsbehandling med kombinasjon av en langtidsvirkende beta2-agonist og høydose inhalert kortikosteroid, og som har opplevd én eller flere astmaeksaserbasjoner det siste året.¹

* I symptomatiske pasienter til tross for behandling med medium- eller høy-dose LABA/ICS. 2 Data fra en 52 ukers randomisert studie med 3092 pasienter utilstrekkelig kontrollert på LABA/ICS. Primært endepunkt ble møtt: ENERZAIR® BREEZHALER® ga en signifikant forbedring i lungefunksjon målt ved trough FEV1 på +76 ml (95% KI: 41, 111) og +65 ml (95% KI: 31, 99) ved uke 26 sammenliknet med korresponderende doser IND/MF. Sekundært hovedendepunkt, forbedring i ACQ-7 score med ENERZAIR® BREEZHALER® sammenliknet med IND/MF ved uke 26, ble ikke møtt. Dog viste alle fem studiearmene likeverdig og klinisk relevant forbedring fra baseline.² Se [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) for ytterligere informasjon om andre sekundæranalyser. Forekomst av bivirkninger var balanserte og sammenliknbare på tvers av behandlingsarmene. De vanligste bivirkningene var astmaeksaserbasjoner og nasofaryngitt. For fullstendig sikkerhetsinformasjon, se produktinformasjonen under eller <https://www.felleskatalogen.no/medisin/enerzair-breezhaler-novartis-677584>.

ACQ-7, Asthma Control Questionnaire-7; KI, konfidensintervall; FEV1, forsert ekspiratorisk volum i ett sekund; ICS, inhalerte kortikosteroider; IND, indakaterolacetat; LABA, langtidsvirkende beta2-agonist; MF, mometasonfuroat.

ENERZAIR® BREEZHALER® «Novartis»

Adrenergikum + antikolinergikum + kortikosteroid. ATC-nr.: R03A L12
Forkortet produktinformasjon: Denne produktinformasjonen er en forkortet versjon av den godkjente Felleskatalogteksten datert 27.08.2020, basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 03.07.2020 **INHALASJONSPULVER, harde kapsler 114 µg/46 µg/136 µg:** Hver kapsel inneholder: Indakaterolacetat tilsv. indakaterol 150 µg, glycopyrroniumbromid tilsv. glycopyrronium 50 µg, mometasonfuroat 160 µg, laktose, magnesiumstearat. Hver avgitte dose inneholder: Indakaterolacetat tilsv. indakaterol 114 µg, glycopyrroniumbromid tilsv. glycopyrronium 46 µg, mometasonfuroat 136 µg. **Indikasjoner:** Vedlikeholdsbehandling av astma hos voksne som ikke er tilstrekkelig kontrollert med vedlikeholdsbehandling med kombinasjon av langtidsvirkende β2-agonist og høydose inhalert kortikosteroid, og som har opplevd én eller flere astmaeksaserbasjoner det siste året. **Dosering:** Voksne: Anbefalt dose er inhalasjon av innholdet i 1 kapsel 1 gang daglig til samme tid hver dag. Maks. anbefalt dose er 114 µg/46 µg/136 µg 1 gang daglig. Glemte dose: Tas så snart som mulig hvis den huskes samme dag. Neste dose tas som normalt neste dag. 2 doser på samme dag anbefales ikke. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering påkrevd ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Skal kun brukes dersom forventet nytte oppveier potensiell risiko. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering påkrevd ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet skal utvises ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR <30 ml/minutt/1,73 m²) eller terminal nyresvikt som krever dialyse. Barn <18 år: Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen data. Eldre ≥65 år: Ingen dosejustering påkrevd. **Administrering:** Kun til inhalasjon ved bruk av Enerzair Breezhaler-inhalatoren som kommer med hver ny forskrivning. Pasienten skal instrueres i riktig inhalasjonsteknikk, se pakningsvedlegg. Kapslene må kun fjernes fra blisteret umiddelbart før bruk. Etter inhalasjon bør munnen skylles med vann ut til svelget. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Vorsiktighetsregler:** Sykdomsforverring: Skal ikke brukes til å behandle akutte astmasymptomer, inkl. akutte episoder med bronkospasme, hvor kortidsvirkende bronkodilatorer er nødvendige. Behandling skal ikke avbrytes uten overvåking av lege, da symptomer kan komme tilbake etter seponering. Det anbefales ikke at behandlingen avbrytes brått. Ved utilstrekkelig effekt bør pasienten fortsette behandlingen, men oppsøke medisinsk hjelp. Økt bruk av bronkodilatorer for symptomlindring indikerer sykdomsforverring, og behandlingen må vurderes. Plutselig og progressiv forverring av astmasymptomer er potensielt livstruende, og medisinsk vurdering bør gjøres umiddelbart. **Overfølsomhet:** Akutte overfølsomhetsreaksjoner er sett. Ved tegn på allergiske reaksjoner, spesielt angioødem, urticaria eller hudutslett, skal behandlingen seponeres umiddelbart og alternativ behandling startes. **Paradoksal bronkospasme:** Kan oppstå. Kan være livstruende. Dersom dette oppstår, skal behandlingen seponeres umiddelbart og alternativ behandling startes. **Kardiovaskulære effekter:** β2-agonister kan gi klinisk signifikant kardiovaskulær effekt, som økt puls, blodtrykk og/eller symptomer, og seponering kan være nødvendig. Skal brukes med forsiktighet ved kardiovaskulær sykdom (koronararteriesykdom, akutt hjerteinfarkt, hjertearytmier, hypertensjon), krampeledelse, tyreotoksikose og uvanlig følsomhet for β2-agonister. Sikkerhet er ukjent ved ustabil iskemisk hjertesykdom, hjerteinfarkt de siste 12 månedene, NYHA klasse III/IV venstre

ventrikkelsvikt, arytm, ukontrollert hypertensjon, cerebrovaskulær sykdom, tidligere QT-forlengelse og ved bruk av legemidler kjent for å forlenge QT. β2-agonister er rapportert å gi EKG-enderinger, som utflating av T-bølgen, QT-forlengelse og senkning av ST-segmetet. Bør brukes med forsiktighet ved kjent eller mistenkt QT-forlengelse eller ved behandling med legemidler som påvirker QT-intervallet. **Hypokalemi:** β2-agonister kan gi signifikant hypokalemi og potensielt kardiovaskulære bivirkninger. Reduksjon av serumkalium er vanligvis forbigående og tilskudd er vanligvis ikke nødvendig. Ved alvorlig astma kan hypokalemi potenseres av hypoksi og samtidig behandling med andre legemidler, noe som kan øke sannsynligheten for hjertearytmier. **Hyperglykemi:** Inhalasjon av høye doser kan gi plasmaglukoseøkning. Plasmaglukose bør monitoreres nøye hos diabetikere etter behandlingsstart. **Antikolinerge effekter:** Bør brukes med forsiktighet ved trangvinkelglaukom eller urinretensjon. Pasienten bør informeres om symptomer på akutt trangvinkelglaukom, og instrueres til å stoppe behandlingen og kontakte lege umiddelbart ved symptomer. **Alvorlig nedsatt nyrefunksjon:** Se Dosering. **Orofaryngeale candidainfeksjoner:** Risikoen reduseres ved å skylle munnen eller gurgle med vann ut til svelget, eller å pusse tennene etter inhalasjon. **Systemiske kortikosteroideffekter:** Kan oppstå, spesielt ved høye doser over lengre perioder. Kan inkludere Cushings syndrom, cushingoide trekk, binyresuppresjon, veksthemning hos barn og ungdom, reduksjon i benmineralitet, katarakt, glaukom og, mer sjelden, psykologiske eller atferdsbetingede effekter, inkl. psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelse, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn). Det er derfor viktig at dosen titreres til laveste dose som opprettholder effektiv astmakontroll. **Synsforstyrrelser** er rapportert ved bruk av kortikosteroider, inkl. inhalerte. Ved symptomer som tåkesyn/andre synsforstyrrelser skal henvisning til øylege vurderes for evaluering av mulige årsaker, som katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs koriorietinopati (CSCR). Skal brukes med forsiktighet ved lungetuberkulose eller ved kroniske eller ubehandlede infeksjoner. **Hjelpstoff:** Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukosegalaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Spesifikke interaksjonsstudier er ikke utført, og informasjon om interaksjonspotensialet er derfor basert på hvert av virkestoffene. Brukes med forsiktighet sammen med MAO-hemmere, TCA eller legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet, da effekten på QT-intervallet kan forsterkes. Samtidig hypokalemi behandling med metylxantinderivater, steroider eller ikke-kaliumsparende diuretika kan potensere mulig hypokalemi effekt av β2-agonister. Bør ikke gis sammen med betablokkere, med mindre det ikke kan unngås. Hvis nødvendig bør kardioselektive betablokkere foretrekkes, men de skal gis med forsiktighet. Hemming av CYP3A4 og P-gp påvirker ikke sikkerheten av terapeutisk dose, men øker systemisk eksponering av indakaterol eller mometasonfuroat opptil 2 ganger. Samtidig bruk av andre langtidsvirkende muskarinantagonister eller langtidsvirkende β2-agonister anbefales ikke, da det kan forsterke bivirkninger. **Graviditet, amning og fertilitet:** Graviditet: Utilstrekkelige data fra bruk hos gravide. I dyrestudier har mometasonfuroat ført til misdannelser og redusert overlevelse og vekst hos fostre. Indakaterol relaksere glatte muskulatur i livmor og kan hemme fødsel. Bør kun brukes dersom forventet nytte oppveier mulig risiko. Amning: Ingen humane data. Andre inhalerte kortikosteroider utskilles i morsmelk. Indakaterol,

glycopyrronium og mometasonfuroat er påvist i melk hos lakterende rotter, glycopyrronium i opptil 10 x høyere konsentrasjon enn i blodet til hunnrotter etter i.v. administrering. Det må tas en beslutning om amning skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering.

Bivirkninger:

Frekvens	Bivirkning
Svært vanlige	
Infeksjoner	Nasofaryngitt
Luftveier	Astmaeksaserbasjon
Vanlige	
Gastrointestinale	Gastroenteritt
Generelle	Feber
Hjerte	Takykardi
Immunsystemet	Overfølsomhet
Infeksjoner	Candidiasis, uriveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon
Luftveier	Dysfoni, øde, orofaryngeal smerte
Muskel-skjelettsystemet	Muskelkramper, muskel-skjelettsmerter
Neurologiske	Hodepine
Mindre vanlige	
Gastrointestinale	Munn tørrhet
Hud	Kløe, utslett
Nyre/urinveier	Dysuri
Stoffskifte/ernæring	Hyperglykemi
Øye	Katarakt

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Sannsynligvis forbundet med farmakologisk virkning av enkeltkomponentene. Behandling: Symptomatisk og støttende. Kardioselektive betablokkere kan vurderes ved β2-adrenerge effekter, men kun under tilsyn av lege og med stor forsiktighet pga. mulighet for bronkospasme. Se Giftinformasjonen anbefalinger for indakaterol R03A C18, glycopyrroniumbromid R03B B06 og glukokortikoider H02A B på www.felleskatalogen.no. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet. **Pakninger, priser og refusjon:** 114 µg/46 µg/136 µg: 30 stk. (blister + 1 inhalator) 580713 kr. 818,60. 90 stk. (blister + 1 inhalator) 398265 kr. 2211,70. **Sist endret:** 27.08.2020 Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 03.07.2020

Referanser: 1. ENERZAIR BREEZHALER SPC datert 03.07.2020 2. Kerstjens HA, Maspero J, Chapman KR et al. IRIDIUM trial investigators. Once-daily, single-inhaler mometason-indacaterol-glycopyrronium versus mometason-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Jul 9.

NOVARTIS NORGE AS, PB. 4284, Nydalen, 0401 OSLO
Tlf: 23 05 20 00 - www.novartis.no NO2010074219



E-helse?

Norghistoriens største, mest kostbare og risikofylte IT-prosjekt er først og fremst et helseprosjekt. Elektronikken er bare et medium.

Dette innlegget springer ut av sommerens debatt om norghistoriens største IT-prosjekt, som har fått navnet Akson (1). Akson er et anskaffelsesprosjekt for journalprogram og elektronisk samhandling som har grunnlag i stortingsmelding nr. 9 (2012–13) *En innbygger – én journal*. Akson er estimert å koste 11 milliarder kroner i kjøp og implementering og ytterligere 11 milliarder i effekt- og produktivitetstap i innføringsårene. Dette er med andre ord et gedigent helseprosjekt. Et e-helseprosjekt, mener jeg vel? Nei, egentlig ikke.

Hva er e-helse egentlig?

E-helse er ett verktøy blant mange i pasientbehandlingen. Å journalføre sykehistorie, funn, vurderinger og behandlingsplaner er en uunnåelig og nødvendig del av fagutøvelsen, og dette gjelder selvsagt for alle helsefagene. På samme måten er undersøkelses- og prøvetakingsutstyr, legemidler og utredning- og behandlingsprosedyrer essensielle deler av fagutøvelsen.

«Beslutninger om digitalisering i helsetjenesten opererer ved siden av den tradisjonelle medisinskfaglige verdenen»

Vi ønsker oss alle et godt fungerende e-helseverktøy. På sitt beste er e-helse et sett av programmerte funksjonaliteter som understøtter arbeidsflyten i pasientbehandlermøtet, slik at pasientens behov for informasjon og kvalitet i helsetjenesten ivaretas, samtidig som behandleren settes i stand til å utnytte sin tid og helsevesenets ressurser rasjonelt. E-helse kan oppsummeres med følgende punkter: gjenbruk av data, automatiserte rutineoppgaver, relevant beslutningsstøtte og oppsummert informasjon til neste ledd i behandlingsskjeden.

Begrepene pasientsikkerhet og forbedringsarbeid er godt innarbeidet, og e-helse

er et viktig middel for å oppnå dette. Det er derfor påfallende at de fleste leger og annet helsepersonell som jeg møter, har et resigert forhold til sin påvirkningskraft på digitalisering i helsetjenesten.

Hva gjør vi med det?

Tenk deg at du er overlege i en sykehusspesialitet, og en dag stiller lederen din deg spørsmålet: «Hvilke funksjonaliteter savner du i journalprogrammene du bruker til daglig, og hvilke funksjonaliteter bør fungere bedre?» Tenk deg videre at du fikk tid til å sitte sammen med programutviklere og beskrive løsninger og at du og din leder deretter kunne prioritere hvilke løsninger som skulle lages og forbedres først.

Leger er vant til å forholde seg til bestillinger av medisinsk teknisk utstyr, og håndtering og bruk av både generelt og spesialisert medisinsk teknisk utstyr er blitt en selvsagt del av utdanningen av legespesialister. Tilsvarende opplæring i bestilling og håndtering av digitale funksjonaliteter har imidlertid ikke blitt en selvsagt del. Hvorfor ikke?

To verdener

Ledere i helsesektoren har ansvar for drift og systematiske tiltak for pasientsikkerhet med utgangspunkt i pasient-behandler-møtene. Beslutninger om digitalisering ligger likevel stort sett ikke i hendene på helselederne, men hos enten IT-avdelingen i kommunene eller i de regionale helseforetakene. Beslutninger om digitalisering i helsetjenesten opererer dermed ved siden av den tradisjonelle medisinskfaglige verdenen med sin utvikling av faglige prosedyrer, forskning, pasientsikkerhetstiltak, medisinsk teknisk utstyr, legemiddelutprøving osv.

Storbritannia og USA har gjort forsøk på å bygge bro mellom disse to verdenene ved å opprette egne stillinger for henholdsvis leger og sykepleiere i e-helseprosjektene (CCIO – chief clinical information officer (Storbritannia) og CMIO – Chief medical information officer og CNIO – Chief nursing information officer (USA)). Det er illustrerende for problemstillingen at ulike sykehusorganisasjoner har valgt å plassere slike stillinger hos alt fra IT-avdelingen og kvalitetsavdelingen til sjefslegen eller direktørens ledergruppe.

Hva svarer helsepersonell?

«Hva er viktigst for deg når det gjelder samhandling med spesialisthelsetjenesten?»

Dette spørsmålet ble stilt av Direktoratet for e-helse i arbeidsgruppene til Akson i august 2019, hvor undertegnede deltok som kommuneoverlege. 23 leger og 28 sykepleiere fra hele helsetjenesten besvarte spørsmålet.

Svaret som troner på suveren førsteplass, er trygg utveksling av pasientens legemiddelliste. Derfor er det svært uheldig at nettopp dette e-helsetiltaket er forsinket. Pasientens legemiddelliste var beskrevet som en fortsettelse av innføringen av e-resept i 2012. Prosjektet har for øvrig fått slakt av ekstern kvalitetssikrer for sin manglende styring, ledelse og finansiering (2).

«Helseledere må slutte å la seg skremme eller utdefinere av bokstaven e i e-helse»

På andre- og tredjeplass følger deling av prøvesvar og radiologiske beskrivelser og dokumentdeling. Dette har nå funnet sin form med kjernejournal som vektor. Dette er ikke en ny idé, men det måtte en koronapandemi til for å få til en nødvendig forskriftsendring.

Allmennlegenens EPJ-løft

Tenk deg at du er fastlege og en dag får spørsmålet «Hvilke funksjonaliteter må bli bedre i journalprogrammet ditt?» Dette spørsmålet er aldri blitt stilt av noen helseledere, dels fordi de aller fleste kommuner mangler en lederlinje for fastlege-tjenesten, dels fordi nasjonal e-helsemyndighet, organisert som direktorat, møter utfordringer med kommunenes styringsstruktur. Dette siste poenget er for øvrig verdt å merke seg i Akson-saken. Likevel samlet en gruppe allmennleger seg i 2010 og laget en liste på 32 funksjonaliteter. Listen fikk navnet EPJ-løftet (3). Godt arbeid fra Legeforeningen gjennom normaltariiforhandlingene i 2014 resulterte i en avtale med staten om 17 millioner kroner årlig. Dette brukes til frikjøp av allmennleger som sammen med programutvikleren og prosjektledere gjør journalprogrammene i norsk allmennpraksis til de beste som finnes i Norge i dag (4).

Ta bort e-en i e-helse?

Å plassere ansvaret og beslutningsmyndigheten over e-helseverktøyet utenfor den

vanlige ledelsesstrukturen i helsevesenet har bidratt til fremmedgjøring og forsinkelse i utviklingen av verktøy som understøtter kvalitet og pasientsikkerhet. Noen sentrale eksempler på forsinkede løsninger er elektroniske epikriser mellom sykehus, dokumentdeling, pasientens legemiddelliste, e-multidose, kronologiske notater i journalen og én pålogging. Digital transformasjon

i helsetjenesten betinger at helseledere settes i stand til å målbare klinikernes behov for bedre systemer. Og helseledere må slutte å la seg skremme eller utdefinere av bokstaven e i e-helse.

Mottatt 30.10.2020, godkjent 13.11.2020.

SUSANNE MONICA PRØSCH

susannepresch@hotmail.com

er spesialist i allmenntjenestemedisin og avdelingssjef ved Avdeling indremedisin B, Sykehuset i Vestfold. Hun leder faggruppen for EPJ og elektronisk samhandling i Norsk forening for allmenntjenestemedisin og er medlem av IT-utvalget i Den norske legeforening. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun får honorar for å representere Legeforeningen i Utvalg for tjenestetyper og i SamUT samt for workshops i EPJ-løftet.

LITTERATUR

- 1 Direktoratet for e-helse. Akson – felles kommunal journal og helhetlig samhandling. Lest 13.11.2020.
- 2 Storvik AG. Rapport om legemiddelliste: – Det synes ikke å foreligge noen troverdig plan. Dagens Medisin 26.8.2020. Lest 13.11.2020.
- 3 Fra da til nå – den lange historien om elektronisk pasientjournal i legekantor. Oslo: Norsk forening for allmenntjenestemedisin, 2015. Lest 13.11.2020.
- 4 Direktoratet for e-helse. EPJ-løftet - program for EPJ-utvikling. Lest 13.11.2020.

ANNONSE

Spiolto Respimat «Boehringer Ingelheim»

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

ATC-nr.: R03A L06

T INHALASJONSVÆSKE, oppløsning 2,5 μ g/2,5 μ g i Respimat gjenbruksinhalator: Hver levert dose inneholder: Tiotropiumbromidmonohydrat tils. tiotropium 2,5 μ g, olodaterolhydroklorid tils. olodaterol 2,5 μ g, benzalkoniumklorid, dinatriumedetat, saltsyre, vann. **Indikasjoner** Bronkodilatorende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). **Dosering Voksne inkl. eldre:** 2 inhalasjoner 1 gang pr. døgn, til samme tid hver dag. Anbefalt dosering bør ikke overskrides. **Barn og ungdom <18 år:** Bruk ved kols er ikke relevant. **Administrering:** Kun til inhalasjon. Inhaleres vha. Respimat gjenbruksinhalator. **Kontraindikasjoner** Overfølsomhet for innholdsstoffene, atropin eller dets derivater, f.eks. ipratropium eller oksitropium. **Forsiktighetsregler Astma:** Bør ikke brukes ved astma, da effekt og sikkerhet ved astma ikke er undersøkt. **Akutt bronkospasme:** Ikke indisert for behandling av akutt bronkospasme, dvs. som akuttbehandling. **Paradoksall bronkospasme:** Legemidler som inhaleres kan gi paradoksall bronkospasme som kan være livstruende. Behandlingen må da avbrytes umiddelbart og erstattes med alternativ behandling. **Systemiske effekter:** Brukes med forsiktighet ved trangvinkeleglaikom, prostatahyperplasi eller blårehalsobstruksjon. Pasienten bør advares mot å få sprayen i øynene. Dette kan utløse eller forverre trangvinkeleglaikom, gi øyesmerter eller ubehag, forbigående tåkesyn, halo eller fargefenomen sammen med tåre øyne som følge av økt blodtilførsel i konjunktiva eller ødem i kornea. Ved symptomer på trangvinkeleglaikom skal behandlingen avbrytes og lege kontaktes umiddelbart. Munntørhet, som er sett ved antikolinerg behandling, kan over lengre tid gi karies. **Nedsatt nyrefunksjon:** Plasmakonsentrasjonen øker ved nedsatt nyrefunksjon. Skal derfor kun brukes ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} \leq 50 ml/minutt) hvis forventet nytte oppveier potensiell risiko. **Kardiovaskulære effekter:** Brukes med forsiktighet ved nylig hjerteinfarkt, ustabil eller livstruende hjertearytmi, paroxysmal takykardi eller nylig sykehusinnleggelse med hjertesvikt, pga. begrenset erfaring. Kan gi klinisk signifikant kardiovaskulær effekt hos enkelte, målt som økning i hjertefrekvens, blodtrykk og/eller symptomer. Seponering bør vurderes dersom dette oppstår. Langtidsvirkende β_2 -agonister bør brukes med forsiktighet ved kardiovaskulære lidelser, spesielt iskemisk hjertesykdom, alvorlig dekompenstert hjertesvikt, hjerteflytmier, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, hypertensjon og aneurisme, ved krampelidelser eller tyreotoksikose, kjent eller mistenkt forlengelse av QT-intervallet, og hos pasienter som er uvanlig følsomme overfor sympatomimetiske aminer. **Hypokalemi:** β_2 -agonister kan føre til hypokalemi, som er en potensiell risikofaktor for utvikling av kardiovaskulære bivirkninger. Ved alvorlig kols kan dette forsterkes av hypoksi og samtidig behandling som øker faren for hjertearytmi. **Hyperglykemi:** Inhalasjon av høye doser kan gi økt glukosenivå i plasma. **Anestesi:** Forsiktighet bør utvises ved planlagte operasjoner der det skal brukes halogenert hydrokarbon som anestesi, da det er økt risiko for kardielle bivirkninger av betaagonistiske bronkodilatorer. Preparatet skal ikke brukes sammen med andre langtidsvirkende β_2 -agonister. **Hypersensitivitet:** Akutte hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme etter inhalasjon. **Hjelpestoffer:** Inneholder benzalkoniumklorid som kan gi tungpustethet og pusteproblemer, spesielt hos astmapasienter. **Bilkyring og bruk av maskiner:** Svimmelhet eller tåkesyn kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner. Samtidig bruk av tiotropiumbromid og andre antikolinergika er ikke undersøkt og anbefales derfor ikke. Samtidig bruk av andre adrenerge preparater (alene eller i kombinasjon) kan forsterke virkningene av preparatet. Samtidig behandling med xantinderivater, steroider eller ikke-kaliumsparende diuretika kan forsterke enhver hypokalemiisk effekt av olodaterol. Betablokkere kan svekke eller blokkere effekten av olodaterol. Kardioselektive betablokkere kan vurderes, men bør gis med forsiktighet. Effekten av olodaterol på det kardiovaskulære systemet kan forsterkes av MAO-hemmere, TCA eller andre legemidler som kan forlenge QT_C-intervallet. Samtidig bruk av ketokonazol, en potent P-gp- og CYP3A4-hem-

mer, øker systemisk eksponering av olodaterol med ca. 70%. Ingen dosejustering er nødvendig. **Graviditet, amning og fertilitet:** Graviditet: Begrenset data. Det anbefales å unngå bruk under graviditet. **Amning:** Ukjent om tiotropium eller olodaterol går over i morsmelk. Det må tas en beslutning om amning skal opphøre eller behandling avstås fra basert på nytte-/risikoverdning. **Fertilitet:** Ingen data. **Bivirkninger** Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Gastrointestinale: Munntørhet. Hjerne/kar: Takykardi. Luftveier: Dysfoni, hoste. Neurologiske: Svimmelhet, hodepine. Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$): Gastrointestinale: Forstoppelse, gingivitt, kvalme, orofaryngeal candidiasis, stomatitt. Hjerne/kar: Atrieflimmer, palpitasjoner, supraventrikulær takykardi, hypertensjon. Hud: Angioødem, urticaria, kløe, utslett. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Luftveier: Epistakse, laryngitt, faryngitt, bronkospasme. Muskel-skjelettsystemet: Ryggmerter, artralgi, hevelse i ledd. Neurologiske: Søvnløshet. Nyre/urinveier: Urinretensjon, urinveisinfeksjon, dysuri. Øye: Tåkesyn. **Ukjent frekvens:** Gastrointestinale: Intestinal obstruksjon, paralytisk ileus, karies, dysfagi, gastroøsofageal reflukssykdom, glossitt. Hud: Tørr hud, hudinfeksjon og hudsår. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Infeksjoner: Nasofaryngitt. Luftveier: Sinusitt. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering. Øye: Glaukom, økt intraokulært trykk. Økt antikolinerg effekt kan forekomme med økende alder. **Bivirkninger relatert til langtidsvirkende β_2 -agonister:** Arytmi, myokardial iskemi, angina pectoris, hypotensjon, tremor, nervøsitet, muskelkramper, tretthet, sykdomsfølelse (malaise), hypokalemi, hyperglykemi og metabolsk acidose. **Overdosering/Forgiftning Symptomer:** Høye doser tiotropiumbromid kan gi antikolinerge tegn og symptomer. Overdose av olodaterol kan gi forsterkning av bivirkninger typiske for β_2 -agonister. **Behandling:** Støtende og symptomatisk. Alvorlige tilfeller bør innlegges på sykehus. Kardioselektive betablokkere kan vurderes med ytterste forsiktighet. **Se Giftnormasjonsens anbefalinger:** For tiotropiumbromid R03B B04 og olodaterol R03A C19 **Egenskaper Virkningsmekanisme:** Kombinasjonen gir additiv bronkodilatorasjon pga. ulike virkningsmekanismer. Tiotropiumbromid bindes til muskarine reseptorer. I luftveiene vises en selektiv, kompetitiv og reversibel antagonisme til M₃-reseptorene, som hemmer de kolinerge effektene av acetylkolin (bronkokonstruksjon) og fører til relaksering av bronkiens glatte muskulatur. Effekten er doseavhengig og varer i >24 timer. Olodaterol aktiverer β_2 -reseptorer, noe som fører til forhøyet nivå av cAMP, som inducerer bronkieutvidelse ved å relaksere glatt muskulatur i luftveiene. **Absorpsjon:** Tiotropium: Ca. 33% av inhalert dose når systemisk sirkulasjon. C_{max} nås etter 5-7 minutter. Olodaterol: C_{max} nås innen 10-20 minutter. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 30%. **Proteinbinding:** Tiotropium: 72%, olodaterol: Ca. 60%. **Fordeling:** Vd for tiotropium er 32 liter/kg og for olodaterol 1110 liter. **Halveringstid:** Effektivt t_{1/2} for tiotropium etter inhalasjon er 27-45 timer hos kolspasienter. Total clearance: 880 ml/minutt. Olodaterol plasmakonsentrasjon etter inhalasjon har en multifasisk nedgang, med en terminal t_{1/2} på ca. 45 timer. Total clearance: 872 ml/minutt. **Metabolisme:** Tiotropium metaboliseres i liten grad. Esteren av tiotropiumbromid gjennomgår ikke-enzymatisk spaltning til inaktive metabollitter. Olodaterol metaboliseres hovedsakelig ved direkte glukuronidering og O-demetylering, etterfulgt av konjugering. **Utskillelse:** Tiotropium: Ca. 20% via urin, resten via feces. Olodaterol: Det meste i feces. 5-7% utskilles uforandret i urin hos friske. **Opbevaring og holdbarhet** Skal ikke fryses. Patronens holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder. **Respimat gjenbruksinhalator:** Skal kastes etter 1 års bruk. Anbefalt bruk: 6 patroner pr. inhalator. **Pakninger og priser:** 60 doser (1 patron + Respimat gjenbruksinhalator) 561745, kr 512,00. 3 x 60 doser (3 patroner + Respimat gjenbruksinhalator) 579491, kr 1 463,60. 3 x 60 doser (3 patroner) 490823, kr 1 463,60. **Refusjon:** Refusjon ytes til pasienter med moderat til alvorlig kols med en FEV₁ mindre eller lik 65 % av forventet verdi. Se R03A L06_1 side. d. i Refusjonslisten.

Sist endret: 10.07.2019

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 14.04.2020

Referanser: 1. Hänsel M, Bambach T, Wachtel H. Reduced Environmental Impact of the Reusable Respimat® Soft Mist™ Inhaler Compared with Pressurized Metered-Dose Inhalers. Adv Ther. 2019; Sep;36(9):2487-2492. 2. SPIOLTO RESPIMAT SPC, avsnitt 6.3; 14.04.2020. 3. SPIOLTO RESPIMAT SPC, avsnitt 6.1, 14.04.2020. 4. SPIOLTO RESPIMAT SPC, avsnitt 5.1, 14.04.2020. 5. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/spiolto-respimat-boehringer-ingelheim-603227>



Postboks 405, 1373 Asker | Tlf: 66 76 13 00
E-post: MedInfo.no@boehringer-ingelheim.com



TIOTROPIUM & OLODATEROL

Mindre avfall.^{1,2} Uten drivgass.³

De to virkestoffene i SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] gir additiv bronkodilatasjon på grunn av sine ulike virkningsmekanismer.⁴



**SPIRIVA[®]
RESPIMAT[®]**
(tiotropium)

**STRIVERDI[®]
RESPIMAT[®]**
(olodaterol)

**SPIOLTO[®]
RESPIMAT[®]**
(tiotropium/olodaterol)

Siden muskarine reseptorer synes å være mer dominerende i de sentrale luftveiene mens adrenerge β_2 -reseptorer har et høyere ekspresjonsnivå i de perifere luftveiene, bør en kombinasjon av disse gi optimal bronkodilatasjon i alle deler av lungene.⁴

SIKKERHETSINFORMASJON⁵

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

Matematiske modeller under en pandemi

Modelleringsframskrivninger er systematiske, kvantitative og etterprøvbare. Det gjør dem uvurderlige når man skal planlegge beredskap under en pandemi.

Modellering er et systematisk og objektivt rammeverk for å samle opp og vurdere konsekvensene av informasjon fra både data og ulike studier. Derfor danner modellframskrivninger et godt beslutningsgrunnlag, spesielt i situasjoner der man ikke har mye erfaring å basere seg på, som for eksempel under pandemier.

En smittmodell tar utgangspunkt i en smittmekanisme, et nettverk som definerer mulige smitteveier, og karakteristikkene til den smittsomme sykdommen. Når man har etablert en smittmodell, vil man kunne gjøre beregninger av potensielle smitteforløp. For å danne et beslutningsgrunnlag er det imidlertid ikke bare viktig å vite hva prediksjonen er, men også hvor usikker den er. Det er stor forskjell på å skulle planlegge ut ifra at det forventes 100 nye sykehuspasienter i morgen med usikkerhetsintervall 10-1 000, og at det forventes 100 nye sykehuspasienter i morgen med usikkerhetsintervall 90-120. Modellene har mulighet til å ta hensyn til tilfeldigheter, slik at framskrivningene ikke nødvendigvis kun gir ett svar, men et intervall for hva man kan forvente å observere, med tilhørende usikkerhet. Ved hjelp av matematiske modeller kan datamaskiner lese, analysere og kombinere mye mer informasjon enn mennesker har kapasitet til. Datasimuleringer kan beregne flere mulige epidemiforløp på sekunder (1). Videre kan man gå inn i enkelt-antakelsene som modellen bygger på, og undersøke konsekvensene av disse. Modeller kan etterprøves, og de blir fagfellevurdert.

Alternativet til modellering er bruk av erfaringer og vurderinger fra eksperter på smittsomme sykdommer. Denne tilnærmingen har flere ulemper. Den vil være sterkt preget av håndteringen av tidligere epidemier, noe som ikke nødvendigvis vil være en god tilnærming for en ny sykdom. Framskrivningene fra en slik tilnærming vil heller ikke være systematiske, og det er heller ikke en garanti for at de er konsistente og kunnskapsbaserte. I tillegg vil ekspertvurde-

ringene være særs subjektive og kan variere betydelig fra person til person.

Hjernen strekker ikke til

Den menneskelige hjernen er dårlig på intuitivt å vurdere tall, og vi er derfor avhengige av modeller for å gjøre kvantitative framskrivninger. Et eksempel direkte relatert til pandemier på at hjernen ikke strekker til, er hvor vanskelig det er å forstå konsekvensene av eksponentiell vekst. Hvis en pandemi starter med én smittsom person og hver person gjennomsnittlig smitter to nye, vil vi først ha ett tilfelle, og deretter to i neste generasjon. Disse to vil smitte to nye hver, og vi får fire. Så får vi åtte, deretter 16 og så

«Modellprediksjonene vil bli mer treffsikre jo mer data man har, det vil si jo mer tid som har gått. Men verdien av prediksjonene er også større jo tidligere i epidemien de kommer»

videre. Dette er eksponentiell vekst, og det går altså ut på at noe vokser raskere og raskere. Selv om man kan forstå konseptet og at det dobler seg i hver generasjon, er det vanskelig å ha noen følelse av hvor mange tilfeller du vil ha etter mange generasjoner. Hvis man bretter et ark i to 42 ganger, vil det være tykkere enn avstanden mellom jorda og månen (2). Hvis du bretter det 42 ganger til, vil det være dobbelt så tykt som galaksen vår. Monty Hall-problemet (3) og «bursdagsparadokset» (4) er to andre kjente paradokser hvor intuisjonen ikke strekker til.

Å ta i bruk modeller og ikke bare basere seg på ekspertvurderinger har også vist seg å være fordelaktig i sport, som for eksempel i Moneyball-tilnærmingen (5): Ved bruk av statistikk og modellering fant baseballaget Oakland Athletics ut at de etablerte og allment godtatte målene som talentspeidere

brakte for å finne de nyeste talentene, var utilstrekkelige. Ved å bruke mål som bedre kunne forutsi en spillers prestasjoner ble Oakland Athletics i stand til å identifisere talenter som ikke ble fanget opp med de etablerte målene og dermed kunne signeres billig. Laget endte opp med å kunne konkurrere på nivå med lag som hadde mye høyere budsjetter og mulighet til å signere de dyreste spillerne.

Framskrivninger og scenarier fra modeller blir brukt i de fleste bransjer for å forbedre og å ta mer informerte beslutninger. Norsk Regnesentral jobber for eksempel med å levere framskrivninger for ulike bedrifter innenfor blant annet bank, energi, finans, fiskeri og klima. I mange tilfeller kan datagrunnlaget inneholde like mye usikkerhet og være basert på like mange antakelser som ved pandemimodellering. Til tross for dette er framskrivningene både nyttige og viktige for bedriftene. Aktørene ville ikke ha vært interessert i framskrivningene dersom det ikke viste seg å være lønnsomt i kroner og ører.

Ekspertvurderinger i modeller

I starten av en pandemi har man lite informasjon om viruset, og man må basere seg på usikre antakelser. Typisk da er å ta kontakt med flere eksperter (6) og inkludere usikkerhet rundt verdien(e) man bestemmer. Selv om modellen muligens ikke vil være spesielt egnet til å forutsi hva som faktisk kommer til å skje, kan den brukes til å svare på spørsmål om hva som kommer til å skje gitt ulike forutsetninger. Modellering tillater også sensitivitetsanalyse, hvor man kan se på hvordan framskrivningene endrer seg når de usikre parameterne varierer. Modellen kan også oppdateres fortløpende ved ny informasjon og fungere som et verktøy for systematisk vurdering av konsekvensene av informasjonen. Noen av endringene kan ha drastiske konsekvenser for resultatene fra modellen. Modellprediksjonene vil bli mer treffsikre jo mer data man har, det vil si jo mer tid som har gått. Men verdien av prediksjonene er også større jo tidligere i epidemien de kommer. Når man vet lite, er man mer avhengig av modellprediksjoner. Man kan ikke stille de samme kravene til modellframskrivninger tidlig i epidemien som til senere estimater som er basert på mer kunnskap og informasjon.

Noe annet enn framtidsspådommer

Siden man aldri kan vite hva som vil skje i framtiden, brukes ofte scenarier for å planlegge pandemihåndtering. Modeller anvendt på slike scenarier forteller hvordan smitten vil utvikle seg under bestemte forutsetninger. Scenarier beregnet fra modeller blir imidlertid ofte feiltolket ved at de sammenlignes med det faktiske forløpet (7-9). Feil kriterium for å vurdere modellen legges til grunn når det kreves at den skal kunne gi svar på spørsmål som «hvordan vil pandemien utvikle seg i Norge det neste året?». Det modellen må kunne svare på, er spørsmålet: «Hvis disse framtidige hendelsene (tiltak, befolkningens etterlevelse av tiltak, vaksinerings m.m.) inntreffer, hvordan vil da pandemien utvikle seg det neste året?»

«En modell som skal brukes av myndighetene for å ta beslutninger, bør ikke ha som krav at den i seg selv forutsier hvilke beslutninger myndighetene kommer til å gjøre»

En modell som skal brukes av myndighetene for å ta beslutninger, bør ikke ha som krav at den i seg selv forutsier hvilke beslutninger myndighetene kommer til å gjøre. Det er denne sammenlikningen som blir gjort, når framskrivningene fra Folkehelseinstituttet 12. mars (10) blir sammenliknet mot det faktiske sykdomsforløpet (1). Myndighetene i Norge satte inn tiltak som viste seg å ha mye større effekt enn antatt i planscenariet til Folkehelseinstituttet. Det samme problemet gjenfinnes i Aftenpostens vurdering av Imperial Colleges tidlige prediksjon av høye dødstall under en såkalt bremsestrategi, som førte til at myndighetene innførte en «stopp»-strategi i stedet (8). Tilsvarende så man under ebolautbruddet

i 2014. Siden framskrivningene ble brukt for å kommunisere alvorligheten ved situasjonen dersom man ikke innførte tiltak, forutsa modellene tidlig i epidemien en mer alvorlig situasjon enn det faktiske forløpet (9). Ettersom det ble innført tiltak, får vi aldri vite hvor riktige prediksjonene var. Pandemimodellene er ikke tenkt å kunne forutsi alle hendelser som kan ha en innvirkning på pandemiforløpet. Det at framskrivningene fra planscenarier ikke viser seg å stemme overens med hva man til slutt observerer, er altså ikke det samme som at modellene som ble brukt, er feil – og spesielt ikke det samme som at de ikke er nyttige.

Modeller gir objektive estimater

En stor fordel med modeller er at de er objektive. I statistikk og matematikk er det spørsmålene man ønsker å få svar på, som legger føringer for hvilke modeller som er aktuelle å bruke. Derfor opererer for eksempel Folkehelseinstituttet med flere ulike modeller for covid-19 som passer de ulike formålene. Folkehelseinstituttet har brukt en metapopulasjonsmodell basert på Engbretsen og medarbeidere (11) for situasjonsforståelse og prediksjoner, og en individbasert modell basert på Di Ruscio og medarbeidere (12) for å se på effekter av skolestenging og andre isolerte tiltak. Modell og metode velges også ut ifra hvilke egenskaper man ønsker at estimatene og metoden skal ha (gjennomsiktighet, forklarbarhet, mulighet for usikkerhetsestimat m.m.).

For at modeller skal være i overensstemmelse med tidligere observasjoner, blir de kalibrert til data, slik at de valgte parametrene er de som best reflekterer virkeligheten gitt forutsetningene lagt til grunn for modellen. Modeller kan sammenliknes og evalueres på prediksjonsfeil, slik at man på en objektiv måte kan ta modellvalg som form på modellen, hvilke parametre som skal inngå og hvilke verdier disse skal ha. I tillegg kan man kombinere mange modeller for å se hvilke utfall som er robuste til

valg av modell, og hvilke som ikke er det. Å kombinere mange modeller er for eksempel hyppig brukt i klimamodellering (13).

«Som mennesker er vi dårlige på å håndtere det ukjente og store tall»

Det finnes også litteratur om, og metoder for, å evaluere smittespredningsmodeller i sanntid (14, 15). Centers for Disease Control and Prevention har jobbet med ulike modelleringsteam for å forbedre influensaframskrivninger, med fokus på å finne gode, standardiserte evalueringsmetoder som tar hensyn til treffsikkerhet på nettopp de målene som er viktigst for beslutningstakere (15).

Matematisk modellering av pandemier gir objektive framskrivninger basert på ulike antakelser, som kan etterprøves og evalueres ved hjelp av statistiske modellvalgsriterier. Estimer fra modellering er derfor uvurderlige i en situasjon preget av usikkerhet, nye utfordringer – og et ukjent virus – der man ellers ville vært nødt til å basere seg på erfaring og intuisjon. Som mennesker er vi dårlige på å håndtere det ukjente og store tall. Matematikk, statistikk og modellering gir oss mulighet til å samle informasjonen vi har, og på en systematisk måte bruke den til å gi kvantitative svar på det vi lurer på. Dette henger sammen med at statistikk er et grunnleggende og høyt verdsett verktøy i medisin for å kunne etterprøve studier og objektivt vurdere ulike behandlinger. Matematisk modellering kan imidlertid ikke forutsi framtidige hendelser som påvirker pandemien. Det gir ikke mening å evaluere en modell hvis antakelser om tiltak og liknende ikke stemmer overens med virkeligheten.

Mottatt 1.11.2020, første revisjon innsendt 17.11.2020, godkjent 25.11.2020.

SOLVEIG ENGBRETSEN

solveig.engebretsen@nr.no
har doktorgrad i biostatistikk og er forsker på Norsk Regnesentral.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANDREAS NYGÅRD OSNES

har doktorgrad i fluidmekanikk og er forsker på Forsvarets forskningsinstitutt.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Kristiansen IS, Burger EA, Blasio BF. Covid-19: Simuleringsmodeller ved epidemier. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140.
- 2 Matematikksenteret. Eksponentialfunksjoner og papirbretting. Lest 7.11.2020.
- 3 Savant M. Game show problem. Parade Magazine 1990.
- 4 Løvik H, Schjetlein M. Bursdagsparadokset: Hvor mange trenger man før man finner to med bursdag samme dag? ABC nyheter 29.11.2015. Lest 26.10.2020.
- 5 Hakes JK, Raymond SD. An economic evaluation of the Moneyball hypothesis. J Econ Perspect 2006; 20: 173–86.
- 6 Kuhnert PM. Four case studies in using expert opinion to inform priors. Environmetrics 2011; 22: 662–74.
- 7 Ulvestad E. Pandemimodellering – hvorfor så vanskelig? Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140.
- 8 Johansen PA, Røed-Johansen D. Da forskerne sa 250.000 briter kunne dø, fikk politikerne sjokk. Nå er tallet nedjustert. Aftenposten 29.3.2020. Lest 26.10.2020.
- 9 Lofgren ET, Halloran ME, Rivers CM et al. Opinion: Mathematical models: a key tool for outbreak response. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111: 18095–6.
- 10 Covid-19-epidemien: Risikovurdering og respons i Norge. Versjon 3. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020. Lest 25.10.2020.
- 11 Engebretsen S, Engø-Monsen K, Aleem MA et al. Time-aggregated mobile phone mobility data are sufficient for modelling influenza spread: the case of Bangladesh. J R Soc Interface 2020; 17: 20190809.
- 12 Di Ruscio F, Guzzetta G, Bjørnholt JV et al. Quantifying the transmission dynamics of MRSA in the community and healthcare settings in a low-prevalence country. Proc Natl Acad Sci U S A 2019; 116: 14599–605.
- 13 Intergovernmental Panel On Climate Change. Climate change 2007: The physical science basis. Lest 25.10.2020.
- 14 Funk S, Camacho A, Kucharski AJ et al. Assessing the performance of real-time epidemic forecasts: A case study of Ebola in the Western Area region of Sierra Leone, 2014-15. PLOS Comput Biol 2019; 15: e1006785.
- 15 Biggerstaff M, Johansson M, Alper D et al. Results from the second year of a collaborative effort to forecast influenza seasons in the United States. Epidemics 2018; 24: 26–33.



Abonner på Tidsskriftets nyhetsbrev

HOLD DEG OPPDATERT

Ønsker du å motta vårt nyhetsbrev en gang i uken?

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

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

 Tidsskriftet

Fremskreden Parkinsons sykdom

- Mer enn **15** års erfaring¹
- Mer enn **1600** pasienter gjennom våre studier²⁻¹⁶
- Økt livskvalitet for pasient og pårørende, sammenlignet med oral behandling¹⁸



Utvalgt sikkerhetsinformasjon for Duodopa[®]

Advarsler/forsiktighetsregler

- Før behandling starter bør pasienter evalueres for historie med eller symptomer på polyneuropati og kjente risikofaktorer, og deretter regelmessig. Vær oppmerksom på vitamin B6- og B12-mangel
- Før behandling startes opp, bør pasienter og omsorgspersoner advares om den potensielle risikoen for å utvikle Dopaminergt dysreguleringsyndrom DDS
- Sjekk regelmessig for impulskontrollforstyrrelser og mentale forandringer

Bivirkninger – forekommer hyppig

Sondeutstyr- og inngrepsrelaterte:

- Abdominale smerter
- Komplikasjoner ved innsetting av sondeutstyret
- Overflødig granulasjonsvev
- Erytem på innsettelsesstedet
- Postoperativ sårinfeksjon
- Postoperativ væsling
- Inngrepsmerter
- Reaksjon på inngrepsstedet

Legemiddelrelaterte:

- Kvalme
- Dyskinesi

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet overfor innholdsstoffene. Trångvinkelglaukom. Alvorlig hjertesvikt. Alvorlig hjertearytmi. Akutt slag. Ikke-selektive MAO-hemmere og selektive MAO-A-hemmere er kontra-indisert for bruk sammen med Duodopa. Disse må seponeres minst 2 uker før oppstart av behandling med Duodopa. Tilstander hvor adrenergika er kontraindisert, f.eks feocromocytom, hypertyreose og Cushing syndrom. Ved mistanke om utdiagnostisert hudlesjon eller tidligere melanom.

Utvalgt produktinformasjon Duodopa (levodopa/karbidopa intestinalgel)¹

Indikasjon: Behandling av fremskreden levodopafølsom Parkinsons sykdom med uttalte motoriske fluktuasjoner og hyperkinesi eller dyskinesi når andre tilgjengelige kombinasjoner av legemidler mot Parkinsons sykdom ikke har gitt tilfredsstillende resultater.

Dosering: Den totale døgndosen av Duodopa består av tre individuelt innstilte doser: bolusdose om morgenen, kontinuerlig vedlikeholdsdose og ekstra bolus-doser administrert i løpet av ca. 16 timer. Dersom medisinsk begrunnet kan Duodopa administreres om natten, i tillegg til dagtid.

Pakninger og priser: 7 × 100 ml 1 (PVC-pose i plastkassett) kr 7779,40. For siste oppdaterte pris se felleskatalogen.no.

Refusjon¹⁷: Duodopa har forhåndsgodkjent refusjon. Refusjonskode: ICPC: N87 Parkinsonisme ICD: G20 Parkinsons sykdom G21 Sekundær parkinsonisme. Reseptgruppe: C.

For utfyllende informasjon om indikasjoner, dosering, kontraindikasjoner, forsiktighetsregler, bivirkninger, pris og refusjon, se felleskatalogen.no

Referanser:

1. Duodopa SPC avsnitt 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 4.8, 6.5 og 9, sist oppdatert 21.10.2020. 2. Nyholm D, Nilsson R, Dizdar N et al. 2005 Neurology 64:216-23. 3. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM, 2001 Acta Neurologica Scandinavica 104:343-8. 4. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, 2003 Clinical neuropharmacology 26:156-63. 5. Nyholm D, Lewander T, Johansson A et al, 2008 Clinical neuropharmacology 31:63-73. 6. Nyholm D, Kiangemo K, Johansson A, 2012 Eur J Neurol 19:1079-1085. 7. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P et al. 2014 Lancet Neurol Feb; 13(2):141-9. 8. Slevin JT, Fernandez HH, Zadikoff C et al 2015 J Parkinsons Dis 5:165-174. 9. Fernandez HH, Standaert DG, Hause RA et al. 2015 Movement Disorders 30(4): 500-509. 10. Fernandez HH, Boyd JT, Fung VSC et al. 2018 Movement Disorders 2018 Jul;33(6):928-936. 11. Pålhagen SE, Sydow O, Johansson A et al. 2016 Parkinsonism Relat Dis 29:17-23. 12. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR et al. 2017 Parkinsonism Relat Dis 45:13-20. 13. Antonini A, Robieson WZ, Bergmann L et al. 2018 Neurodegener Dis Mgmt 8(3):161-170. 14. Chaudhuri RK, Antonini A, Robieson WZ et al. 2019 European Journal of Neurology 26(4):581-e43. 15. Poewe W, Chaudhuri CW, Bergmann L et al. 2019 Neurodegenerative Disease Management 9(1), 39-46. 16. Krüger R, Lingor P, Doskas T et al. 2017 Adv Ther 34(7): 1741-1752. 17. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaaev-register/n04ba02-6>. 18. Tessitore A et al, Journal of Neurol(2018), 265;1124-1137.

XGEVA[®]

(denosumab)

– når bisfosfonat av medisinske grunner ikke kan benyttes



Beslutningsforum har godkjent bruk og lagt til rette for refusjon på sykehus

- ✓ ved solide tumores når zoledronsyre ikke kan brukes av medisinske årsaker¹
- ✓ ved myelomatose for pasienter som ikke kan bruke dagens standardbehandling med bisfosfonater.²

XGEVA foreskrives for å forebygge skjelettrelaterte hendelser (patologisk fraktur, strålebehandling av ben, ryggmargskompresjon eller benkirurgi) hos voksne med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet.

Dosejustering av benresorpsjonshemmer hos pasienter med sviktende nyrefunksjon kan unngås. XGEVA kan administreres subkutant uten dosejustering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Når du behandler med XGEVA, les FK-tekst og sikkerhetsinformasjon nøye og vær spesielt oppmerksom på å

- korrigere eventuell hypokalsemi i forkant
- sjekk tannhelse status for å minimere faren for ONJ
- gi samtidig tilskudd av vitamin D og kalsium

XGEVA 120 mg gis 1 gang hver 4. uke som én enkelt s.c. injeksjon

- Pakninger og priser: 1 stk.1 (hettegl.) kr 3467,30.
- Refusjon: 1H-resept: M05B X04_2 Denosumab
- XGEVA er rabattert i avtale med Sykehusinnkjøp HF

Referanser:

- 1: Beslutningsforum ID2014_003 <https://nyemetoder.no/metoder/denosumab-xgeva> (hentet 26.10.20)
- 2: Beslutningsforum ID2017_070 <https://nyemetoder.no/metoder/denosumab-xgeva-indikasjon-iii> (hentet 26.10.20)

AMGEN[®]

Amgen Norge,
Munkedamsveien 45F, 0250 Oslo,
telefon 23 30 80 00

Etiske dilemmaer i sykehusene under covid-19-pandemien

Spesialisthelsetjenesten var ikke forberedt på de etiske dilemmaene som oppsto i starten av pandemien. Enkelte pasientgrupper fikk et dårligere helsetilbud som følge av pandemiltak. Dette kan særlig ha rammet eldre og kronisk syke.

Senter for medisinsk etikk ved Universitetet i Oslo har et nasjonalt koordineringsansvar for de kliniske etikk-komiteene som er etablert ved alle helseforetak. I mai 2020 sendte vi e-poster til alle komiteene og spurte om hvilke problemstillinger de var blitt kontaktet om etter at pandemien startet, med særlig fokus på prioriteringsdilemmaer. Vi fikk svar fra 12 av 38 komiteer, og senteret har i tillegg blitt kontaktet direkte av helsepersonell. Dilemmaene har særlig vært knyttet til prioritering, smittevern hensyn, usikkert beslutningsgrunnlag samt risiko og belastning for helsepersonell.

Prioritering

Prioriteringsdilemmaer oppstår når ressursknapphet fører til at et formål må gå foran et annet eller man må avvike fra standarder for god praksis. De innrapporterte prioriteringsdilemmaene var særlig knyttet til knapphet på to ressurser: intensivkapasitet og smittevernustyr.

Sykehusene forberedte seg i mars på å kunne ta imot svært mange covid-19-pasienter. Intensivkapasitet var en bekymring fordi man forventet at mange ville ha behov for respirator og annen langvarig intensivbehandling. De vanskelige prioriteringene oppsto ikke i samme grad som fryktet, men i starten av pandemien ble det tatt beslutninger basert på forventet ressursknapphet som førte til at pasienter ikke fikk behandling som det var ressurser til. Hvor mye vekt burde man legge på et mulig stort framtidig behov? Var det for eksempel riktig å tilby en ALS-pasient oppstart av permanent respiratorbehandling i starten av pandemien når det ville beslaglegge intensivkapasitet? Og hvor mye kapasitet burde man mobilisere, for eksempel gjennom anskaffelse av flere respiratorer og omdisponering av lokaler og personell? Omdisponering betød gjerne at annen behandling måtte reduseres eller stoppes. Noen spurte også om pårørende rutinemessig burde informeres om at oppstartet

behandling kunne bli trukket tilbake hvis ressurstilgangen forverret seg.

Et spørsmål som vakte mye engasjement, var om det var riktig å ikke tilby intensivbehandling til pasienter over en viss alder. Dette ble aktualisert av at norske helsemyndigheter sendte til høring et forslag (med svært kort høringsfrist) om å nedprioritere pasienter over 80 år ved begrenset kapasitet og de over 60 år ved stor kapasitetsmangel (1). Dette ble senere endret til at alder ikke er et selvstendig prioriteringskriterium, men må sees i sammenheng med de etablerte

«I pandemiens første fase førte manglende kunnskap og manglende informasjonsflyt til at beslutninger måtte tas på usikkert grunnlag»

prioriteringskriteriene. Mange hadde da lest høringsnotatet, og det festet seg et inntrykk av at alder ble tillagt stor vekt. Senter for medisinsk etikk mottok også rapporter om at eldre pasienter i primærhelsetjenesten kan ha blitt underbehandlet på grunn av klare anbefalinger om å behandle eldre pasienter i den institusjonen de befinner seg i (2). Samtidig gikk det bra med mange av dem som fikk intensivplass, inklusive enkelte sykehjemspasienter. Denne skjevheten ble forsterket av en svært høy dødelighet av covid-19 i sykehjem (3-5) og en lavere prioritering av smittevern i sykehjemmene enn i sykehusene.

Pasienter med andre tilstander enn covid-19 fikk i en del tilfeller et dårligere tilbud som følge av forventede og reelle kapasitetsproblemer samt dårlig organisering. Dette rammet særlig pasienter med kroniske lidelser. Et eksempel er enkelte pasienter med alvorlig depresjon som ikke lenger fikk tilbud om elektrokonvulsiv terapi (ECT), hvis pasienten hadde forhøyet

risiko for komplikasjoner og det var behov for god tilgang på intensivressurser. For noen førte det til forverring av tilstanden og behov for en enda mer belastende og ressurskrevende behandling enn de i utgangspunktet hadde trengt, for eksempel langvarig tvangsinnleggelse på psykiatrisk avdeling.

Noen steder ble den polikliniske virksomheten midlertidig nedlagt for å frigjøre ressurser. Dermed ble det et brudd i oppfølgingen av sårbare pasientgrupper. Andre steder ble konsultasjonene mindre hyppige eller gjort via telefon eller digitalt. Det er behov for mer kunnskap om hvordan det har gått med disse pasientene. Men mye tyder på at mange pasienter og pårørende fikk et dårligere tilbud. Risikoen for forverring som følge av dette har skapt dilemmaer for helsepersonell.

Prioritering av smittevernustyr ble også et stort dilemma. I begynnelsen av pandemien var det en reell, akutt mangel på godkjent smittevernustyr, og fordelingen av smittevernustyr mellom sykehus og institusjoner var heller ikke godt koordinert. Flere steder hadde man en beholdning for kun noen dagers forbruk, uten å vite sikkert når eller om det kom påfyll. Skulle man bruke smittevernustyr i alle situasjoner hvor det var ansett som god praksis, for så å risikere å gå tom? Eller skulle man spare utstyret til de mest risikofylte situasjonene, som ved bekreftet smitte og ved aerosolgenererende prosedyrer? Mange steder så man seg nødt til å avvike fra etablerte standarder, med det resultat at pasienter og personale ble utsatt for smitte.

Smittevern

Dilemmaene som følge av smittevernhensyn handlet særlig om besøksrestriksjoner og at pasienter fikk dårligere behandling enn ellers. I flere tilfeller var det vanskelig å vekte hjelpeplikt mot smitterisiko for personalet. Noen behandlingsformer, som ikke-invasiv ventilasjonsstøtte (NIV) og oksygenbehandling med høy luftstrøm, innebærer økt smitterisiko for personalet på grunn av aerosoldannelse. Dette, sammen med manglende smittevernustyr og usikkerhet om nytten av disse tiltakene for covid-19-pasienter, gjorde at disse behandlingsformene noen steder ikke ble tilbudt til covid-19-positive eller dem med uavklart covid-19-status. Spesielt uheldig var dette for pasientgrup-

pen som heller ikke fikk tilbud om respiratorbehandling. Alvorlige utfall som følge av dette, kan ikke utelukkes. Er den potensielle nytten av ikke-invasiv ventilasjonsstøtte så tungtveiende at økt smitterisiko burde blitt akseptert?

Smittevern hensyn har også ført til «nye» dilemmaer rundt bruk av tvang. Tvangstiltak vil ofte innebære nærkontakt, og således smitterisiko. Flere har rapportert om mindre bruk av tvang i situasjoner der tvang var vurdert å være i pasientens interesse, for eksempel i behandling av alvorlig anoreksi og selvskading, der det å holde pasienten kan hindre forverring og i verste fall død. For pasienter med manglende forståelse eller samarbeidsevne, som ved demens eller alvorlig psykisk sykdom, har tvangsbruken økt.

Rutinemessig testing før innleggelse er én måte å forhindre at smitte kommer inn i avdelinger. Nyttan av å teste symptomfrie personer er imidlertid usikker. I en komité ble det drøftet hvorvidt det var riktig rutinemessig å teste barn i kreftbehandling og deres ledsager før innleggelse når de ikke hadde symptomer på covid-19. Mange av barna kom ukjentlig til behandling, og sykepleierne fortalte at mange av dem opplevde testingen som plagsom og skremmende. Kunne nytten av rutinemessig testing rettferdiggjøre belastningen det medførte for disse barna?

«Siden man ikke forsøkte avansert behandling, ble oppfatningen om dårlig prognose en selvoppyllende profeti»

Tidlig i pandemien ble det innført strenge besøksrestriksjoner ved de fleste sykehus – både for å beskytte sårbare pasienter og for å forhindre at personalet ble smittet eller måtte i karantene. Besøk ville dessuten kreve forbruk av smittevernustyr som det var knapphet på. Selv om hensikten med restriksjonene var god, opplevde mange det særlig problematisk at alvorlig syke og døende ikke fikk ha sine nærmeste rundt seg, og helsepersonell strakk seg langt for å finne løsninger. Teknologien gir i dag muligheter som tidligere ikke var tilgjengelig, men som reiser nye etiske spørsmål. Bør helseperso-

nell for eksempel kunne fotografere en ikke-samtykkekompetent pasient på intensivavdeling og sende bildet til ektefelle etter dennes ønske? Til å begynne med var det bred oppslutning om besøksrestriksjonene, men etter hvert spurte flere seg om de menneskelige omkostningene ble for store. Manglende avklaring av disse spørsmålene har ført til ulik praktisering av besøksrestriksjonene på sykehusene, noen har vært unødige strenge.

Usikkert beslutningsgrunnlag

I pandemien første fase førte manglende kunnskap og manglende informasjonsflyt til at beslutninger måtte tas på usikkert grunnlag. For eksempel trodde man som nevnt at covid-19-pasienter ikke ville ha nytte av ikke-invasiv ventilasjonsstøtte (6). På flere sykehus ble det derfor besluttet at pasienter som ikke var aktuelle for respiratorbehandling, heller ikke skulle få annen intensivbehandling. Senere viste det seg at ikke-invasiv ventilasjonsstøtte kunne være et godt alternativ for mange. Det betyr at en gruppe eldre covid-19-pasienter i pandemien første fase ble fratatt en behandling vi senere fant ut at kunne ha vært gunstig for dem. Kanskje burde vi vært raskere med å prøve ut denne type ventilasjonsstøtte for de pasientene som ikke var aktuelle for respiratorbehandling.

Føringer fra helsemyndighetene og lokal ledelse endret seg svært raskt den første tiden, nærmest fra time til time. Oppdatert informasjon nådde ikke ut i samme takt til alle som sto med vanskelige beslutninger. Dette førte til at prioritering av intensivplasser og sykehusinnleggelse i starten ble praktisert varierende og for strengt. Pasienter som ellers ville ha blitt tilbudt intensivplass, ble behandlet på sengepost, og færre ble innlagt med andre sykdommer.

Risiko og belastning for helsepersonell

Kompetent personell er helsetjenestens viktigste ressurs. Pandemien har aktualisert mange spørsmål om risiko og belastning for denne gruppen. Hvor mye risiko skal helsepersonell forventes å utsette seg for, særlig når det mangler smittevernustyr? Hvordan ivareta helsepersonell som selv er i risiko for alvorlig forløp av covid-19-sykdom eller har familiemedlemmer som er det? Hvordan vekte hensynet til ansatte i risikogruppe mot ansatte som må bære byrden av økt

arbeidsbelastning? Hvordan snakke om risiko uten å skape mer frykt? Hvordan støtte helsepersonell under moralsk og emosjonelt stress i en tid med usikkerhet, risiko for egen helse, høy arbeidsbelastning og ressursmangel? Noen sykehus ga dette temaet særlig oppmerksomhet.

«Det er etter vårt syn påfallende hvor lett man har nedskalert visse tjenester»

«Tause tapere»

Enkelte pasientgrupper fikk altså et dårligere behandlingstilbud under første fase av pandemien. For noen har endringer i helsetilbudet trolig hatt mindre betydning. Andre kan ha fått store ekstrabelastninger som vi enda ikke vet konsekvensene av. For enkelte kan det ha vært fatalt. Blant covid-19-pasienter var det særlig eldre og beboere i sykehjem som ikke fikk tilbud om sykehusinnleggelse. Mange av disse tilhører høyrisikogruppen for alvorlig forløp av covid-19. Denne gruppen var også antatt å ha minst nytte av avansert behandling. Det kan derfor ha vært en riktig vurdering at mange av disse var best tjent med god omsorg og pleie «der de var» (2). Men siden man ikke forsøkte avansert behandling, ble oppfatningen om dårlig prognose en selvoppyllende profeti. En utfordring var også at de nasjonale prioriteringskriteriene førte til at denne gruppen ble vurdert under ett. Flere pasienter fikk ikke en individuell vurdering, i strid med rettferdighetsprinsippet og pasientrettighetene (7, § 2-2). I tillegg kan noen pasienter ha fått et dårligere tilbud i livets siste fase som følge av mangel på kompetanse på lindrende behandling samt fravær av nære pårørende.

Det er tankevekkende om pasienter med andre sykdommer enn covid-19, slik som eldre pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom, alvorlig depresjon og ruslidelser, fikk et dårligere tilbud under pandemien. Det bør uansett undersøkes nærmere om pasientgrupper som tidligere har blitt relativt lavt prioritert, ble rammet ekstra hardt av omprioriteringene. Det er etter vårt syn påfallende hvor lett man har nedskalert visse tjenester.

Pårørende er en gruppe som har fått lite oppmerksomhet i forbindelse med pande-

mien. Mange har lidd under å ikke kunne være hos sine eldre, syke og døende. Andre har fått økt belastning gjennom økt omsorgsansvar som følge av nedskalering av tjenester. I psykisk helsevern synes samarbeidet med nære pårørende å ha blitt redusert som følge av smitteverntiltak, mens de pårørendes belastning har blitt større.

Konklusjon

Pandemiens første fase medførte flere etiske dilemmaer i sykehusene. Dilemmaene dreide seg særlig om prioriteringsvansker, smittevernhensyn og beslutninger på usikkert grunnlag samt balansegangen mellom helsepersonells hjelpeplikt og risiko og belastninger de ble utsatt for. I tillegg ser

man i ettertid at tiltakene som ble innført tidlig i pandemien kan ha ført til at enkelte pasientgrupper, særlig eldre og kronisk syke, fikk et dårligere helsetilbud.

Mottatt 21.10.2020, første revisjon innsendt 30.10.2020, godkjent 9.11.2020.

BERIT HOFSET LARSEN

berihla@medisin.uio.no
er kreftsykepleier, ph.d.-stipendiat og forsker ved Senter for medisinsk etikk, Universitetet i Oslo.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MORTEN MAGELSEN

er ph.d., lege og førsteamanuensis ved Senter for medisinsk etikk, Universitetet i Oslo.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OONA DUNLOP

er dr.med., overlege på CBRNE-senteret og Akuttmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus og leder for Klinisk etikkkomité ved samme sykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

REIDAR PEDERSEN

er ph.d., lege, filosof og professor ved Senter for medisinsk etikk, Universitetet i Oslo.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

REIDUN FØRDE

er dr.med., lege og professor emeritus ved Senter for medisinsk etikk, Universitetet i Oslo.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Helsedirektoratet. Høringsnotat 17.mars 2020: Prioritering av helsehjelp i Norge under covid-19 epidemien. Lest 9.11.2020.
- 2 Helsedirektoratet. Prioriteringsnotat 25. mars 2020: Prioritering av helsehjelp i Norge under covid-19-pandemien. Lest 9.11.2020.
- 3 McMichael TM, Currie DW, Clark S et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med* 2020; 382: 2005–11.
- 4 Socialstyrelsen i Sverige. Statistik om covid-19 bland äldre efter boendeform. Lest 9.11.2020.
- 5 Arulkumaran N, Brealey D, Howell D et al. Use of non-invasive ventilation for patients with COVID-19: a cause for concern? *Lancet Respir Med* 2020; 8: e45.
- 6 Kittang BR, Hofacker SV, Solheim SP et al. Utbrudd av covid-19 ved tre sykehjem i Bergen. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140.
- 7 LOV-1999-07-02-63. Lov om pasient- og brukerreteigheter (pasient- og brukerreteighetsloven). Lest 9.11.2020.

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

Indikasjon⁵

Ozempic® er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet:

- Som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner
- I tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.

For resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt, se SPC avsnitt 4.4, 4.5 og 5.1.

Reseptgruppe, refusjonsvilkår og pris^{2,6}

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

Refusjonsberettiget bruk:

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

Refusjonskode:

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

Vilkår:

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

Pakninger og priser:

0,25 mg: 1,5 ml ferdigfylt penn kr 1161,40

0,5 mg: 1,5 ml ferdigfylt penn kr 1161,40

1 mg: 3 ml ferdigfylt penn kr 1161,40
(Pris per oktober 2020)

Dosering – én gang per uke¹

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



Utvalgt sikkerhetsinformasjon⁷

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

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

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

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

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

* eGFR (ml/min 1,73 m²) < 15

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

Referanser: 1. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 30.09.2020) 2. <https://www.felleskatalogen.no/t/medisin/blaarev-register/a10bj06-1> (22.10.2020) 3. Ozempic® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 30.09.2020) 4. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844 5. Ozempic® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 30.09.2020) 6. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/ozempic-novo-nordisk-653285> (22.10.2020) 7. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 30.09.2020)

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



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

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

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



**STØRRE
HbA_{1c}-REDUKSJON^{3*†}**

13-20 mmol/mol (1,2-1,8%)[‡]



**STØRRE
VEKTREDUKSJON^{3*†#}**

3,5-6,5 kg[‡]



**REDUKSJON I ALVORLIGE
KARDIOVASKULÆRE
HENDELSER^{3**}**

26% RRR[#]

[#] Ozempic[®] er ikke indisert for vektuttap

^{##} Relativ risikoreduksjon

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

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

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

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

[‡] Intervallene viser gjennomsnittsverdier fra ulike studier.³

Norge er i ferd med å stanse hivepidemien

Et av delmålene i FNs bærekraftsmål er å stanse hiv/aidsepidemien innen 2030. Den første milepælen, det såkalte 90–90–90-målet, skal oppnås i år. Vi mener Norge har nådd målet.

Det er nesten 40 år siden hiv/aids-epidemien ble en ledende årsak til sykdom og tidlig død verden rundt. Hiv er fortsatt en stor global folkehelsestrussel. I 2018 ble det estimert at 38 millioner personer levde med hiv, og det var nesten 800 000 aidsrelaterte dødsfall (1). Effektiv antiretroviral behandling har gradvis redusert sykkelighet og dødelighet hos personer med hiv (2, 3) og har forebygget videre smitte (4). Dette er bakgrunnen for det internasjonale målet om å stanse hiv/aidsepidemien innen 2030 (5). En viktig milepæl er 90–90–90-målet. Det er et uttrykk for en sammenhengende oppfølging (continuum of care), der alle land innen 2020 skal ha diagnostisert minst 90 % av personer som lever med hiv, 90 % av de diagnostiserte skal stå på behandling og 90 % av disse skal være effektivt virussupprimert (5).

90-mål nr. 1

Det første 90-målet handler om å finne mørketallet for personer som lever med hiv. Det er ikke mulig å beregne dette med observerte data, men tilbakeberegningsmodeller basert på nasjonale overvåkings-

data for antall hiv- og aidsdiagnoser per år kan brukes i stedet for å estimere tid fra smitte til diagnose, insidenstrenden over tid, og dermed antall udiagnostiserte tilfeller (6, 7).

«Det er estimert at mørketallet blant de som lever med hiv i Norge er på 7–10 %»

Folkehelseinstituttet har estimert mørketallet blant personer 15 år eller eldre i Norge i slutten av 2018 med bruk av data fra Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Ved bruk av to ulike modelleringsmetoder er det estimert at omtrent 5 000 personer lever med hiv i Norge og at det er et mørketall på 7–10 % (355–520 udiagnostiserte infeksjoner). Modellen estimerte færre nye infeksjoner enn nye diagnoser per år siden 2008. Dermed er det det siste tiåret en nedadgående trend i antall udiagnostiserte hivinfeksjoner (8).

Men resultater er ikke mer pålitelige enn tallgrunnet man legger inn i modellen.

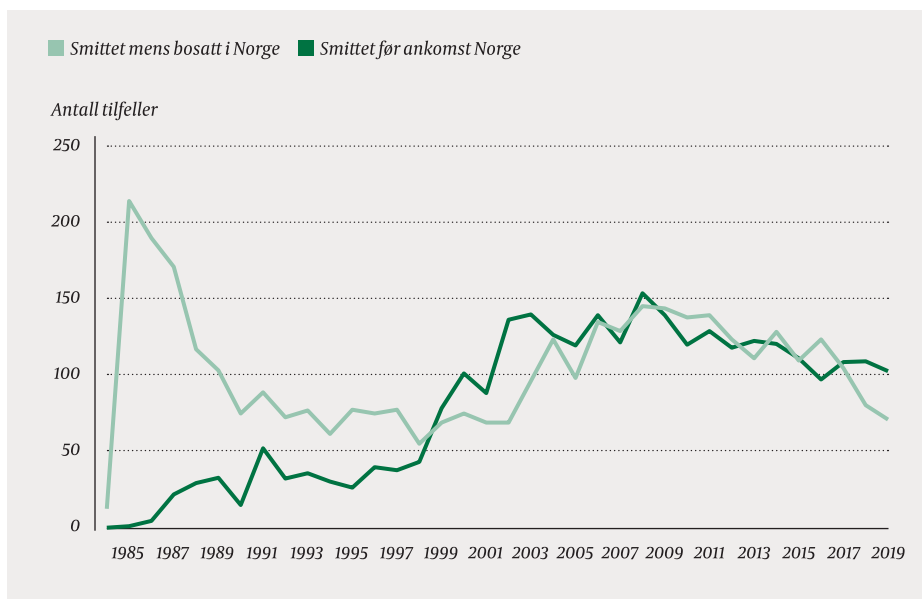
I Norge ble hivinfeksjon meldt anonymt til MSIS frem til mars 2019. Dette har i praksis gjort det umulig å koble MSIS-data med data fra andre helseregistre for å selekere bort meldte hivtilfeller som er døde eller har utvandret. I tillegg utgjør innvandrere smittet før ankomst til Norge en betydelig andel av alle hivdiagnoser rapportert til MSIS (figur 1) (9).

De mest brukte tilbakeberegningsmodellene tar ikke hensyn til tidspunkt for innvandring, noe som betyr at den estimerte insidenstrenden, og dermed mørketallet, kan inkludere personer med hiv som ikke bor i Norge. Disse begrensningene vil lede til et overestimert antall personer som lever med hiv i Norge, og dermed også antall udiagnostiserte. Overestimert vises tydelig gjennom en sammenligning med antall hivpasienter under oppfølging (n = 4 091, se neste avsnitt), ettersom det antas å være få personer som lever med diagnostisert hivinfeksjon i Norge som ikke er under oppfølging.

90-mål nr. 2 og 3

I Norge anbefales det at alle pasienter med nyoppdaget hivinfeksjon starter antiretroviral behandling så raskt som mulig, uavhengig av CD4-tall (10). Foreløpig mangel på et nasjonalt kvalitetsregister for hivbehandling medfører at Norge ikke har et system for systematisk innsamling av nasjonale data om behandlingsstatus for personer som lever med hiv. For å fastslå antallet hivpasienter under oppfølging, antallet under behandling og antallet med virussuppresjon i Norge gjennomførte Folkehelseinstituttet ved årsskiftet 2019/20 en undersøkelse blant de infeksjonsmedisinske avdelingene som følger opp hivpasienter. 24 avdelinger oppga til sammen 4 091 hivpasienter under oppfølging, hvorav 98 % fikk hivbehandling og 96 % av disse var fullt virussupprimert (< 50 kopier/ml) ved siste kontroll (9). Dette er et svært godt resultat. Norge er ikke bare innenfor det andre og tredje 90-målet for 2020, men også de tilsvarende 95–95–95-målene som er satt for 2030 (11).

Hvis man går ut fra at 93 % av personer som lever med hiv er diagnostisert (8), 98 % av disse står på behandling og 96 % av disse er virussupprimert (9), betyr det at ca. 87 % av personer som lever med hiv i Norge er virussupprimert. Det er en av de høyeste andelene blant de ca. 20 landene som anses å ha oppnådd målet (12, 13).



Figur 1 Antall hivinfeksjon i Norge meldt til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) i perioden 1984–2019, etter diagnoseår og hvorvidt de med hiv var bosatt i Norge ved smittetidspunktet (9).



Illustrasjon: Eivind Gulliksen / desillustret

Mot slutten av hivepidemien i Norge

Fremgangen i hivarbeidet har vært betydelig de siste årene. Strategien krever tiltak for å øke testaktiviteten, tidlig diagnostikk, tiltak for å sikre rask henvisning til og oppfølging hos hivspesialist etter diagnose (linkage to care) samt primærforebyggende tiltak som økt kondombruk og bruk av preeksponeringsprofylakse (PrEP) blant de mest risikoutsatte.

Personer som har vært i risiko for å ha blitt hivsmittet, bør alltid tilbys hivstest. I tillegg er det opprettet egne hivtesttilbud spesielt beregnet for menn som har sex med menn. Innvandrere som kommer fra land med høy forekomst av hiv og/eller tilhører tradisjonelle risikogrupper, bør tilbys testing for hiv innen tre måneder etter ankomst (14).

Ulike nasjonale tiltak for å øke testfrekven-

sen i risikoutsatte grupper er implementert blant annet gjennom økt tilgjengelighet til lavterskeltilbud og hurtigtesting for hiv. For eksempel har tjenester som drop in-tilbudet Sjekkpunkt vist seg å kunne nå menn som

«Det siste tiåret er det en nedadgående trend i antall udiagnostiserte hivinfeksjoner»

har sex med menn-grupperinger som ellers kan være vanskelig å nå (15). Data fra Olafia-klinikken viser økt testaktivitet for seksuelt overførbare infeksjoner blant menn som har sex med menn (16), og nasjonale spørreundersøkelser i denne gruppen tyder på økt

testaktivitet for hiv og generelt høy kunnskap om hvordan hiv smitter (17). Imidlertid viser den siste nasjonale spørreundersøkelsen i 2017 at det finnes potensial for å øke testaktiviteten blant disse mennene enda mer (17). Vi mangler data om testaktivitet for andre risikogrupper, som asylsøkere, innvandrere og heteroseksuelle menn som risikerer smitte på ferie i Sørøst-Asia.

De gode resultatene for det andre og tredje 90-målet gjenspeiler hivbehandlingstilbudet i Norge. Hivbehandling er gratis og innebærer tett og spesialisert oppfølging med gratis kontroller for alle som oppholder seg i landet. Dessuten har endrede nasjonale faglige retningslinjer med implementering av testing og behandling (test and treat) uavhengig av pasientens CD4-nivå bidratt til rask igangsetting av behandling (17, 18). Gjennom tett samarbeid kan også de

ulike hurtigstesttilbudene sette personer med positivt testresultat i kontakt med spesialisthelsetjenesten for umiddelbar oppfølging.

Et kvalitetsregister for hivpasienter er nå godkjent og under etablering ved Oslo universitetssykehus, Ullevål. Dette vil gi mulighet for å samle inn data om behandlingsstatus for hivsmittede personer ut over arbeidet med det andre og tredje 90-målet. Et eksempel er kvalitetsregistret InfCareHIV i Sverige, der det jobbes for et fjerde 90-mål med fokus på forbedret livskvalitet for personer som lever med hiv (19). Dessuten vil et nasjonalt kvalitetsregister for hivpasienter, i tillegg til nominativ rapportering til MSIS, gi mulighet for å bruke mer avanserte modelleringsmetoder og finslipe mørkestimatet (8).

Kondombruk er fortsatt et av de viktigste primærforebyggende tiltakene. Den siste nasjonale spørreundersøkelsen blant menn som har sex med menn, i en gruppe som er blant de mest seksuelt aktive og der flestparten identifiserer seg som homofile, indikerer at det fremdeles pågår mye risikosex med ikke-faste partnere i denne gruppen (17).

Menn som har sex med menn er blant dem som i Norge enkelt kan benytte seg av målrettede tilbud om bestilling av gratis kondomer og glidemiddel. Bruk av pre-eksponeringsprofylakse vil også være et viktig virkemiddel i forebygging av hiv blant personer med høyrisikoadferd. Dette ble tilgjengelig i Norge uten kostnad for brukerne fra januar 2017 og kan effektivt redusere risikoen for å bli smittet med hiv før mulig eksponering for viruset (20). Ifølge

tall fra Reseptregisteret fra juni 2020 fikk 1 633 personer utskrevet PrEP-midler minst én gang i 2018 og 2019. Størst antall PrEP-brukere tilhører Olafiaklinikken og er i all hovedsak seksuelt aktive menn som har sex med menn (21). Økt bevissthet om smitterisiko og sykdomstegn blant risikogrupper samt åpen kommunikasjon om hivstatus og PrEP-bruk ved sex med ikke-faste partnere er også viktig for å forebygge hivsmitte.

Det er gledelig at Norge har oppnådd 90-90-90-målet. Vi må nå ruste opp enda mer i kampen for å nå det store målet: Ingen i Norge skal smittes med hiv, og alle personer som lever med hiv i Norge, skal kunne leve et tilnærmet normalt liv.

Mottatt 18.9.2020, første revisjon innsendt 20.10.2020, godkjent 26.10.2020.

ROBERT WHITTAKER

robert.whittaker@fhi.no
er forsker ved Seksjon for luft-, blod- og seksuell smitte, Folkehelseinstituttet.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØIVIND NILSEN

er seniorrådgiver ved Seksjon for luft-, blod- og seksuell smitte, Folkehelseinstituttet.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ARILD JOHAN MYRBERG

er seniorrådgiver ved Divisjon folkehelse og forebygging, Helsedirektoratet.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ROLF M. ANGELTVEDT

er daglig leder i Stiftelsen Helseutvalget.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BENTE MAGNY BERGERSEN

er seksjonsoverlege ved Infeksjonsmedisinsk poliklinikk, Oslo universitetssykehus, Ullevål.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HILDE KLØVSTAD

er seniorrådgiver ved Seksjon for luft-, blod- og seksuell smitte, Folkehelseinstituttet.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS Data 2019. Lest 26.10.2020.
- Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11: 492–500.
- Lifson AR, Grund B, Gardner EM et al. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *AIDS* 2017; 31: 953–63.
- Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 2019; 393: 2428–38.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Lest 26.10.2020.
- Stover J, Glaubius R, Mofenson L et al. Updates to the Spectrum/AIM model for estimating key HIV indicators at national and subnational levels. *AIDS* 2019; 33 (suppl 3): S227–34.
- ECDC HIV Modelling Tool User Manual. Version 1.3.0. Solna: European Centre for Disease Prevention and Control, 2017. Lest 26.10.2020.
- Whittaker R, Case KK, Nilsen Ø et al. Monitoring progress towards the first UNAIDS 90-90-90 target in key populations living with HIV in Norway. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 451.
- Årsrapport 2019: Overvåking av seksuelt overførbare infeksjoner 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2020. Lest 26.10.2020.
- Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv. Oslo: Den Norske Legeforening, 2020. Lest 26.10.2020.
- Understanding Fast-Track: accelerating action to end the AIDS epidemic by 2030. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2015.
- Gisslén M, Svedhem V, Lindborg L et al. Sweden, the first country to achieve the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)/World Health Organization (WHO) 90-90-90 continuum of HIV care targets. *HIV Med* 2017; 18: 305–7.
- Marsh K, Eaton JW, Mahy M et al. Global, regional and country-level 90-90-90 estimates for 2018: assessing progress towards the 2020 target. *AIDS* 2019; 33 (suppl 3): S213–26.
- Folkehelseinstituttet. Hivinfeksjon/Aids - veileder for helsepersonell. Lest 26.10.2020.
- Moseng BU, Bjørnshagen V. Are there any differences between different testing sites? A cross-sectional study of a Norwegian low-threshold HIV testing service for men who have sex with men. *BMJ Open* 2017; 7: e017598.
- Olafiaklinikken. Flere menn som har sex med menn tester seg oftere for kjønns sykdommer. Lest 26.10.2020.
- Europeisk menn som har sex med menn internettundersøkelse: Norske resultater. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020. Lest 26.10.2020.
- Årsrapport for 2016 med plan for forbedrings tiltak. Oslo: Norsk kvalitetsregister for hiv, 2018.
- Årsrapport. InfCareHIV 2018. Lest 26.10.2020.
- Anderson PL, Glidden DV, Liu A et al. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med* 2012; 4: 151ra125.
- Hanlon M, MacLeod J, Petterson FO et al. Evalueringssrapport: Oppdatering av PrEP-implementeringen i Norge. Oslo: Nasjonal kompetansetjeneste for seksuelt overførbare infeksjoner og Olafiaklinikken, 2019. Lest 26.10.2020.

NYTT OM LEGEMIDLER

Melatonin depottabletter (Slenyto) på blå resept til behandling av insomni ved autismespekterforstyrrelser

Melatonin depottabletter 1 mg og 5 mg (Slenyto) er innvilget forhåndsgodkjent refusjon for behandling av insomni hos barn og ungdom mellom 2 og 18 år med autismespekterforstyrrelser (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom (SMS) der søvnhygienetiltak ikke har hatt tilstrekkelig effekt. Refusjon ytes kun etter resept fra sykehus eller spesialist i barne- og ungdomspsykiatri eller barnesykdommer (1).

Slenyto er undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert studie. Resultatene tyder på at Slenyto gir økt søvnlengde og kortere tid til innsøvning sammenliknet med placebo. Det er likevel ikke dokumentert at Slenyto er bedre enn andre melatonin-legemidler som brukes av mange pasienter i dag (2).

Slenyto er dyrere (per mg) enn andre legemidler på markedet. Dette gjør at det kun er aktuelt å gi refusjon for Slenyto til den pasientgruppen som er omfattet av indikasjonen. Legemiddelverket antar at dette vil gjelde rundt 1000 pasienter hvert år.

Når Legemiddelverket likevel besluttet å innvilge forhåndsgodkjent refusjon, la vi vekt på at effekt og sikkerhet er undersøkt hos barn og ungdom, og at Slenyto har markedsføringstillatelse i Norge. Les mer om beslutningen i rapporten fra metodevurderingen på Legemiddelverkets nettsider (3).

Tall fra Reseptregisteret viser at det er mange barn og unge som bruker melatonin i Norge i dag. Antall brukere i alder 0-19 år var over 20 000 i 2019.

Andre markedsførte legemidler med melatonin i Norge er Circadin (2 mg depottablett) og Melatonin Orifarm (3 mg tablett). I tillegg selges melatonin med døgndose inntil 1 mg som kosttilskudd.

Mange pasienter har rett på individuell stønad til melatonin-legemidler. Se Helsedirektoratets nettsider for mer informasjon (4).

Tabletter mot skabb på blå resept

I tilfeller hvor pasienter ikke blir kvitt skabben med krem, er det nå mulig å få refusjon ved bruk av ivermektin (Scatol) tabletter. Behandlende lege må søke Helfo om refusjon på bestemte vilkår (5).

Førstevalget ved behandling av skabb er reseptfri perimetrinkrem eller benzylbenzoat liniment. Det gis normalt ikke refusjon for slik kortvarig, reseptfri behandling. Siden krembehandling i de aller fleste tilfeller er effektiv, er ikke ivermektin førstevalg. Før man får refusjon for ivermektintablettene må man derfor fremdeles ha skabb ved kontroll hos lege, etter å ha gjennomført minst én kur, som består av to krembehandlinger.

Om skabb

Skabb skyldes infeksjon med skabbmidden *Sarcoptes scabiei*. Smitte skjer oftest ved tett kroppskontakt. Hunn-midden graver ganger og legger egg i hornlaget i huden, og kløe oppstår på grunn av en allergisk reaksjon mot død skabbmidd. Typiske symptomer er kløe og små nupper eller blemmer i huden ofte først på hender, deretter på større deler av kroppen. De siste årene har det vært en stor økning i salget av skabbmidlene permetrin og ivermektin.

Referanser:

1. <https://legemiddelverket.no/nyheter/slenyto-pa-bla-resept> 2. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2017;56(11):948-57.e4. 3. [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Slenyto_Insomni%20ved%20autismespekterforstyrrelser%20\(ASD\)%20og,eller%20Smith-Magenis%20syndrom_2020.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Slenyto_Insomni%20ved%20autismespekterforstyrrelser%20(ASD)%20og,eller%20Smith-Magenis%20syndrom_2020.pdf) 4. <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkstoff/melatonin> 5. <https://legemiddelverket.no/nyheter/tabletter-mot-skabb-pa-bla-resept>



Legemiddelverket ønsker deg en god jul og et godt nytt år!

Godkjenningfritak

Fra 1. januar behandles biologiske legemidler som andre legemidler.

Fra 1. januar 2021 har vi fjernet de særlige reglene for biologiske legemidler ved søknad om godkjenningfritak (legemiddelforskriften § 2-5).

Legemidler som har markedsføringstillatelse i EØS, USA, Canada og PIC/S-land, kan som hovedregel utleveres direkte fra apotek (notifiseres) uten at Legemiddelverket har vurdert den enkelte søknaden. Før biologiske legemidler har det tidligere vært krav om at søknaden skulle vurderes av Legemiddelverket før utlevering fra apotek (unntak for legemidler på positivlisten).

Legemiddelverket mener det ikke lenger er behov for disse særreglene for biologiske legemidler. Landene vi samarbeider med har gode systemer som sikrer legemidlenes kvalitet. Dersom det er forhold ved enkelt-legemidler som tilsier særskilt vurdering, kan Legemiddelverket sette produktene på negativlisten.

Om godkjenningfritak

Mange pasienter har behov for legemidler som ikke er markedsført i Norge. For å bruke slike legemidler i behandlingen, må legen søke om godkjenningfritak (også kalt registreringsfritak).

- Legen må begrunne hvorfor pasienten har behov for et produkt uten MT i Norge.

- Legen har et særlig ansvar for å sikre at bruken er forsvarlig.

- Søknader som gjelder enkeltpasienter sendes via e-resept.

Granulocytter kan fremme virusinfeksjon

Nøytrofile granulocytter i slimhinnene forut for virusmitte kan øke virusreplikasjonen og forverre symptomene.

Vi er vant til å tenke på nøytrofile granulocytter som førsteforsvaret mot akutte bakterielle infeksjoner. Men disse granulocytterne, som er ladet med celle- og mikrobedrepende skyts og dermed kan gjøre skade ved ikke-infeksiøse inflammasjoner, kan også være med på å danne et slimhinnemiljø som gjør verten mer mottakelig for virusinfeksjon.

Respiratorisk syncytialvirus (RS-virus) kan infisere småbarn og gi forkjølelsesykdom som i sjeldne tilfeller kan bli alvorlig og letal. Viruset kan også reinfisere til tross for at verten har utviklet spesifikk immunitet. I en ny studie var hypotesen at medfødt immunitet i respirasjonsveienes slimhinner, altså mikromiljøet på infeksjonsstedet, kan bestemme hvordan en RS-virusinfeksjon vil arte seg (1).

58 frivillige voksne ble inokulert med RS-virus gjennom nesen, men bare 33 av dem ble infisert. B- og T-celleimmunitet kunne ikke forklare hvem som ble infisert og hvem som ikke ble det. En transkriptomprofileringsanalyse av nesevev og nesevask før infeksjonen, derimot, ga holdepunkter for en patofysiologisk forklaring: De som ble syke, viste tegn på at aktiverte nøytrofile granulocytter var til stede i slimhinnen før inokulering, men var uten symptomer på infeksjon. Infeksjonen var ledsaget av forsinket produksjon av pro-inflammatoriske cytokiner og kjemokiner sammenliknet med responsen hos de som ikke ble syke. Disse produserte markører for aktivert medfødt immunitet allerede i inkubasjonsfasen.

Resultatene ble delvis validert i en musemodell, der kjemokinindusert rekruttering av nøytrofile granulocytter til luftveiene like før RS-virusinokulasjonen økte den tidlige virusreplikasjonen og forverret sympto-



Illustrasjon: Science Photo Library / NTB

mene, som ble drevet av CD8-positive T-celler. Forfatterne peker på likheter mellom infeksjon med RS-virus og SARS-CoV-2, da begge har lang inkubasjonstid.

– Denne studien viser hvor viktig det medfødte immunforsvaret er for å beskytte mot virusinfeksjoner, sier Frode Jahnsen, som er professor i patologi ved Universitetet i Oslo.

– Samtidig sier studien noe om hvordan immunforsvaret er regulert. Når man har nøytrofile granulocytter i slimhinnen, synes dette å hemme den akutte immunresponsen mot virus. Hvorfor det er nøytrofile granulocytter i slimhinnen hos presymptivt

friske forsøkspersoner, er usikkert, men man kan tenke seg at luftveienes mikrobiota eller nylige subkliniske infeksjoner kan ha betydning, sier Jahnsen.

HAAKON B. BENESTAD UNIVERSITETET I OSLO

LITTERATUR

- 1 Habibi MS, Thwaites RS, Chang M et al. Neutrophilic inflammation in the respiratory mucosa predisposes to RSV infection. *Science* 2020; 370: eaba9301.

Stabile boforhold og sosial støtte kan bedre hivbehandling



Tanzanias hovedstad, Dar es Salaam. Illustrasjonsfoto: Magdalena Paluchowska / Alamy Stock Photo

Sosiale forhold påvirker etterlevelse av legemiddelbehandling for hivinfeksjon hos kvinner som bruker heroin i Tanzanias hovedstad.

Blant Dar es Salaams 6,7 millioner innbyggere bruker 300 000 personer rusmidler, og hovedstaden er et viktig knutepunkt for omsetting av rusmidler. Over 60 % av kvinner som injiserer rusmidler i Tanzania, lever med hiv.

I en studie som nylig er publisert i tidskriftet *Social Science & Medicine*, ble det foretatt kvalitative intervjuer med 30 kvinner i Dar es Salaam som brukte heroin og levde med hiv. Intervjuene ble analysert med databasert teoriutvikling (eng. *grounded theory*) for å identifisere hvordan dagsrytmer og sosiale rom påvirket

etterlevelse av antiretroviral legemiddelbehandling (1).

Ustabile boforhold og hjemløshet, stor mobilitet, sosialt stigma og skiftende dagsruter som følge av sexarbeid eller heroinbruk var noen av de viktigste grunnene til at kvinnene ikke klarte å etterleve antiretroviral behandling. Abstinenssymptomer og manglende penger til mat var andre grunner til at det var vanskelig å ta legemidlene. Praktisk og emosjonell støtte fra familie og venner var viktige grunner til at kvinnene klarte å ta legemidlene som planlagt, for eksempel ved å få følge til legetimen eller ved å bli minnet på å ta pillene.

– Denne studien illustrerer betydningen av å ta hensyn til folks tidsgeografiske livsbetingelser hvis man skal lykkes med behandling og bedre folks helse, sier Kåre Moen, som er førsteamanuensis ved Institutt for helse og samfunn ved Universitetet i Oslo.

– Den detaljerte analysen av dagliglivet til heroinbrukerne viste hvordan tid og rom satte begrensninger for muligheten til å ta hivmedisiner regelmessig. Å etterleve behandlingen var avhengig av forhold som var vanskelig å kontrollere, sier Moen.

– Selv om studien gir god innsikt i forhold som er spesielle for en bestemt populasjon med en bestemt sykdom i et bestemt land, er den inspirerende og har stor overføringsverdi til andre situasjoner der fagfolk skal utvikle behandlingsopplegg, sier Moen.

KETIL SLAGSTAD TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Saleem HT, Likindikoki S, Silberg C et al. Time-space constraints to HIV treatment engagement among women who use heroin in Dar es Salaam, Tanzania: A time geography perspective. *Soc Sci Med* 2020; 268: 113379.

Genetisk risiko for alvorlig covid-19-infeksjon

SARS-CoV-2 bremser det medfødte immunforsvaret



Illustrasjon: Science Photo Library / NTB

Noen enkeltgener og blodtype A er assosiert med alvorlig covid-19-infeksjon.

Alvorlighetsgraden av covid-19-infeksjon varierer betydelig fra person til person. En studie som nylig er publisert i *New England Journal of Medicine*, viser hvordan gener kan bidra til denne variasjonen (1). Pasientene var innlagt på sju ulike sykehus i Italia og Spania, men analysene ble utført i Norge og Tyskland. Studien er delvis finansiert av Stein Erik Hagen.

Helgenomsekvensering ble utført på 1 600 pasienter innlagt på sykehus med covid-19 og respirasjonssvikt og på 2 200 andre pasienter uten kjent covid-19. Et område på kromosom 3 var signifikant assosiert med alvorlig forløp av covid-19. 20 pasienter som var homozygote for ett av disse genene, var yngre enn andre, med medianalder henholdsvis 59 år og 66 år ($p = 0,005$). Pasienter med blodtype A hadde høyere risiko for alvorlig sykdom, med en oddsratio på 1,45 (95 % KI 1,20 til 1,75).

– Denne studien er gjennomført på impone-

rende kort tid og viser hva man kan oppnå med nok ressurser og bredt internasjonalt samarbeid, sier Hans Christian Erichsen, som er overlege og fagansvarlig for pediatrik immunologi ved Barneklivnikken, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

– Studiens styrke er bl.a. at det samme genområdet er identifisert i to uavhengige populasjoner og at homozygote bærere med alvorlig sykdom er yngre enn andre.

– Resultatene fra denne studien endrer ikke dagens pasientbehandling, fordi behandlingen styres av de kliniske symptomene. Men resultatene legger grunnlag for målrettede studier og gir en mulig forklaring på hvorfor noen pasienter blir alvorlig syke, sier Erichsen, som regner med at mange forskningsmiljøer vil etterprøve funnene.

TORBJØRN ØYGARD SKODVIN TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1522–34.

SARS-CoV-2-viruset stenger ned proteinsyntesen som er avgjørende for at kroppen skal kvitte seg med virusinfiserte celler.

Ved en virusinfeksjon utnyttes vertscellens translasjonsmaskineri til å produsere virusproteiner som er nødvendige for dannelse av nye virus. Forsøk med avansert, høyoppløselig elektronmikroskopi viste hvordan et av SARS-CoV-2-proteinene påvirket vertens proteinsyntese (1). Nsp1-protein (*nonstructural protein 1*) bandt seg til 40S-enheten, som er den minste av to ribosomale subenheter, og blokkerte avlesningen av mRNA. Cellulære studier viste at dette reduserte syntesen av proteiner som er avgjørende for immunsystemets evne til å gjenkjenne og fjerne virusinfiserte celler. Nsp1-proteinet og bindingsstedet på ribosomet er attraktive mål for design av spesifikk behandling av covid-19-sykdommen.

– Denne studien viser at Nsp1-proteinets blokkerende effekt gjør at vertscellens medfødte forsvarsmekanismer ikke kommer skikkelig i gang, sier Jan Terje Andersen, som er professor ved Universitetet i Oslo og forskningsgruppeleder ved Oslo universitetssykehus.

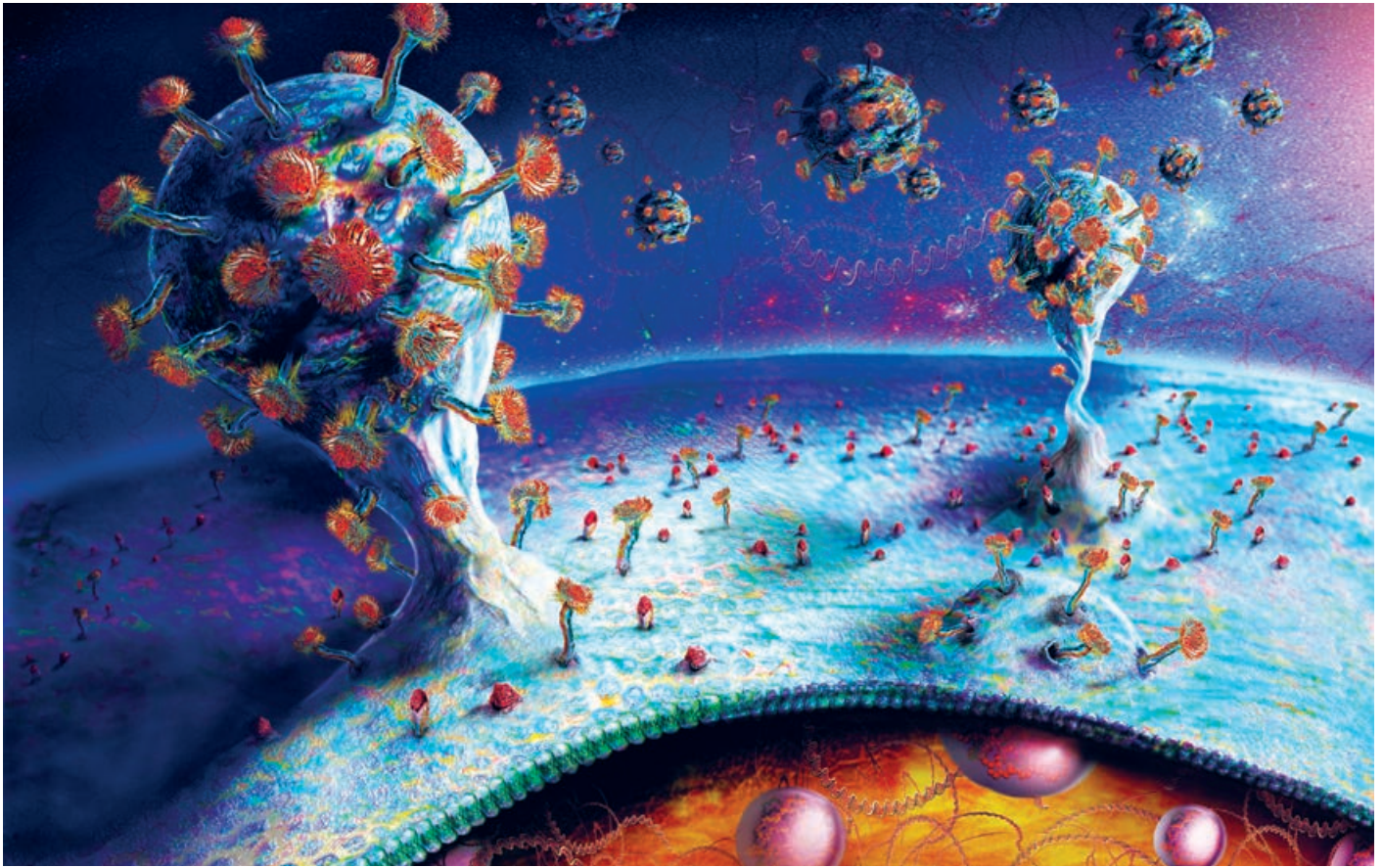
– Når Nsp1-proteinet binder seg til en lomme av 40S-enheten, fester ikke mRNA seg, og proteinproduksjonen bremses. Sentralt her er produksjonen av type I-interferon, som er avgjørende for induksjon av flere hundre ulike gener knyttet til første-linjeforsvaret mot virusinfeksjon. Studien beskriver mekanismer i cellekulturer, og effekten av Nsp1-proteinet må derfor undersøkes videre i relevante prekliniske dyremodeller for SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 benytter Nsp1-proteinet som et våpen mot vertscellen for å sikre egen gevinst. Hvordan dette er regulert gjennom et infeksjonsløp til fordel for viruset, er uklart. Et sentralt spørsmål er hvordan viruset samtidig sikrer egenproduksjon av proteiner for å kunne kopiere seg selv. Målrettede strategier som kan sette Nsp1-proteinet ut av spill, vil kunne redusere alvorlighetsgraden av virussykdom, sier Andersen.

RUTH HALSNE TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Thoms M, Buschauer R, Ameisemeier M et al. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science* 2020; 369:1249–55.

SARS-CoV-2-viruset svekker immunresponsen



Koronavirus spirende fra en infisert celle. Illustrasjon: Science photo library / NTB

SARS-CoV-2 hemmer immuncellenes produksjon av antivirale interferoner ved å dempe både produksjon og sekresjon av proteiner.

Patogenesisen ved covid-19-infeksjon er ikke kartlagt. Virus trenger vertscellenes maskineri for å formere seg og for å bli utskilt. Virusets enkeltkjedete RNA-genom koder for 27 proteiner, som har mange ulike funksjoner. Fire proteiner, bl.a. S-proteinet, som er essensielt for opptak i celler med ACE2-reseptoren, står for innpakningen av genomet. Virusgenomet koder også for proteiner som er viktige for virusformeringen, men som dessuten har andre, ukjente funksjoner.

Vårt medfødte immunforsvar kan detektere og blokkere alle trinnene i virusmultiplikasjonen. Celler har sensorer for virus-RNA, som kan signalisere produksjon av bl.a. interferon- α og interferon- β . Disse kan aktivere hundrevis av antivirale gener. Men virus har også forsvarsmekanismer som kan bryte antivirale mekanismer.

For SARS-CoV-2 er det nylig påvist at fire virusproteiner på ulike måter kan hemme interferondannelsen (1). Ett protein hemmer spleising av ekson-RNA (pre-mRNA) til funksjonelt budbringer-RNA (mRNA). Et annet blokkerer kanalen inn til ribosomet, slik at mRNA ikke kan kode produksjon av cellens eget protein, mens virus-mRNA fortsatt blir translateret. To andre proteiner blokkerer trafikken av virusprotein ut av cellen. Til sammen fører de tre mekanismene til en robust suppresjon av vertens virusforsvar. Kan denne studien ha terapeutiske konsekvenser?

– Man skulle umiddelbart tenke seg at en behandling som styrker vertens eget antivirale forsvar, ville være gunstig, sier Pål Aukrust, som leder den norske delen av Verdens helseorganisasjons Solidarity-studie og Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin ved Oslo universitetssykehus Rikshospitalet.

– Men Solidarity-studien viste ingen signifikant effekt av interferon- β sammenlignet med standardbehandling, hverken på mortalitet, andel pasienter som krevde respira-

torbehandling, eller lengde på sykehusopphold, sier han.

Dette viser hvor utfordrende det er å påvirke kompliserte immunologiske prosesser under alvorlige infeksjoner. Selv om interferoner har viktige antivirale effekter, har de også potensielt skadelige proinflammatoriske effekter. Både for lite av en gunstig mediator og for mye, som ved en cytokinstorm, er uheldig. Antiviral behandling kan være viktig i en tidlig fase av covid-19-infeksjon, mens andre former for behandling, slik som immunmodulerende behandling med deksametason, velges ved alvorlig og kritisk covid-19-infeksjon, sier Aukrust.

HAAKON B. BENESTAD UNIVERSITETET I OSLO

LITTERATUR

- 1 Banerjee AK, Blanco MR, Bruce EA et al. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. *Cell* 2020; 183: S0092-8674(20)31310-6.

Jardiance <<Boehringer Ingelheim>> Antidiabetikum. ATC-nr.: A10B K03
CT

TABLETTER, filmdrasjerte 10 mg og 25 mg: Hver tablett inneh.: Empagliflozin 10 mg, resp. 25 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Til voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet. Gis som monoterapi når metformin er uegnet pga. intoleranse, eller i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for informasjon om kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som er studert. **Dosering:** Maks. daglig dose er 25 mg. Ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. **Monoterapi og kombinasjonsbehandling:** Anbefalt startdose er 10 mg 1 gang daglig. Dosen kan økes til 25 mg 1 gang daglig hvis 10 mg 1 gang daglig tolereres godt. **Glemt dose:** Uteglemt dose skal tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas dobbel dose i løpet av 1 dag. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt leverfunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. begrenset erfaring. Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. Skal ikke initieres ved estimert GFR (eGFR) <60 ml/minutt/1,73 m². Dosen bør justeres til eller opprettholdes på 10 mg 1 gang daglig dersom empagliflozin tolereres godt. Skal seponeres ved eGFR <45 ml/minutt/1,73 m². **Barn:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. **Eldre:** Dosejustering er ikke nødvendig pga. alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdepleksjon bør vurderes. Behandling bør ikke initieres hos eldre >85 år pga. begrenset klinisk erfaring. **Administrering:** Tas med eller uten mat. Svelges hele med vann. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Diabetisk ketoacidose (DKA): Sjeldne, inkl. livstruende og fatale, tilfeller av DKA er sett ved behandling med SGLT2-hemmere, inkl. empagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økt blodglukoseverdi (<14 mmol/liter). Risiko for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved slike symptomer, uavhengig av blodglukosenivå. Ved mistenkt eller diagnostisert DKA skal empagliflozin seponeres umiddelbart. Behandling skal avbrytes ved større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Overvåkning av ketoner (måling i blod fremfor urin) anbefales. Behandlingen kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand er stabilisert. Før oppstart med empagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose (se SPC). SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst. Skal ikke brukes til behandling av diabetes type 1 siden data har vist økt forekomst av DKA hos diabetes type 1-pasienter som får empagliflozin i tillegg til insulin. **Nedsatt nyrefunksjon:** Den glykemiske effekten avhenger av nyrefunksjonen. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før behandlingsstart, minst årlig under behandlingen og ved tilleggsbehandling med legemiddel som kan redusere nyrefunksjonen. Skal ikke initieres ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Seponering anbefales ved utvikling av redusert nyrefunksjon (eGFR <45 ml/minutt/1,73 m² eller CICR <45 ml/minutt). Skal ikke brukes ved terminal nyresvikt (ESRD) eller ved dialyse, da effekt ikke er forventet. **Lever:** Leverskade er rapportert, men årsakssammenheng er ikke fastslått. Ved risiko for volumdepleksjon: Basert på virkningsmekanismen kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk glukosuri gi en liten reduksjon i blodtrykket. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter hvor blodtrykkfall kan utgjøre en risiko (f.eks. ved kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling med tidligere hypotensjon eller pasienter >75 år). Nøye overvåkning av volumstatus og elektrolytter anbefales ved tilstander som kan føre til væsketap. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes til væsketapet er korrigeret. **Urinveisinfeksjon:** Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved kompliserte urinveisinfeksjoner. Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren): En sjelden men alvorlig og potensielt livstruende infeksjon, er rapportert hos pasienter som bruker SGLT2-hemmere. Urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Pasienten bør rådes til å oppsøke lege umiddelbart ved smerter, ømhet, erytem eller hevelse i genital- eller perinealområdet, fulgt av feber eller sykdomsfølelse. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør preparatet seponeres og behandling iverksettes umiddelbart (inkl. anti-

biotika og kirurgisk behandling). **Amputasjon av underekstremiteter:** Økt forekomst av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette utgjør en klasseeffekt. For å redusere risikoen skal pasienten veiledes om rutinemessig forebyggende fotpleie. **Hjertesvikt:** Begrenset erfaring ved hjertesvikt NYHA klasse I-II, og ingen erfaring ved NYHA klasse III-IV. Interferens med 1,5-AG-test: Overvåkning av glykemisk kontroll ved bruk av 1,5-AG-test er ikke anbefalt, da resultatene er upålitelige til vurdering av glykemisk kontroll hos pasienter som tar SGLT2-hemmere. Alternative metoder anbefales. **Øvrige:** Pga. virkningsmekanismen vil pasienter teste positivt for glukose i urinen. Pasienten bør informeres om risiko for hypoglykemi, spesielt ved bruk sammen med sulfonylurea eller insulin. **Hjelpestoffer:** Inneholder laktose og skal ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Inneholder 23 mg natrium pr. tablett, dvs. praktisk talt natriumfritt. **Interaksjoner:** Empagliflozin kan øke diuretisk effekt av tiazid og loopdiuretika, og kan øke risiko for dehydrering og hypotensjon. Samtidig bruk med insulin eller insulinstimulerende legemidler, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi, og lavere dose av insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig. In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. Empagliflozin er substrat for P-gp, BCRP, opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Effekt av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig bruk med kjente UGT-induktorer anbefales ikke pga. mulig risiko for redusert effekt. Ingen klinisk relevante endringer er sett ved samtidig administrering med probenecid, en hemmer av UGT-enzymet og OAT3. Interaksjonsstudie med gemfibrozil, en in vitro-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste ingen klinisk relevante endringer. Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin viste ingen klinisk relevante endringer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid, og at empagliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler. **Graviditet, amning og fertilitet:** Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist negative effekter på postnatal utvikling, men ingen skadelige effekter på tidlig fosterutvikling. Bør ikke brukes under graviditet. **Amning:** Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amning. **Fertilitet:** Effekt på human fertilitet er ukjent. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter. **Bivirkninger:** Frekvensintervaller angis som følger: Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ukjent frekvens (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). **Organklasse:** Hud. **Vanlige:** Bivirkning: Pruritus (generell), utslett. **Mindre vanlige:** Bivirkning: Urticaria. **Ukjent frekvens:** Bivirkning: Angioødem. **Organklasse:** Infeksiøse. **Vanlige:** Bivirkninger: Urinveisinfeksjon (inkl. pyelonefritt, urosepsis). **Vaginal candidiasis, vulvovaginit, balanitt og andre genitale infeksjoner:** Ukjent frekvens: Bivirkning: Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren). **Organklasse:** Kar. **Mindre vanlige:** Bivirkning: Hypovolemi. **Organklasse:** Nyre/urinveier. **Vanlig:** Bivirkning: Økt urinering. **Mindre vanlige:** Bivirkning: Dysuri. **Organklasse:** Stoffskifte/ernæring: Svært vanlige: Bivirkning: Hypoglykemi ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. **Vanlige:** Bivirkning: Tørste. **Sjeldne:** Bivirkning: Diabetisk ketoacidose. **Organklasse:** Undersøkelser: **Vanlige:** Bivirkning: Økte serumlipider. **Mindre vanlige:** Bivirkning: Økt hematokrit, økt serumkreatinin/ redusert GFR. **Overdosering/Forgiftning:** **Symptomer:** Enkelt doser opptil 800 mg viste ingen toksisitet hos friske, og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg viste ingen toksisitet hos pasienter med diabetes mellitus type 2. **Behandling:** ht. klinisk status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt. **Pakninger og priser:** 10mg: 30 stk. (blister) 384125. Pris (kr): 465,70. 90 stk. (blister) 027051. Pris (kr): 1280,20. 25 mg: 30 stk. (blister) 045475. Pris (kr): 465,70. 90 stk. (blister) 585516. Pris (kr): 1280,20. **Refusjon:** Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale. **Refusjonskoder:** ICPC kode T90: Diabetes type 2. ICD kode E11: Diabetes mellitus type 2. **Vilkår:** 232 Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. **Sist endret:** 16.10.2020. **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 03.09.2020.

Jardiance®
(empagliflozin)



EVNEN TIL Å OPPNÅ MER

ENN Å REDUSERE HbA1c, VEKT OG BLODTRYKK^{1*}

For dine pasienter med diabetes type 2 og kardiovaskulær sykdom:

Primært endepunkt: 14% reduksjon i 3P-MACE (HR 0,86 (95% KI 0,74-0,99, p=0,0382))^{1,2}

38%

RRR i kardiovaskulær død

(HR 0,62 (95% KI 0,49-0,77, p<0,0001 ARR = 2,2 %))^{1,2}

35%

RRR i hospitalisering for hjertesvikt

(HR 0,65 (95% KI 0,50-0,85, p=0,002 ARR = 1,4 %))^{1,2*}

I studien så man også at behandling med JARDIANCE var assosiert med **39%** RRR i forekomst eller forverring av nefropati

(HR 0,61 (95% KI 0,53-0,70, P<0,001 ARR = 6,1 %))^{1,3*}

*Jardiance er ikke indisert til reduksjon av vekt, blodtrykk, hjertesvikt eller nefropati.



Resultatene ble vist på toppen av standardbehandling som bestod av:

Statin, ACE-hemmer/All-blokker, betablokker, platehemmer og glukosesenkende legemidler.

JARDIANCE® indikasjon: Til voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet. Gis som monoterapi når metformin er uegnet pga. intoleranse, eller i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for informasjon om kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som er studert.

JARDIANCE® Bivirkninger: Genital infeksjon, urinveis-infeksjon, volumdeplasjon, hypoglykemi (ved kombinasjon med insulin eller sulfonylurea), ketoacidose (sjelden) og Fourniers gangren (meget sjelden).

JARDIANCE® er ikke anbefalt for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, leversvikt, pasienter >85 år, gravide, ammende, type 1-diabetes, eller tilbehandling av ketoacidose.

Referanser:

1. JARDIANCE® (empagliflozin) SPC, 14.10.2019, avsnitt 4.1, 4.2, 4.8, 5.1.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22):2117-2128.
3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-34.

JAR20110-100851

HANNE LØVDAL GULSETH

hannelovdal.gulseth@fhi.no
Avdeling for kroniske sykdommer og aldring
Folkehelseinstituttet

EYVIND HELLAND

Avdeling helseregistre
Helsedirektoratet

KNUT IVAR JOHANSEN

Avdeling helseregistre
Helsedirektoratet

KIRSTEN GRAVNINGEN

Avdeling for smittevern og beredskap
Folkehelseinstituttet

HELENA NIEMI EIDE

Avdeling for smittevern og beredskap
Folkehelseinstituttet

SIRI ELDEVIK HÅBERG

Senter for fertilitet og helse
Folkehelseinstituttet

INGER JOHANNE BAKKEN

Avdeling helseregistre
Helsedirektoratet

Dødsfall etter påvist SARS-CoV-2 i Norge

BAKGRUNN

Høy alder er den viktigste risikofaktoren for død som følge av covid-19, men kunnskapen om betydningen av kroniske sykdommer er mangelfull. Gjennom bruk av helseregisterdata beskriver vi sykdomsprofiler for personer som døde etter å ha fått påvist SARS-CoV-2 i pandemiens tre første måneder i Norge.

MATERIALE OG METODE

Data fra spesialisthelsetjenesten (Norsk pasientregister, NPR) og primærhelsetjenesten (Kommunalt pasient- og brukerregister, KPR) er koblet med informasjon om positive SARS-CoV-2-prøver fra Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) og dødsfall fra Folkeregisteret. Uttrekket omfatter befolkningen i Norge per 1.3.2020, med data for påvist smitte, sykehusinnleggelser og død til 31.5.2020.

RESULTATER

Av 8 412 personer med påvist SARS-CoV-2 døde 244 (2,9%), hvorav 133 (55%) var menn. Andelen med påvist smitte som døde, varierte fra 0,2% (alder < 60 år) til 52% (alder ≥ 90 år). I alt 92 (38%) døde på sykehus. 25 (16%) av de som døde utenfor sykehus, hadde tidligere sykehusinnleggelse for covid-19. Andelen uten registrert kronisk sykdom var 39% i aldersgruppen < 70 år og 26% i aldersgruppen ≥ 70 år. Sykdomsfordelingen varierte ved dødsfall i og utenfor sykehus, særlig for diabetes, nyresvikt og demensdiagnoser.

FORTOLKNING

Andelen som døde blant personer med påvist SARS-CoV-2 i pandemiens tre første måneder i Norge, var lav. Flertallet av de døde var 70 år eller eldre og hadde minst én kronisk sykdom, men sykdomsprofilen varierte i og utenfor sykehus. Helseregisterdata kan bidra til bedre oversikt over og rådgiving til risikogrupper i befolkningen under en pågående pandemi.

HOVEDFUNN

Per 31.5.2020 var det registrert 244 dødsfall blant personer med påvist SARS-CoV-2 i Norge, dvs. 2,9 % av alle med positiv prøve.

Av 145 personer som var 90 år eller eldre og hadde påvist smitte, døde over halvparten.

Kobling av flere helseregistre viste at blant de som døde, var tre av fire registrert med én eller flere kroniske sykdommer.

Det var store forskjeller i alders- og sykdomsprofiler mellom de som døde på og utenfor sykehus.

Det første dødsfallet i Norge som skyldtes covid-19, sykdommen forårsaket av viruset SARS-CoV-2, ble rapportert 12.3.2020. Per 10.6.2020 opplyste Folkehelseinstituttet at det var registrert 239 dødsfall i Norge knyttet til covid-19 i Meldesystem for smittsomme sykdommer (MSIS) (1, 2), og samme dag rapporterte Verdens helseorganisasjon over 370 000 dødsfall globalt som kunne tilskrives covid-19-pandemien (1). Flere europeiske land har rapportert høyere dødelighet enn forventet (overdødelighet) under pandemien (2), mens generell dødelighet i befolkningen i Norge frem til juni var normal, også blant personer over 70 år (3).

Tall fra Norge og andre land viser at høy alder er den viktigste risikofaktoren for alvorlig sykdomsforløp og død hos pasienter med covid-19, og at underliggende sykdommer ser ut til å øke risikoen ytterligere (4-7). Studier fra andre land har vist at ikke-smittsomme sykdommer som diabetes, hjerte- og karsykdommer, kreft og kroniske lunge- og nyresykdommer sammen med alder, kjønn (mann) og fedme kan være risikofaktorer for død som følge av covid-19 (6).

Å identifisere grupper i befolkningen med økt risiko for alvorlig sykdomsforløp og død ved infeksjon med et nytt virus med stor spredningsevne er nødvendig for å kunne gi kunnskapsbaserte råd om målrettede tiltak. Folkehelseinstituttet har utarbeidet råd om forebyggende tiltak til grupper med underliggende tilstander basert på foreliggende evidens fra andre land (6, 8), og rådene oppdateres jevnlig.

Oversikt over befolkningens helse, syk-

domsforekomst, dødelighet og helsetjenestebruk er grunnleggende for god håndtering av sykdomsutbrudd og epidemier. Data fra nasjonale helseregistre bidrar til bedre planlegging av helsetjenesten og kan også brukes til å analysere mulige konsekvenser og effekt av tiltak (9).

I denne artikkelen beskriver vi dødsfall blant pasienter med påvist SARS-CoV-2 i Norge gjennom kobling av nasjonale registerdata. Vi har undersøkt forekomst av kroniske sykdommer og underliggende tilstander i denne populasjonen.

Materiale og metode

I forbindelse med utbruddet av covid-19 har Helsedirektoratet og Folkehelseinstituttet etablert et samarbeidsprosjekt der hensikten er å bruke helseregisterdata for raskt å skaffe oversikt over covid-19-situasjonen i Norge. Det legges spesiell vekt på sykdomsutvikling og død i risikogrupper (10, 11).

Helsedirektoratets avdeling helseregistre har tilrettelagt statistikken basert på data fra MSIS (12), Norsk pasientregister (NPR) og Kommunalit pasient- og brukerregister (KPR) (9). Datahåndteringen er hjemlet i forskriftene for registrene. Medarbeiderne i Helsedirektoratet hadde ikke tilgang til fødselsnumre eller andre direkte personidentifiserbare kjennetegn. Medarbeiderne i Folkehelseinstituttet har kun tilgang til aggregerte data som ikke kan tilbakføres til enkeltpersoner.

Utvalget omfatter 8 412 personer med SARS-CoV-2 påvist med PCR-test meldt til MSIS til og med 31.5.2020. Datasettet ble avgrenset til å omfatte alle personer som var registrert med dato for død i Personregisteret (PREG, Norsk helsenetts kopi av Folkeregisteret) (13), i alt 244 personer per 10.6.2020. Siste dato for død i denne oppdateringen var 29.5.2020.

For disse 244 personene ble det innhentet informasjon fra registre over helsetjenestebruk som forvaltes av Helsedirektoratet: NPR for spesialisthelsetjenesten og KPR for primærhelsetjenesten. Sykdommer og tilstander som kunne gi økt risiko for alvorlig forløp av covid-19, ble definert med bakgrunn i kunnskap om covid-19-forløp fra andre land, smitterisiko for influensa og sykdommers forløp samt behandling og mulige effekter på immunsystemet (8). Vi inkluderte en lang rekke sykdommer, fordi beredskap og overvåking var hovedformålet med prosjektet og kunnskapen om covid-19 var begrenset (11). Definisjon av risikotilstander er basert på registrerte koder, ICD-10 (internasjonal statistisk klassifikasjon av syk-

dommer og beslektede helseproblemer) i NPR og ICPC-2 (internasjonal klassifikasjon for primærhelsetjenesten) i KPR. Primært har vi sett på ikke-smittsomme sykdommer som diabetes, hjerte- og karsykdom, kreft og kronisk lungesykdom, som definert i tabell 1. Vi gjorde også en bredere analyse der vi inkluderte fedme og gastrointestinale, revmatiske og nevrologiske sykdommer; se (11) for ytterligere definisjon. For noen kroniske sykdommer benyttet vi alle tilgjengelige data tilbake i tid, mens vi for andre gikk syv eller fem år tilbake i tid avhengig av kunnskap om sykdomsforløp (11). Vi hadde ikke tilgang til data om legemiddelbruk generelt, men Helsedirektoratet har oversikt over helseforetaksfinansierte legemidler brukt i og utenfor sykehus (h-reseptlegemidler). Dette omfatter for eksempel biologiske legemidler som infliksimab og adalimumab samt en del kreftlegemidler.

Microsoft SQL Server ble brukt for uthenting av data fra databasene og de første tilretteleggingene av variablene. Kobling av data og tilrettelegging av tabeller ble gjennomført i analyseverktøyet R (www.rstudio.com). Vi presenterer deskriptiv statistikk fordelt på kjønn, alder og dødsfall i og utenfor sykehus. Av personvern hensyn inngår ikke informasjon om bosted eller detaljer om fordeling på kjønn og alder. Vi har gruppert alle risikogrupperne sammen og viser statistikk for antall og andel uten registrert kronisk sykdom eller tilstand. I tillegg viser vi hvor mange som er registrert med minst én av sykdommene eller tilstandene definert i tabell 1 og minst én eller to av de ikke-smittsomme sykdommene (diabetes, hjerte- og karsykdom, kreft og kronisk lungesykdom).

Resultater

Av 8 412 personer i Norge med påvist SARS-CoV-2 var 244 (2,9 %) registrert døde i Folkeregisteret per 31.5.2020 i en oppdatering gjort 10.6.2020. Median alder ved død var 85 år (interkvartilområde 77-90 år), og 133 (55 %) var menn. Det var flest dødsfall i aldersgruppen 80-89 år og færrest blant dem under 60 år. Letaliteten, definert som andelen døde av antallet med påvist smitte, var høyest i de eldste aldersgruppene og varierte fra 0,2 % hos dem under 60 år til 52 % hos dem over 90 år (tabell 2). Median antall dager mellom påvist SARS-CoV-2 og død var 10 (interkvartilområde 6-16 dager). I fire tilfeller var prøvedato lik eller senere enn dødsdato.

Til sammen 92 personer (38 %) var registrert døde på sykehus. I aldersgruppen under 70 år

Tabell 1 Definisjoner for aktuelle kroniske sykdommer og tilstander undersøkt for personer døde etter påvist SARS-CoV-2.

Sykdom/tilstand	Periode	Datakilde	
		Norsk pasientregister (ICD-10-koder)	Kommunalt pasient- og brukerregister (ICPC-2-koder)
Diabetes	Alle tilgjengelige data ¹	E10, E11	T89, T90
Hjerte- og karsykdommer	Siste fem år	G45, H34, I00–99	K74–80, K82, K83, K85–87, K89–92
Kreft	Siste fem år	C00–97, D32–33, D35.2–35.4, D42, D43, D44.3–44.5, D45–47	
Kronisk lungesykdom	Siste fem år	J41–47, J84, J98	R95, R96
Demens	Alle tilgjengelige data ¹	F00–03, G30, G31.0, G31.2, G31.8,	
Nyresvikt	Alle tilgjengelige data ¹	N18.3–18.5	
Leversvikt	Alle tilgjengelige data ¹	K70.4, K72	
Tilstander som påvirker immunfunksjon (transplantasjon, immunsvikt)	Alle tilgjengelige data ¹	D80–D84, Z94.0–94.4, Z94.8	

¹ 2008–19 i Norsk pasientregister og juli 2016–mars 2020 i Kommunalt pasient- og brukerregister.

skjedde 26 av 31 (84 %) dødsfall på sykehus, mens tilsvarende andel var 21 % (16 av 76) i gruppen 90 år og eldre. Av de 152 som døde utenfor sykehus, var det 25 (16 %) som var registrert med tidligere sykehusopphold kodet med covid-19, og 15 av disse døde i løpet av de syv første dagene etter utskrivelse.

I alt 67 personer (27 %) av dem som døde, var ikke tidligere registrert med kronisk somatisk sykdom eller tilstand (tabell 3). Andelen uten registrering for kronisk sykdom var tilnærmet lik i og utenfor sykehus, 28 % vs. 27 %. De vanligste registrerte tilstandene var hjerte- og karsykdom (55 %), diabetes (21 %), kreft (16,8 %) og lungesykdom (16,4 %). Blant personer under 70 år var andelen uten registrert kronisk sykdom større (39 %) enn hos personer over 70 år (26 %), men andelen med diabetes og nyresvikt var større hos dem under 70 år.

Sykdomsprofilene hos dem som døde på sykehus, var forskjellige fra profilene hos dem som døde utenfor sykehus. De som døde på sykehus, hadde oftere minst to registrerte ikke-smittsomme sykdommer. Andelen med diabetes var 30,4 % blant dem som døde på sykehus, og 14,5 % blant dem som døde utenfor sykehus. De aller fleste med diabetes hadde type 2-diabetes. Det var ingen tilfeller av død hos personer med registrert type 1-diabetes i alderen under 80 år. Alle personene med registrert demensdiagnose døde utenfor sykehus. Det var fem dødsfall hos personer registrert med sykdom eller tilstand som påvirker immunforsvaret. Alle disse dødsfallene skjedde på sykehus, og de fleste av disse personene hadde gjennomgått en transplantasjon. Ingen av de døde hadde fått utlevert et h-reseptlegemiddel i 2019, og det var ingen dødsfall blant

personer i aktiv kreftbehandling. Når vi brukte et bredere søk for definisjon av kronisk sykdom, som også inkluderte fedme og gastrointestinale, revmatiske og nevrologiske sykdommer, fant vi ytterligere elleve personer. Altså var det bare totalt 23 % (56 av 244) som ikke hadde en kronisk somatisk tilstand.

Diskusjon

I vårt datasett, som omfatter dødsfall frem til 1.6.2020, var median alder ved død etter påvist SARS-CoV-2-smitte 85 år. Andelen døde (letaliteten) i Norge var lav (2,9 %), men økte betydelig med alder. I våre tall var letaliteten for personer over 90 år på 52 %. Høy letalitet blant de eldste pasientene er vist i en rekke land og viser hvor viktig det er å beskytte de mest sårbare i befolkningen (14). Ikke alle får symptomer ved infeksjon med SARS-CoV-2, og andre får så milde symptomer at de ikke testes. Testkriteriene og testkapasiteten kan også variere over tid og mellom regioner og land. Avgjørende for letaliteten er hvor mange som testes og får påvist sykdommen (14). For land som har testet svært mange med mild eller ingen sykdom, vil dette bidra til at letaliteten blir lavere. Per 7.6.2020 rapporterte Island, som har gjennomført utstrakt testing, en letalitet på 0,6 %, Finland 4,6 %, Danmark 4,9 % og Sverige, som har vært hardt rammet av pandemien, 10,4 % (15, 16).

Vi fant at to av tre dødsfall etter påvist SARS-CoV-2 skjedde utenfor sykehus. Tall fra MSIS viser at de fleste av disse dødsfallene skjedde på annen helseinstitusjon, mest sannsynlig

Tabell 2 Antall dødsfall registrert blant personer med påvist SARS-CoV-2 i Norge per 31.5.2020. Letalitet er andel dødsfall av antall positive prøver.

	Antall dødsfall (% av total)	Antall menn (%)	Antall dødsfall på sykehus (%)	Antall med påvist smitte (letalitet, %)
Alle	244	133 (55)	92 (38)	8 412 (2,9)
Aldersgrupper (år) ¹				
0–69	31 (13)	26 (84)	26 (84)	7 287 (0,4)
70–79	46 (19)	29 (63)	22 (48)	602 (8)
80–89	91 (37)	49 (54)	28 (31)	378 (24)
≥ 90	76 (31)	29 (38)	16 (21)	145 (52)

¹ Tallene er små i aldersgruppen under 70 år, og alle detaljer kan derfor ikke oppgis av personvern hensyn. Det var 11 dødsfall (4,5 %) i aldersgruppen under 60 år, letalitet 0,2 %, og 20 dødsfall (8,2 %) i alderen 60–69 år, letalitet 2,1 %.

Tabell 3 Kroniske sykdommer og risikotilstander blant personer døde etter påvist SARS-CoV-2 i Norge per 31.5.2020. Undergrupper med små tall som av personvern hensyn ikke kan oppgis eksakt, er angitt med –.

	Antall blant alle døde (%), n = 244	Antall blant døde utenfor sykehus (%), n = 152	Antall blant døde på sykehus (%), n = 92	Antall blant døde < 70 år (%), n = 31	Antall blant døde ≥ 70 år (%), n = 213
Ingen registrert kronisk sykdom med antatt forhøyet risiko ¹	67 (28)	41 (27)	26 (28)	12 (39)	55 (26)
Minst én ikke-smittsom sykdom ²	169 (69)	104 (68)	65 (71)	18 (58)	151 (71)
Minst to ikke-smittsomme sykdommer ²	77 (32)	43 (28)	34 (37)	7(23)	70 (33)
Hjerte- og karsykdom	134 (54)	88 (58)	46 (50)	12 (39)	122 (57)
Diabetes	50 (21)	22 (14)	28 (30)	8 (26)	42 (20)
Kreft	41 (17)	25 (16)	16 (17)		– ³
Kronisk lungesykdom	40 (16)	24 (16)	16 (17)		– ⁴
Demens	36 (15)	36 (24)	0		– ⁵
Nyresvikt	16 (7)	– ⁶		5 (16)	11 (5)
Tilstander som påvirker immunfunksjon (transplantasjon, immunsvikt)	5 (2)	0	5 (5)		– ⁷

¹ Kroniske sykdommer som definert i tabell 1, tallene er for små til å kunne oppgis for leversvikt separat.

² Samlebetegnelse for diabetes, hjerte- og karsykdom, kreft og kronisk lungesykdom.

³ De aller fleste registrert med kreftsykdom var i den eldste aldersgruppen.

⁴ Forskjellen i andel med lungesykdommer mellom aldersgruppene var relativt liten.

⁵ De aller fleste tidligere registrert med demens var i den eldste aldersgruppen.

⁶ De aller fleste tidligere registrert med nyresvikt døde utenfor sykehus.

⁷ Av de som døde med tidligere registrerte tilstander relatert til immunfunksjon, var det flest i den yngste aldersgruppen.

på sykehjem (16), og kun et fåtall døde utenfor institusjon. Siden positive SARS-CoV-2-prøver ble hentet ut av MSIS og koblet opp mot dødsfall i Folkeregisteret, ble prøvetakingssted i MSIS antatt å være identisk med stedet der pasienten døde. Dette vil i de aller fleste tilfeller være korrekt, men vi kan ikke utelukke at feilklassifisering kan ha skjedd. MSIS får innrapportert om pasienten ved prøvetaking var hjemme eller innlagt i sykehus, sykehjem eller annen helseinstitusjon, men ikke hvilken type annen helseinstitusjon, og ikke hvorvidt personer har hatt langtidsopphold på sykehjem, innlegges på korttidsopphold fra hjemmet eller overføres fra sykehus til midlertidig opphold på sykehjem. I vår studie var det 15 personer som døde i løpet av den første uken etter utskrivelse fra et sykehusopphold med covid-19-diagnose, men vi kjenner ikke detaljene i sykehistoriene eller funksjonsstatus for disse personene. Helsedirektoratet anbefaler at sykehjemsbeboere som blir syke med covid-19, behandles på sykehjemmet og ikke innlegges på sykehus, med mindre det er særlig tungtveiende grunner for at innleggelse vil forlenge livet vesentlig og gi økt livskvalitet (17). Sykehjemspopulasjonen er spesielt sårbar for alvorlig forløp og død ved covid-19 på grunn av høy alder, underliggende

kronisk sykdom og skrøpeligheit, og i tillegg er det vist at det er høy risiko for rask spredning blant beboere på sykehjem (18, 19). Eldre og skrøpelige pasienter har ofte atypiske symptomer, noe som øker risikoen for at sykdommen overføres eller oppdages sent. For å forebygge utbrudd på sykehjem er det derfor særlig viktig med høy kvalitet på smittevern, god overvåking av symptomer, lav terskel for SARS-CoV-2-testing og isolering av smittede.

Ved dødsfall utenfor sykehus var hjerte- og karsykdom og demens de vanligste underliggende sykdommene. Vi har tidligere undersøkt forekomst av underliggende sykdommer hos personer innlagt med covid-19 (11). I den studien var andelen sykehusinnlagte med demensdiagnose lik andelen med demensdiagnose i den generelle befolkningen. Det er derfor interessant at demensdiagnoser ikke ble identifisert hos noen av pasientene som døde på sykehus. Dette kan tyde på etterlevelse av Helsedirektoratets anbefaling om at sykehjemsbeboere med alvorlig covid-19 bør behandles utenfor sykehus (17). I en studie av covid-19-utbrudd på sykehjem i Bergen ble svært få beboere innlagt på sykehus. Forfatterne diskuterte om årsaken kunne være at sykehjemmene hadde gjort et grundig arbeid med å avklare behandlingsnivået for den

enkelte beboere i forkant av covid-19-epidemien (19). I tråd med danske (5) og italienske studier (20) fant vi en større andel med diabetes blant dem som døde på sykehus enn blant dem som døde utenfor sykehus. I de første ukene av pandemien var man særlig bekymret for personer med tilstander eller behandling som påvirker immunforsvaret. I vår studie var det bare fem personer med en slik tilstand som var registrert døde etter påvist SARS-CoV-2, og det var ingen dødsfall blant personer i aktiv kreftbehandling ellers blant personer som brukte biologiske legemidler forskrevet på h-resept.

Styrken ved denne studien er at den omfatter alle personer bosatt i Norge og alle dødsfall hos personer med påvist SARS-CoV-2. Registerkoblingene gjør at vi får data for prospektivt registrerte somatiske diagnoser fra både spesialist- og primærhelsetjenesten. Selv om kvaliteten på noen diagnoser i helseregistre varierer, er fordelene at disse diagnosene er registrert fortløpende slik at man unngår de skjevhetene som kan oppstå når risikotilstandene rapporteres av avdødes lege.

En svakhet ved studien er at vi ikke kan vite om covid-19 var direkte årsak til dødsfallet. Teoretisk kunne pasienten blitt frisk fra infeksjonen og deretter dødd av annen årsak. Vi

anser det imidlertid av flere grunner sannsynlig at de aller fleste personer som inngår i statistikkgrunnlaget, faktisk har dødd av SARS-CoV-2, fordi det var kort tid mellom påvist smitte og død, alle med påvist smitte som døde på sykehus, hadde covid-19 som hoved- eller bidiagnose, og covid-19-dødsfall meldt til MSIS var numerisk nokså likt vårt utvalg, henholdsvis 239 og 244 personer. En gjennomgang av journaler slik at covid-19 som dødsårsak kunne verifiseres, ville ha styrket studiens validitet.

I september 2020 offentliggjorde Folkehelseinstituttet preliminare data fra Dødsårsaksregisteret om covid-19 som dødsårsak og sammenheng med kroniske sykdommer (21). Disse analysene omfatter perioden mars-mai 2020, og Dødsårsaksregisteret rapporterer at covid-19 var registrert som underliggende dødsårsak i 215 (91 %) av de 236 laboratoriebekreftede tilfellene meldt til Dødsårsaksregisteret. Det var registrert kroniske sykdom-

mer på dødsmeldingen i 89 % av covid-19-assosierte dødsfall, og ved å registrere kronisk sykdom på denne måten har Dødsårsaksregisteret brukt en bredere definisjon av kronisk sykdom enn vi har gjort i vår analyse. Sykdomsprofilen er noe forskjellig fra det vi fant, med mindre rapportert diabetes og mer demens i data fra Dødsårsaksregisteret. Dette understreker behovet for å bruke flere kilder samtidig når man studerer slike komplekse problemstillinger.

Aggregerte data basert på registerkoblinger kan være en god kilde til informasjon om risikogrupper under en pandemi, men er ikke tilstrekkelig for avanserte analyser. Det etableres nå derfor et større forskningsprosjekt der individdata om underliggende sykdom og risikotilstander også kobles mot dødsårsaker fra Dødsårsaksregisteret, legemiddelbruk fra Reseptregisteret og data om sosioøkonomiske forhold og landbakgrunn fra Statistisk sentralbyrå.

Konklusjon

Andelen som døde etter påvist SARS-CoV-2 i pandemiens først tre måneder i Norge, var lav (2,9 %), men letaliteten var over 50 % i aldersgruppen over 90 år. De fleste av dem som døde, hadde registrert minst én kronisk sykdom, men i aldersgruppen under 70 år var det ved fire av ti dødsfall ikke registrert noen tidligere kronisk sykdom eller tilstand. Ingen med registrert demensdiagnose døde på sykehus. Personer som døde på sykehus, var yngre og oftere registrert med diabetes eller tilstander som påvirker immunsystemet, og hadde oftere flere tilstander samtidig. Norske helseregistre er gode kilder for å få oversikt over risikotilstander og forløp under en pågående pandemi.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 1.9.2020, første revisjon innsendt 21.10.2020, godkjent 9.11.2020.

HANNE LØVDAL GULSETH

er ph.d., lege og avdelingsdirektør.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EYVIND HELLAND

er ph.d.-student i psykologi ved NTNU og rådgiver.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KNUT IVAR JOHANSEN

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

KIRSTEN GRAVNINGEN

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

HELENA NIEMI EIDE

er lege og master i folkehelse.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SIRI ELDEVIK HÅBERG

er ph.d., lege og fagdirektør.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

INGER JOHANNE BAKKEN

er dr.ing. og seniorrådgiver.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 133 Data as received by WHO from national authorities by 10:00 CEST, 01 June 2020. Lest 9.11.2020.
- 2 EUROMOMO. Graphs and maps, week 2020-25. Lest 9.11.2020.
- 3 Folkehelseinstituttet. COVID-19 Ukerapport – uke 26. Lest 9.11.2020.
- 4 Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430–6.
- 5 Reilev M, Kristensen KB, Pottegaard A et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 9,519 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: A nationwide cohort. *International Journal of Epidemiology* 2020; dyaa140.
- 6 Flodgren GM, Vestheim DF, Brurberg KG. Covid-19 og risikofaktorer for alvorlig sykdom – en hurtigoversikt, andre oppdatering. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020. Lest 9.11.2020.
- 7 Covid-19-epidemien. Kunnskap, situasjon, prognose, risiko og respons i Norge etter uke 26. Notat. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020. Lest 9.11.2020.
- 8 Folkehelseinstituttet. Råd og informasjon til risikogrupper og pårørende. Lest 2.7.2020.
- 9 Bakken IJ, Ariansen AMS, Knudsen GP et al. The Norwegian Patient Registry and the Norwegian Registry for Primary Health Care: Research potential of two nationwide health-care registries. *Scand J Public Health* 2020; 48: 49–55.
- 10 Størdal K, Bakken IJ, Greve-Isdahl M et al. Sars-CoV-2 hos barn og ungdom i Norge: påvist smitte, sykehusinnleggelse og underliggende tilstander. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0457.
- 11 Nystad W, Hjellvik V, Larsen IK et al. Underliggende tilstander hos voksne med covid-19. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0512.
- 12 Folkehelseinstituttet. Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Lest 2.7.2020.
- 13 Personregisteret (PREG). Lest 2.7.2020.
- 14 Juvet LK, Laake I, Vestheim DF. Covid-19: Letalitet og infeksjonsletalitet for alvorlig Covid-19, 1. oppdatering – en hurtigoversikt. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020. Lest 9.11.2020.
- 15 Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N Engl J Med* 2020; 382: 2302–15.
- 16 Folkehelseinstituttet. COVID-19 Ukerapport – uke 23. Lest 9.11.2020.
- 17 Helsedirektoratet. Koronavirus – beslutninger og anbefalinger. Lest 9.11.2020.
- 18 McMichael TM, Currie DW, Clark S et al. Epidemiology of Covid-19 in a long-term care facility in King County, Washington. *N Engl J Med* 2020; 382: 2005–11.
- 19 Kittang BR, Hofacker SV, Solheim SP et al. Utbrudd av covid-19 ved tre sykehjem i Bergen. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0405.
- 20 Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323: 1775–6.
- 21 Folkehelseinstituttet. Foreløpige tall for covid-19-assosierte dødsfall i Dødsårsaksregisteret. Lest 9.11.2020.

ELINA SEPPÄLÄ

elina.seppala@fhi.no
Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

Europeisk feltepidemiologiutdanning (EPIET)
Det europeiske smittevernbyrået (ECDC)
Solna, Sverige

RAGNHILD TØNNESEN

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

LAMPRINI VENETI

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

TRINE HESSEVIK PAULSEN

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

ANNEKE STEENS

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

ROBERT WHITTAKER

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

Europeisk feltepidemiologiutdanning (EPIET)
Det europeiske smittevernbyrået (ECDC)
Solna, Sverige

KAROLINE BRAGSTAD

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

JACOB DAG BERILD

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

ASTRID LOUISE LØVLIE

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

UMAER NASEER

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

EMILY MACDONALD

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

LINE VOLD

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

Ragnhild Tønnessen, Lamprini Veneti og Trine Hessevik Paulsen har bidratt i like stor grad til denne artikkelen.

Covid-19 rapportert til Folkehelseinstituttet de første seks ukene av epidemien

BAKGRUNN

Det første tilfellet av påvist SARS-CoV-2 i Norge ble bekreftet 26. februar 2020. Etter forsterkede råd om generelle smitteverntiltak i begynnelsen av utbruddet ble det 12. mars iverksatt omfattende nasjonale kontrolltiltak, og testingen ble rettet mot alvorlig syke. Her beskriver vi de seks første ukene av utbruddet i Norge, sett i lys av testkriterier og kontrolltiltak.

MATERIALE OG METODE

Vi beskrev alle laboratoriebekreftede covid-19-tilfeller rapportert til tre forskjellige overvåkingssystemer ved Folkehelseinstituttet frem t.o.m. 5. april 2020. Tilfellene rapportert frem til og med 12. mars ble sammenlignet med tilfellene rapportert fra og med 13. mars.

RESULTATER

Frem t.o.m. 12. mars var 1 128 tilfeller rapportert. Disse hadde en median alder på 47 år, 64 % var menn, 66 % hadde reist utenlands, 6 % var innlagt i sykehus ved rapportering og <1 % døde. Blant de 4 742 tilfellene rapportert f.o.m. 13. mars, var median alder 48 år, 47 % var menn, 18 % hadde reist utenlands, 15 % var innlagt i sykehus og 3 % døde.

FORTOLKNING

Fordelingen av tilfellene før og etter 12. mars reflekterer ulike faser av utbruddet, men må tolkes i lys av testkriterier, testaktivitet, kontrolltiltak og egenskaper ved overvåkingssystemene.

HOVEDFUNN

Frem til og med 12. mars ble 1 128 tilfeller av laboratoriebekreftet covid-19 rapportert til Folkehelseinstituttet.

Median alder var 47 år, 64 % var menn, 66 % hadde reist utenlands, 6 % var innlagt i sykehus ved rapportering og <1 % døde.

Blant 4 742 tilfeller rapportert 13.3–5.4.2020 var median alder 48 år, andelen menn var redusert til 47 %, færre hadde reist utenlands (18 %) og en høyere andel var innlagt (15 %) eller døde (3 %).

En økning i antall personer med alvorlig lungebetennelse av ukjent årsak ble rapportert fra Wuhan i Kina 31. desember 2019. Et nytt koronavirus, senere kalt SARS-CoV-2, ble identifisert av kinesiske helsemyndigheter 7. januar 2020 som årsaken til sykdommen nå kjent som covid-19 (1). Virusets spredte seg raskt, og Verdens helseorganisasjon erklærte utbruddet som en internasjonal folkehelsekrise 30. januar og deretter en pandemi 11. mars 2020 (2).

I Norge ble testing for SARS-CoV-2 i begynnelsen forbeholdt nærkontakter av bekreftede tilfeller og personer som kom tilbake fra land med utbredt smitte. Det første tilfellet av påvist SARS-CoV-2-infeksjon ble bekreftet 26. februar. I starten av utbruddet forsterket man råd om generelle smitteverntiltak, som for eksempel å holde seg hjemme ved sykdom og gjennomføring av god hånd- og hostehygiene. 12. mars ble det innført omfattende nasjonale kontrolltiltak for å redusere smitteutbredelse og opprettholde tilstrekkelig behandlingsskapasitet i sykehusene. Disse inkluderte blant annet stenging av barnehager, skoler, kultur- og idrettsarrangementer, virksomheter i serveringsbransjen og virksomheter med enten kontakt med kundene (f.eks. fysioterapeuter og frisører) samt karantene ved innreise til Norge (3).

Samtidig ble testkriteriene endret for å sikre diagnostikk ved alvorlig sykdom. Endringer i testkriterier, implementering av kontrolltiltak og andre viktige datoer under begynnelsen av covid-19-utbruddet i Norge er presentert i figur 1. Fra og med 13. mars inkluderte testkriteriene pasienter med symptomer forenlig med co-

vid-19 og økt risiko for å utvikle alvorlig sykdom, pasienter i helseinstitusjoner med akutt luftveisinfeksjon og helsepersonell med akutt luftveisinfeksjon (ramme 1).

Folkehelseinstituttet overvåker utbruddet av covid-19 i Norge og publiserer fortløpende nasjonal statistikk om testing og testresultater for SARS-CoV-2, antall covid-19-tilfeller meldt til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS), antall bekreftede tilfeller innlagt i sykehus og intensivavdeling og covid-19-assosierte dødsfall (4).

I denne artikkelen kombinerer vi data fra ulike datakilder i overvåkingen for å sammenligne de laboratoriebekreftede covid-19-tilfellene i Norge før og etter kontrolltiltak ble innført 12. mars og t.o.m. 5. april. Vi drøfter hvordan endringer i testkriteriene og tiltakene kan ha påvirket utbruddet i befolkningen og funnene fra overvåkingen.

Materiale og metode

Laboratoriediagnostikk, testkriterier og overvåking

Laboratoriediagnostikk for SARS-CoV-2 ble etablert 23. januar ved Nasjonalt referanselaboratorium ved Folkehelseinstituttet. Den primære testen var en sanntids revers transkriptase-polymerasekjedereaksjonstest (RT-PCR) for deteksjon av E-genet (5), hovedsakelig utført på materiale fra svelg og dyp neseprøve. Med høy sensitivitet (opptil 99,9 %), men litt lavere spesifisitet (ca. 80 %) kan metoden gi falskt positive svar dersom man tester mange personer med lav sannsynlighet for å være SARS-CoV-2-smittet (6). Metoder for testing ble etablert ved de fleste norske medisinske mikrobiologiske laboratorier innen få uker. Testkriteriene for ulike tidsperioder er vist i ramme 1.

De fleste laboratoriene som testet for SARS-CoV-2 rapporterte daglig antall testede med opplysninger om testresultat og prøvetakingsdato til laboratorieovervåkingssystemet ved Nasjonalt referanselaboratorium. Et mindretall laboratorier rapporterte kumulativt antall tester uten nøyaktig prøvetakingsdato. Frem til 30. mars inneholdt datasettet vårt informasjon om antall tester og antall positive tester, mens det fra og med 1. april inneholdt informasjon om antall testede personer og antall personer som testet positivt, i tråd med overvåkingsdata publisert på Folkehelseinstituttets nettside.

Frem t.o.m. 5. april 2020 var kommuneoverlegene pliktige til å varsle alle laboratorie-

bekreftede covid-19-tilfeller til Folkehelseinstituttet per telefon (7–9). Et bekreftet tilfelle var definert som en person med påvist SARS-CoV-2-infeksjon uavhengig av klinisk bilde. Opplysninger om alder, kjønn, smittested, type eksponering, eventuell symptomdebut, dato for testing og eventuell sykehusinnleggelse ble samlet inn. Type eksponering var definert som uspesifisert lokal smitte hvis tilfellet ikke var smittet i utlandet eller ikke var nærkontakt av et bekreftet tilfelle, men hvor det var holdepunkter for lokal smitte. Resterende tilfeller ble kategorisert som ukjent eksponering.

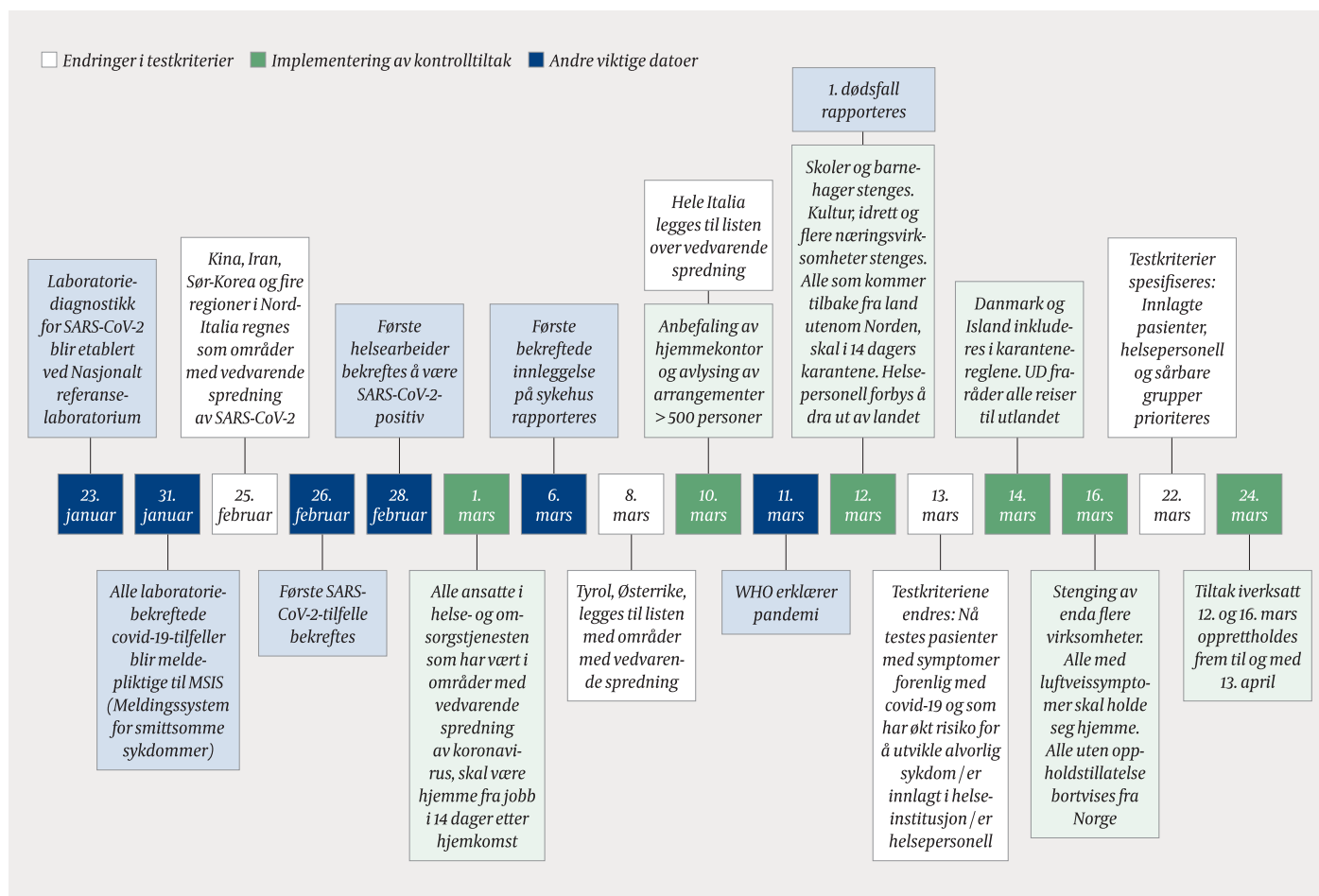
Opplysningene ble ført inn i Utbruddsregisteret, som ble opprettet for å få rask oversikt over utbruddet og for å kunne iverksette tiltak og ivareta internasjonale rapporteringsforpliktelser. For de 243 første tilfellene varslet til Folkehelseinstituttet t.o.m. 9. mars ble varslede kommuneoverlege også bedt om å fylle ut et spørreskjema med mer utvidede opplysninger, bl.a. om eksponering og yrke. Informasjon fra spørreskjemaene ble registrert i Utbruddsregisteret. Covid-19-assosierte dødsfall ble varslingspliktige f.o.m. 13. mars (8). Informasjonen ble lagt inn i Utbruddsregisteret, der også det første kjente dødsfallet 12. mars ble registrert.

I tillegg til telefonisk varsling ble alle laboratoriebekreftede tilfeller meldepliktige til MSIS fra 31. januar 2020. Leger og laboratorier rapporterte epidemiologisk, klinisk og mikrobiologisk informasjon ved bruk av standard MSIS-meldingsskjema (8, 10, 11). Innsamling av data til laboratorieovervåkingssystemet, Utbruddsregisteret og MSIS forløp parallelt (9).

Databehandling og analyse

Vi inkluderte opplysninger om alle tilfeller rapportert til Utbruddsregisteret og MSIS frem t.o.m. 5. april 2020, med data om eventuelle dødsfall blant disse tilfellene meldt t.o.m. 7. mai 2020. Vi koblet MSIS-dataene med data fra Utbruddsregisteret via fødselsnummer for å maksimere komplettheten av antall tilfeller og variabler. Var det avvik mellom Utbruddsregisteret og MSIS, skulle data fra MSIS prioriteres, fordi denne var den primære datakilden brukt til overvåking. Der det ikke var informasjon om sykehusinnleggelse i Utbruddsregisteret, antok man at personen ikke var innlagt i sykehus, med mindre MSIS hadde annen informasjon.

Vi beskrev tilfellene ut fra demografi, geografi og alvorlighet for hele perioden 26. februar – 5. april 2020 og delte inn i periode A (t.o.m. 12. mars) og periode B (f.o.m. 13. mars),



Figur 1 Endringer i testkriterier, implementering av kontrolltiltak og andre viktige datoer under begynnelsen av covid-19-utbruddet i Norge januar-mars 2020. Tidslinjen er ikke uttømmende.

basert på prøvedatoen. For å lage påvisningsrater, definert som antall rapporterte tilfeller per 100 000 innbyggere, ble befolkningsdata hentet fra Statistisk sentralbyrå (www.ssb.no).

Fra laboratorieovervåkingssystemet inkluderte vi opplysninger om alle prøver tatt t.o.m. 5 april. Andel positive tester ble beregnet som antall positive tester delt på det totale antallet tester. For noen av tilfellene som ble testet i begynnelsen av april, og som inngår i laboratedatasettet, ble melding til MSIS og varsling per telefon til Utbruddsregisteret først utført etter 5. april. Disse er dermed ikke med i materialet derfra.

Dataanalyse ble gjort ved bruk av Excel og Stata SE 16.0. Kart ble laget ved hjelp av QGIS versjon 3.10.0-A Coruña.

Etiske vurderinger

Dataene ble rapportert til Folkehelseinstituttet i henhold til norsk lovgivning, uten behov for samtykke (7, 8, 12, 13). Prosjektet har etisk

godkjenning fra REK (referansenummer 136964), og Folkehelseinstituttet gjennomførte og godkjente en personvernkonsekvensvurdering.

Resultater

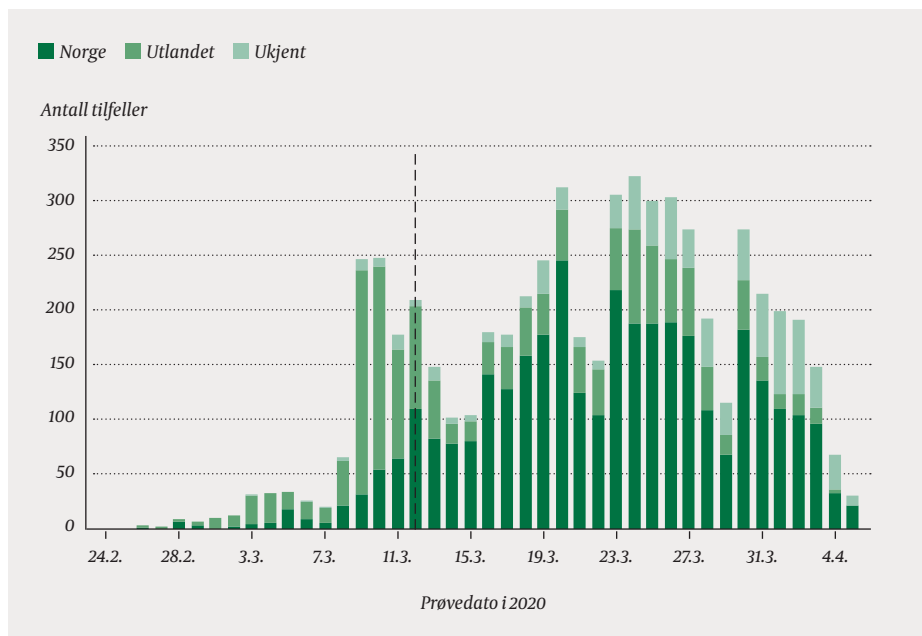
Per 5. april var 5 870 covid-19-tilfeller registrert i Utbruddsregisteret og/eller MSIS. 4 629 tilfeller var registrert i begge registre, 1 125 var bare meldt til MSIS og 116 var bare registrert i Utbruddsregisteret. Den første toppen i antall påviste tilfeller per dag var 9.–10. mars (figur 2), mens majoriteten av tilfellene (4 742, 81 %) ble påvist etter 12. mars.

Totalt 119 435 prøver (2 225 prøver per 100 000 innbyggere) ble registrert i laboratorieovervåkingssystemet t.o.m. 5. april, hvorav 6 203 (5 %) var positive for SARS-CoV-2. Basert på tall fra laboratoriene som oppga prøvetakingsdato, var andel positive prøver høyest

8.–10. mars (11–17 %) (figur 3), mens det høyeste antallet prøver ble registrert 16.–20. mars.

Median alder for alle tilfellene var 48 år (min-maks 0–102), og 2 939 (50 %) var menn. Kjønnfordelingen endret seg over tid, der menn utgjorde 64 % av tilfellene i periode A og 47 % i periode B (tabell 1). Median alder var henholdsvis 47 år og 48 år i de to periodene, og andelen tilfeller i alderen 60 år eller eldre økte fra 15 % til 29 % (tabell 2).

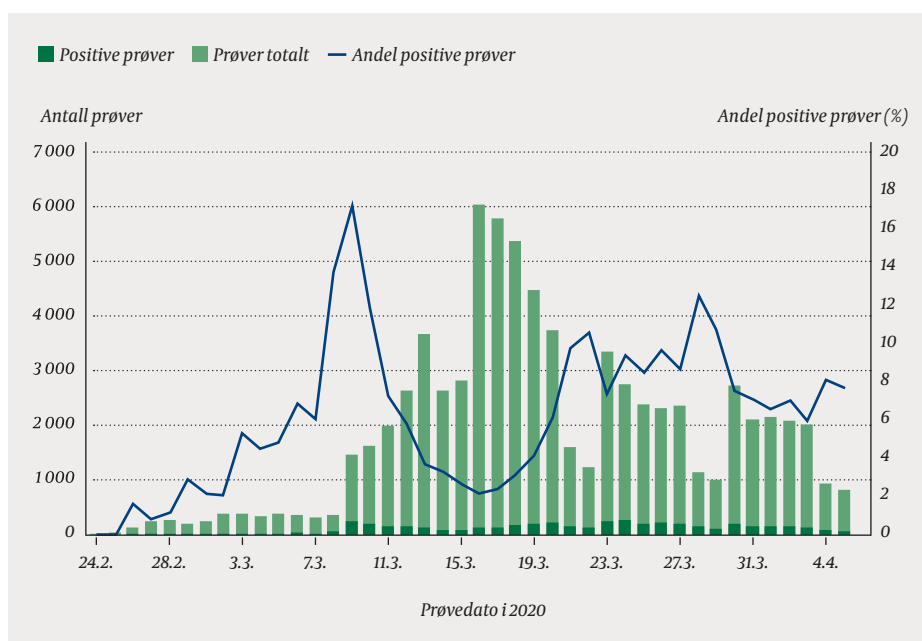
Tilfellene ble rapportert fra alle fylker (figur 4). Av de 5 071 (86 %) tilfellene der det var kjent i hvilket land man var blitt smittet, var 3 458 (68 %) smittet i Norge og 1 613 (32 %) i utlandet. Importerte smittetilfeller kom hovedsakelig fra Østerrike (702, 44 %), Spania (348, 22 %) og Italia (171, 11 %). De resterende 370 tilfellene der vi hadde spesifikk informasjon om smitteland (23 %), hadde blitt eksponert i 45 forskjellige land. Fra periode A til periode B falt andelen smittet i utlandet fra 66 % til 18 %, mens andelen tilfeller smittet i Norge økte fra 29 % til



Figur 2 Tilfeller av covid-19 meldt til MSIS og/eller varslet til Folkehelseinstituttet etter prøvedato og smittested, Norge 24.2.–5.4.2020. Den stiplede linjen markerer 12. mars, dagen da omfattende nasjonale kontrolltiltak ble iverksatt og testkriteriene ble vesentlig endret. Totalt antall tilfeller var 5 870. Noen tilfeller testet 4.–5.april 2020 hadde enda ikke blitt rapportert til Folkehelseinstituttet per 5. april.

66 % (tabell 1). Blant dem som hadde vært i Spania, var alderen høyere sammenlignet med alle øvrige reisende (median alder 72 år, mot 46 år) og andelen innlagte i sykehus større (94 tilfeller (27%), mot 97 tilfeller (8%).

Dato for rapportert symptomdebut var tilgjengelig for 4 882 (83 %) av tilfellene. Første dato for symptomdebut som kan tilskrives covid-19, var 12. februar. Median intervall mellom symptomdebut og dato for prøvetaking



Figur 3 Totalt antall prøver (f.o.m. 1. april: antall personer testet), antall og andel prøver (f.o.m. 1. april: personer testet) positive for SARS-CoV-2 rapportert til laboratorieovervåkingssystemet i Norge i perioden 24.2.–5.4.2020. Totalt antall prøver med nøyaktig prøvetakingsdato var 95 613, hvorav 5 369 var positive.

var fire dager og økte fra to dager i periode A til fem dager i periode B (tabell 1). Median intervall mellom testing og rapportering var én dag, og ingen forskjell ble observert mellom de to tidsperiodene.

Den første covid-19-relaterte sykehusinnleggelsen ble registrert 6. mars, og det første dødsfallet 12. mars. 750 (13 %) av tilfellene var inneliggende ved rapporteringstidspunktet. Andelen inneliggende ved rapporteringstidspunktet økte fra 6 % blant tilfellene i periode A til 14 % blant tilfellene i periode B. 158 dødsfall (3 % totalt) ble rapportert innen 7. mai. Fem (< 1 %) av tilfellene som ble testet frem t.o.m. 12. mars, døde. Andelen tilfeller med dødelig utfall, økte deretter til 3 %.

Diskusjon

I løpet av de første seks ukene av covid-19-utbruddet i Norge ble omtrent 2 % av befolkningen testet for SARS-CoV-2, 5 % av prøvene var positive og 5 870 tilfeller ble rapportert til Folkehelseinstituttet.

Covid-19-epidemien inntraff i Norge under vintersesongens forkjølelses- og influensautbrudd. Til tross for at diagnostikk for covid-19 var tidlig på plass og hurtig ble oppskalert, var det derfor nødvendig med tydelige testkriterier for å ikke overskride testkapasiteten. I begynnelsen av utbruddet var strategien å fange opp alle introduksjoner av covid-19-smitte til Norge, først og fremst knyttet til utenlandsreise. Utbruddets begynnelse i Norge sammenfalt med stor reiseaktivitet til utlandet i vinterferieukene, og mange av de påviste tilfellene var menn i alderen 40–60 år som hadde vært på skiferie i Italia eller Østerrike.

I opptakten til 12. mars økte andelen innenlandssmittede, og antall tilfeller uten kjent smittevei økte. Det ble vurdert at Norge var over i en ny fase av pandemien (14). Da de omfattende kontrolltiltakene ble innført 12. mars, ble testkriteriene samtidig dreid mot å fange opp tilfeller av alvorlig covid-19, slik at sykdom etter utenlandsreise ikke lenger alene kvalifiserte til testing. Begrensningene gitt av testkriteriene har trolig medført at noen personer med smitte ikke ble diagnostisert.

Fra og med 13. mars endret aldersfordelingen seg blant de rapporterte tilfellene, og en høyere andel ble innlagt i sykehus eller døde. I vårt datagrunnlag ble sykehusinnleggelse registrert ved rapportering. Ut fra median tidsintervall mellom symptomdebut og sykehusinnleggelse og/eller død er det mulig at noen

tilfeller ble innlagt i sykehus etter rapportering eller døde etter 7. mai. Det totale antallet sykehusinnleggelses er imidlertid i tråd med tallene fra Norsk intensiv- og pandemiregister (15). Selv om reisehistorie fra og med 13. mars ikke lenger var blant forutsetningene for testing, ble et stort antall tilfeller med reisehistorie til Spania rapportert i ukene etterpå. Mange av disse personene ble sannsynligvis testet på grunn av høy alder og/eller økt risiko for alvorlig sykdom og ikke primært på grunn av reisen. Dette eksempelet avdekker at det er en skjevhet i registrert informasjon om smitteland ut fra gjeldende testkriterier.

Andelen tilfeller blant helsepersonell var høyere i siste del av studieperioden, men bør tolkes med forsiktighet på grunn av manglende data. For de fleste av helsepersonell var i tillegg type eksponering og yrkesutøvelsen (f.eks. pasientkontakt) ukjent. Tallene kan derfor ikke benyttes som et mål på hvor mange som ble eksponert på jobb. Mer pålitelige tall for dette kan trolig skaffes gjennom forbedring av overvåkingssystemene. Vi fant også at andelen kvinner blant tilfellene var høyere enn andelen menn etter 12. mars. Dette kan skyldes økt testing blant helsepersonell og eldre, grupper med en relativt større andel kvinner (16).

Median intervall mellom symptomdebut og testing økte fra 13. mars. Dette kan skyldes testing rettet mot personer med alvorlig sykdom, noe som tar litt tid å utvikle, eller kan være et resultat av lokal praksis og testkapasitet. Diskrepansen mellom antall positive prøver og antall rapporterte tilfeller skyldes at noen tilfeller var registrert i laboratorieovervåkingssystemet med flere positive prøver grunnet gjentatt testing, og at noen tilfeller testet t.o.m. 5. april først ble rapportert i etterkant. Det var imidlertid svært liten forsinkelse mellom testing og rapportering i hele studieperioden. Data rapportert til Utbruddsregisteret og MSIS betraktes derfor som en tidsriktig kilde til informasjon om status for utbruddet, også tidlig i epidemien. Informasjonen om tilfellene ble maksimert ved å koble data fra MSIS-registeret med data fra Utbruddsregisteret, mens informasjon om antall testede fra Nasjonalt referanselaboratorium var viktig for å forstå svingningene i positiviteten i lys av testaktivitet.

Antallet registrerte tilfeller i de tre datakildene vil ikke vise det sanne antallet smittede med SARS-CoV-2 i befolkningen. Det er kun laboratoriebekreftede tilfeller som meldes. Det kan ikke utelukkes at det forekom smitte i Norge tidligere enn 26. februar, da det ble rap-

Tabell 1 Beskrivelse av covid-19-tilfellene etter prøvetakingsperiode i Norge 24.2.–5.4.2020. Antall (%) dersom annet ikke er angitt. Q_1 – Q_3 ; nedre kvartil til øvre kvartil

	24. februar– 5. april (n = 5 870)	Til og med 12. mars (n = 1128)	Fra og med 13. mars (n = 4742)
Alder (median, Q_1 – Q_3)	48 (33–60)	47 (35–55)	48 (33–62)
Kjønn			
Kvinne	2 931 (49,9)	403 (35,7)	2 528 (53,3)
Mann	2 939 (50,1)	725 (64,3)	2 214 (46,7)
Smitteland			
Norge	3 458 (58,9)	331 (29,3)	3 127 (65,9)
Utlandet	1 613 (27,5)	747 (66,2)	866 (18,3)
Ukjent	799 (13,6)	50 (4,4)	749 (15,8)
Type eksponering			
Utenlandsreise	1 613 (27,5)	747 (66,2)	866 (18,3)
Nærkontakt med bekreftet tilfelle	1 410 (24,0)	218 (19,3)	1 192 (25,1)
Uspesifisert lokal smitte	1 357 (23,1)	96 (8,5)	1 261 (26,6)
Ukjent	1 490 (25,4)	67 (5,9)	1 423 (30,0)
Helsepersonell			
Ja	1 222 (20,8)	61 (5,4)	1 161 (24,5)
Nei	2 293 (39,1)	259 (23,0)	2 034 (42,9)
Ukjent	2 355 (40,1)	808 (71,6)	1 547 (32,6)
Sykehusinnlagt ved rapportering			
Ja	750 (12,8)	63 (5,6)	687 (14,5)
Nei	4 710 (80,2)	1 039 (92,1)	3 671 (77,4)
Ukjent	410 (7,0)	26 (2,3)	384 (8,1)
Rapportert død per 7. mai	158 (2,7)	5 (0,4)	153 (3,2)
Tidsintervaller, dager (median, Q_1 – Q_3)			
Symptomdebut til testing (n = 4 882)	4 (2–8)	2 (1–4)	5 (3–9)
Testing til rapportering (n = 5 870)	1 (1–2)	1 (1–2)	1(1–2)
Symptomdebut til sykehusinnleggelse (n = 312) ¹	7 (4–10)	7 (5,5–9)	7 (4–10)
Symptomdebut til død (n = 145) ²	13 (9–21)	21 (9–27)	13 (9–20)

¹ Dato var tilgjengelig for 20 pasienter testet frem til og med 12. mars og for 292 pasienter testet fra 13. mars

² Dato var tilgjengelig for 5 pasienter testet frem til og med 12. mars og for 140 pasienter testet fra 13. mars.

portert at et tilfelle hadde symptomer som kunne tilskrives covid-19 allerede 12. februar. Videre var testkriteriene slik i perioden at kun de med symptomer oppfylte testkriteriene, og en stor andel covid-19-tilfeller er asymptomatiske eller har kun milde symptomer (17, 18). En storstilt testing av asymptomatiske eller presymptomatiske ville medført et betydelig

ressursbehov, med økt fare for falskt positive og falskt negative prøvesvar. Selv om diskrepansen mellom antall registrerte tilfeller og den sanne forekomsten av smittede i befolkningen er ukjent, er det grunn til å tro at smitteutbredelsen i Norge i studieperioden var relativt lav sammenlignet med situasjonen i mange andre land (19). Seroprevalensen (an-

delen med antistoffer) i Norge ble i midten av april beregnet til å være rundt 1 % (20).

Konklusjon

Tilgang til tidsriktige overvåkingsdata har vært avgjørende for å kunne følge utbruddet. Sammenstillingen av data fra ulike kilder har bidratt til et mer helhetlig bilde av utbruddets begynnelse og utvikling. Blant tilfellene av covid-19 rapportert til Folkehelseinstituttet de seks første ukene av epidemien ble det funnet forskjeller i fordelingen av alder, kjønn, smittestet og alvorlighetsgrad i perioden før og etter 12. mars, da de omfattende kontrolltilta-

kene ble innført. Mens noen av disse forskjellene kan skyldes ulike faser av epidemien, er det viktig at funnene tolkes i lys av testkriterier, testaktivitet, kontrolltiltak og egenskaper ved overvåkingsystemene. For å få både bredere og mer detaljert kunnskap om forhold som omfang og utvikling av epidemien i Norge, hvor og i hvilke sammenhenger smitte skjer og hvem som har størst risiko for alvorlig sykdom, kreves supplerende undersøkelser, informasjon fra flere datakilder og videreutvikling av overvåkingsystemene. Gode overvåkingsdata med muligheter for kobling til ulike datakilder er helt sentralt for oppføl-

ging av dagens strategi, som går ut på at smitte skal oppdages tidlig og håndteres lokalt med målrettede tiltak.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Vi vil takke kommuneoverlegene og medisinsk mikrobiologiske laboratorier for rapportering av tilfeller og testresultater til Folkehelseinstituttet. Vi vil også takke alle ved Folkehelseinstituttet som har vært involvert i håndteringen av utbruddet. I tillegg vil vi takke Lisa Hansen for verdifulle innspill til manuskriptet og Torstein Aune for arbeidet med laboratorieovervåkingsdataene.

Mottatt 11.6.2020, første revisjon innsendt 1.9.2020, godkjent 21.10.2020.

ELINA SEPPÄLÄ

er cand.med. og rådgiver.

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

RAGNHILD TØNNESEN

er cand.med.vet., ph.d. og seniorrådgiver.

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

LAMPRI NI VENETI

er M.Sc. og rådgiver.

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

TRINE HESSEVIK PAULSEN

er lege.

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

ANNEKE STEENS

er ph.d. og forsker.

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

ROBERT WHITTAKER

er M.Sc. og forsker.

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

KAROLINE BRAGSTAD

er ph.d. og seniorforsker.

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

JACOB DAG BERILD

er lege.

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

ASTRID LOUISE LØVLIE

er M.Phil. og seniorrådgiver.

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

UMAER NASEER

er ph.d. og seniorforsker.

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

EMILY MACDONALD

er M.Phil. og seniorrådgiver.

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

LINE VOLD

er cand.med.vet., ph.d. og avdelingsdirektør.

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

LITTERATUR

- World Health Organization. Novel Coronavirus – China. Lest 3.4.2020.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 11.3.2020. Lest 3.4.2020.
- Regjeringen. Nasjonale tiltak. Lest 1.5.2020.
- Folkehelseinstituttet. Statistikk om koronavirus og covid-19. Lest 27.5.2020.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill 2020; 25: 2000045.
- Folkehelseinstituttet. Molekylær diagnostikk av Sars-Cov-2. Lest 11.8.2020.
- FOR-2007-12-21-1573. Forskrift om varsling av og tiltak ved alvorlige hendelser av betydning for internasjonal folkehelse mv. (IHR-forskriften). Lest 4.6.2020.
- FOR-2003-06-20-740. Forskrift om Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS-forskriften). Lest 4.6.2020.
- FOR-2020-01-31-92. Forskrift om endring i forskrift om allmennfarlige smittsomme sykdommer og forskrift om Meldingssystem for smittsomme sykdommer Lest 4.6.2020.
- Folkehelseinstituttet. Meldingskriterier for sykdommer i MSIS. Lest 1.5.2020.
- Folkehelseinstituttet. MSIS meldingsskjema. Nominativ melding om smittsom sykdom. Lest 1.5.2020.
- LOV-2000-06-23-56. Lov om helsemessig og sosial beredskap (helseberedskapsloven). Lest 4.6.2020.
- LOV-1994-08-05-55. Lov om vern mot smittsomme sykdommer (smittevernloven). Lest 4.6.2020.
- Covid-19-epidemien: Risikovurdering og respons i Norge – Versjon 3. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020. Lest 28.8.2020.
- COVID-19 Ukerapport – uke 19. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2020. Lest 4.6.2020.
- Statistisk sentralbyrå. Helse- og sosialpersonell. Lest 18.5.2020.
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. China CDC Weekly 2020; 2: 113–22.
- Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review. Ann Intern Med 2020; 173: 362–7.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Situation updates on COVID-19. Lest 1.9.2020.
- Tunheim GKA, Rø G, Steens A et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 in the Norwegian population measured in residual sera collected in April/May 2020 and August 2019. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020. Lest 11.8.2020.

SIRI ØVERSTAD

siri.overstad@so-hf.no
 Indremedisinsk avdeling
 Klinikk for medisin
 Sykehuset Østfold

EIRIK TJØNNFJORD

Hematologisk avdeling
 Klinikk for medisin
 Sykehuset Østfold

MAGNUS KRINGSTAD OLSEN

Forskningsavdelingen
 Sykehuset Østfold

JONAS BERGAN

Forskningsavdelingen
 Sykehuset Østfold

SAAD ABALLI

Infeksjonsmedisinsk avdeling
 Klinikk for medisin
 Sykehuset Østfold

ØYSTEIN ALMÅS

Lungemedisinsk avdeling
 Klinikk for medisin
 Sykehuset Østfold

WALEED GHANIMA

Forskningsavdelingen
 Klinikk for medisin
 Sykehuset Østfold

Avdeling for blodsykdommer
 Institutt for klinisk medisin
 Universitetet i Oslo

JETMUND O. RINGSTAD

Infeksjonsmedisinsk avdeling
 Klinikk for medisin
 Sykehuset Østfold

Waleed Ghanima og Jetmund O. Ringstad har bidratt i like stor grad til denne artikkelen.

70 pasienter med covid-19 innlagt ved Sykehuset Østfold

BAKGRUNN

Det er fortsatt behov for mer kunnskap om covid-19 i Norge. Formålet vårt var å beskrive pasienter med covid-19 innlagt ved vårt lokalsykehus våren 2020.

MATERIALE OG METODE

Dataene er innhentet retrospektivt fra vårt lokale kvalitetsregister for covid-19 og inkluderer samtlige pasienter innlagt ved Sykehuset Østfold i perioden 10.3.2020–31.5.2020.

RESULTATER

Totalt 70 pasienter var innlagt, og 47 (67%) av disse var menn. Gjennomsnittsalderen var 59 år (min.–maks. 18–95). De vanligste komorbide tilstandene var adipositas (n = 22, 31%), kronisk hjertesykdom (n = 21, 30%) og

diabetes (n = 17, 24%). 13 pasienter (19%) hadde ingen komorbiditet. De vanligste symptomene var hoste (n = 56, 80%), dyspné (n = 51, 73%) og feber (n = 48, 69%). De hyppigste komplikasjonene var kardiell affeksjon (n = 18, 26%), akutt lungesviktsyndrom (n = 14, 20%) og akutt nyreskade (n = 9, 13%). 4 (6%) pasienter utviklet venøs tromboembolisme. 20 pasienter (29%) utviklet kritisk sykdom. 13 pasienter (19%) ble behandlet på intensivavdelingen, og 7 pasienter (10%) døde under oppholdet.

FORTOLKNING

De fleste pasientene som var innlagt, var middelaldrende menn. Mange hadde ingen komorbiditet. De hyppigste ikke-respiratoriske komplikasjonene var hjerteaffeksjon og nyreskade. En stor andel utviklet kritisk sykdom sekundært til akutt lungesviktsyndrom.

HOVEDFUNN

Et flertall av pasientene innlagt med covid-19 var middelaldrende menn med adipositas, kronisk hjertesykdom eller diabetes.

Én av fem pasienter utviklet akutt lungesviktsyndrom og hadde behov for ventilasjonsstøtte.

En fjerdedel av pasientene utviklet hjertepåvirkning i form av myokardskade eller nydiagnostisert hjertearytmi, og én av ti utviklet nyreskade.

Syv av 70 pasienter døde under oppholdet.

Sykdomsbildet ved covid-19 kan variere fra asymptomatisk forløp til akutt lungesviktsyndrom (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) og død (1). Det er estimert at 15–40 % av sykehusinnlagte vil ha behov for intensivbehandling (1, 2). Sykdommen ser ut til å ramme alle aldersgrupper, med økende morbiditet og mortalitet med alder (3–5). I Norge foreligger det publiserte data fra Bærum sykehus, som rapporterer om sykehusdødelighet på 19 %, og Ullevål sykehus, som rapporterer om 91 % overlevelse hos en intensivpopulasjon (6–8).

Sykehuset Østfold er lokalsykehus for cirka 317 000 pasienter. Formålet med vår studie er å beskrive pasientkarakteristika, forløp og utfall hos sykehusinnlagte med bekreftet covid-19 i vårt opptaksområde våren 2020.

Materiale og metode

Data ble innhentet fra vårt lokale kvalitetsregister for covid-19. Samtlige 70 pasienter med påvist SARS-CoV-2 i nasofarynks-, hals- eller trakealsekret i tidsrommet 10.3.2020–31.5.2020 ble retrospektivt inkludert. Prøvene ble analysert med revers-transkriptase-PCR (RT-PCR) ved sykehusets laboratorium.

Kvalitetsregisteret ble bygget med utgangspunkt i ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) og WHO's covid-19-registreringsskjema, som består av et sett standardiserte, predefinerte variabler, og som er tilgjengelig på nettet (9). Protokollen består av epidemiologiske og demografiske data, komorbiditet, sympto-

mer, biokjemiske markører, mikrobiologiske prøvesvar, behandling, utfall og komplikasjoner. Data ble innhentet ved gjennomgang av journal og elektronisk kurve. Innvandrere ble definert som personer som har innvandret til Norge med utenlandsfødte foreldre.

Kliniske skåringsverktøy som NEWS2 (National Early Warning Score 2), CRB-65 (konfusjon, respirasjonsfrekvens, blodtrykk, alder \geq 65 år), SIRS (systemisk inflammatorisk responsyndrom) og qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) (10–13) er ment å fange opp pasienter med risiko for utvikling av alvorlig sykdom. Innkomstverdier ble i ettertid brukt til å kalkulere skår. Charlsons komorbiditetsindeks (CCI) ble utregnet for samtlige pasienter som uttrykk for sykkelighet i populasjonen. Adipositas ble definert som kroppsmasseindeks $>$ 30 kg/m². Anemi ble definert som hemoglobinkonsentrasjon $<$ 12 g/dL hos kvinner og $<$ 13 g/dL hos menn.

Komplikasjoner som f.eks. utvikling av pneumoni ble registrert dersom det var notert

i journal eller satt som diagnosekode ved utskrivelse. Akutt lungesviktsyndrom ble klassifisert etter Berlin-kriteriene, og subklassifisert som mild ($pO_2(a)/FO_2(I) <$ 39,9 kPa), moderat ($pO_2(a)/FO_2(I)$ 13,3–26,6 kPa) eller alvorlig ($pO_2(a)/FO_2(I) <$ 13,3 kPa) (14). Akutt nyreskade ble definert ut fra RIFLE-kriteriene (*risk, injury, failure, loss of kidney function, end-stage kidney disease*) basert på kreatinverdier (15). Kardiell affeksjon ble definert som myokardskade med minst én troponin I-verdi over 99-prosentilen, eller nyoppdaget hjertearytmi.

Kritisk sykdom ble definert som dødsfall, utskrivelse til palliativ omsorg, behov for intensivbehandling eller ikke-invasiv ventilasjonsstøtte under oppholdet.

Vi hadde egne interne retningslinjer for motak av pasienter med bekreftet eller mistenkt covid-19. Det ble anbefalt å ta stilling til behandlingsnivå ved innleggelse. Begrensninger ble eventuelt satt etter en helhetlig vurdering med bakgrunn i alder, komorbiditet og skrøplighetsvurdering (Clinical Frailty Scale) (16).

Tabell 1 Karakteristika hos 70 pasienter innlagt med covid-19 ved Sykehuset Østfold i perioden 10.3.2020–31.5.2020. Antall (%) dersom ikke annet er angitt.

	Alle pasienter (n = 70)	Pasienter behandlet på intensivavdeling (n = 13)	Pasienter behandlet på sengepost (n = 57)
Alder, gjennomsnitt, år	59	60	58
Alder, median, år (interkvartilområde)	59 (50–66)	62 (52–66)	57 (49–68)
Aldersfordeling, år			
18–39	8 (11)	0 (0)	8 (14)
40–59	31 (44)	6 (46)	25 (44)
60–79	23 (33)	7 (54)	16 (28)
\geq 80	8 (11)	0 (0)	8 (14)
Kjønn			
Mann	47 (67)	10 (77)	37 (65)
Kvinne	23 (33)	3 (23)	20 (35)
Komorbiditet			
Adipositas (BMI $>$ 30)	22 (31)	4 (31)	18 (32)
Kronisk hjertesykdom	21 (30)	5 (38)	16 (28)
Diabetes	17 (24)	6 (46)	11 (19)
Kols/astma	11 (16)	2 (15)	8 (14)
Kronisk nyresykdom	7 (10)	2 (15)	5 (9)
Revmatologisk sykdom	7 (10)	0 (0)	7 (12)
Komorbiditet \geq 2	25 (36)	7 (54)	18 (32)
Charlsons komorbiditetsindeks, median (interkvartilområde)	2 (1–4)	2 (2–4)	2 (1–4)

For å synliggjøre potensielle forskjeller mellom alvorlige og mindre alvorlige sykdomsforløp, er intensivpasienter og pasienter behandlet på vanlig sengepost beskrevet hver for seg. Kontinuerlige data presenteres som median og kvartilbredde, eventuelt gjennomsnitt, mens kategoriske data presenteres som frekvens og prosentandel. Grunnet lite data-grunnlag har vi valgt å ikke utføre statistiske analyser.

Fire pasienter ble reinnlagt i perioden, og data fra deres første opphold ble inkludert i analysen. Én pasient døde like etter ankomst til intensivavdelingen og ble inkludert i demografisk analyse og utfall, men ekskludert fra øvrig analyse grunnet manglende data.

Dataene er samlet inn som et ledd i intern kvalitetssikring. Studien er forelagt regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) og sykehusets personvernombud, og er gitt fritak fra kravet om skriftlig samtykke så lenge anonymisering vedlikeholdes.

Resultater

70 pasienter ble innlagt i perioden, hvorav 40 (57 %) ble innlagt i mars måned. Medianalder var 59 år (interkvartilområde 50–66 år) (tabell 1). 47 (67 %) var menn. 28 (40 %) pasienter var innvandrere. De vanligste komorbide lidelsene var adipositas ($n = 22$, 31 %), kronisk hjertesykdom ($n = 21$, 30 %) og diabetes ($n = 17$, 24 %). 13 pasienter (19 %) hadde ingen komorbiditet; 3 av disse var eldre enn 65 år. Median-skår på Charlsons komorbiditetindeks var 2 (interkvartilområde 1–4), og den var den samme for pasienter behandlet på intensivavdeling og på sengepost. 24 pasienter (34 %) hadde røykeanamnese.

De hyppigste symptomene før innleggelse var hoste ($n = 56$, 80 %), dyspné ($n = 51$, 73 %) og feber ($n = 48$, 69 %). Median symptomvarighet før innleggelse var 7 dager (interkvartilområde 4–12 dager), og vi observerte lengre varighet før innleggelse hos intensivpasientene (median 11 dager, interkvartilområde 7–14 dager) enn pasienter på vanlig sengepost (7 dager, 4–11 dager). 27 pasienter (39 %) hadde symptomvarighet på 10 dager eller mer. Av disse utviklet 11 pasienter (41 %) kritisk sykdom, mot 8 pasienter (19 %) i gruppen med kortere symptomvarighet.

Tabell 2 viser en oversikt over vitale parametere ved innkomst. Takypné ($n = 30$, 43 %) og febrilia ($n = 27$, 39 %) ble hyppigst observert. 34 pasienter (49 %) oppfylte to eller flere SIRS-kriterier ved innkomst. 21 pasienter (30 %)

Tabell 2 Vitale parametere, biokjemiske markører, billediagnostikk og kliniske skåringsverktøy ved innkomst. Én intensivpasient er utelatt grunnet manglende data. Antall (%) dersom annet ikke er angitt. FEU = fibrinogen-ekvivalente enheter.

	Alle pasienter (n = 69)	Pasienter behandlet på intensivavdeling (n = 12)	Pasienter behandlet på sengepost (n = 57)
Vitale parametere			
Respirasjonsfrekvens ≥ 22 pust/min	30 (43)	8 (67)	22 (39)
Temperatur $\geq 38,0$ °C	27 (39)	7 (58)	20 (35)
Puls > 100 slag/min	19 (28)	3 (25)	16 (28)
SpO ₂ ≤ 93 %	18 (26)	8 (67)	10 (18)
Kliniske skåringsverktøy			
SIRS ≥ 2	34 (49)	8 (67)	26 (46)
NEWS2 ≥ 5	21 (30)	7 (58)	14 (25)
CRB-65 ≥ 2	7 (10)	2 (17)	5 (9)
qSOFA ≥ 2	3 (4)	1 (8)	2 (4)
Billediagnostikk			
Infiltrat til stede	57 (83)	12 (100)	45 (79)
Biokjemiske markører, median (interkvartilområde)			
CRP, mg/L (ref.område < 6) ^{1,3}	110 (61–195)	307 (247–339)	95 (52–157)
Leukocytter, $\cdot 10^9$ /L (ref.område 3,5–11,0) ^{1,3}	8,0 (5,9–11,6)	13,4 (12,1–14,4)	7,1 (5,8–9,4)
Lymfocytter, $\cdot 10^9$ /L (ref.område 1,0–5,0) ^{1,4}	0,9 (0,7–1,3)	0,7 (0,4–0,8)	1,0 (0,7–1,3)
Trombocytter, $\cdot 10^9$ /L (ref.område 150–450) ^{1,4}	172 (128–234)	146 (117–246)	176 (130–228)
Kreatinin, μ mol/L (ref.område 60–105) ^{1,3}	87 (72–118)	167 (91–281)	84 (69–103)
D-dimer, mg/L FEU (ref.område $< 0,5$) ^{2,3}	1,4 (0,7–2,5)	2,4 (2,2–20)	1,1 (0,7–2,3)
Prokalsitonin, μ g/L (ref.område $< 0,10$) ^{2,3}	0,2 (0,05–0,75)	6,02 (1,47–29,41)	0,12 (0,04–0,31)

¹ Mangler hos én pasient.

² Mangler hos tre pasienter.

³ Høyeste verdi.

⁴ Laveste verdi.

hadde NEWS2-skår ≥ 5 , som tilsa intensivisering av overvåking. 7 av 12 pasienter (58 %) som senere hadde behov for intensivbehandling, hadde NEWS2-skår ≥ 5 ved innkomst, mot 14 av 57 pasienter (25 %) behandlet på vanlig sengepost. qSOFA og CRB-65 fanget opp færre pasienter som utviklet et alvorlig sykdomsforløp (henholdsvis 8 % og 17 %). Av biokjemiske avvik forelå det moderat forhøyet CRP (median 110 mg/L, interkvartilområde 61–195 mg/L), lymfopeni ($0,9 \cdot 10^9$ /L, $0,7$ – $1,3 \cdot 10^9$ /L), trombocytter i nedre del av referanseområdet

($172 \cdot 10^9$ /L, 128 – $234 \cdot 10^9$ /L) og forhøyet D-dimer (1,4 mg/L, $0,7$ – $2,5$ mg/L).

Tabell 3 viser en oversikt over kliniske forløp, behandling og utfall hos pasientene. 59 pasienter (86 %) ble diagnostisert med viral pneumoni. 39 pasienter (57 %) ble behandlet med anti(retro)virale midler, og 37 pasienter (54 %) mottok immunmodulerende behandling, som regel i kombinasjon. 58 pasienter (84 %) fikk tromboseprofylakse. 14 pasienter (20 %) ble diagnostisert med bakteriell superinfeksjon, og 57 pasienter (83 %) mottok empi-

Tabell 3 Kliniske utfall i løpet av innleggelsesperioden. Antall (%) dersom ikke annet er angitt.

	Alle pasienter (n = 69)	Pasienter behandlet på intensivavdeling (n = 12)	Pasienter behandlet på sengepost (n = 57)
Komplikasjoner			
Viral pneumoni	59 (86)	12 (100)	47 (82)
Anemi ¹	45 (65)	11 (92)	34 (60)
Kardiell affeksjon ²	17 (25)	5 (42)	12 (21)
Bakteriell superinfeksjon ³	14 (20)	3 (25)	11 (19)
Akutt lungesviktsyndrom ⁴	14 (20)	12 (100)	2 (4)
Akutt nyreskade ⁵	9 (13)	7 (58)	2 (4)
Bakteriell koinfeksjon ⁶	8 (12)	4 (33)	4 (7)
Viral koinfeksjon ⁷	4 (6)	1 (8)	3 (5)
Venøs tromboembolisme ⁸	4 (6)	1 (8)	3 (5)
Behandling			
Tromboseprofylakse ⁹	58 (84)	12 (100)	46 (81)
Antibiotika	57 (83)	12 (100)	45 (79)
Oksygenbehandling ¹⁰	47 (68)	12 (100)	35 (61)
Immunmodulerende behandling ¹¹	39 (57)	10 (83)	29 (51)
Anti(retro)virale midler ¹²	37 (54)	10 (83)	27 (47)
Kortikosteroider	8 (12)	1 (8)	7 (12)
Antifungale midler ¹³	6 (9)	6 (50)	
Mekanisk ventilasjon ¹⁴	13 (19)	13 (100)	
Døgn på respirator, median (interkvartilområde)		12 (6–14)	
Ikke-invasiv ventilasjon ¹⁵	4 (6)		4 (7)
Nyetablert nyreerstattende terapi (prisma)	3 (4)	3 (25)	
Status ved utskrivelse			
Utskrevet til hjemmet	52 (74)	5 (38)	49 (86)
Utskrevet til døgnkontinuerlig omsorg	11 (16)	3 (23)	7 (12)
Dødsfall	7 (10)	5 (38)	2 (4)
Innleggelsesdøgn, median (interkvartilområde)	6 (4–11)	18 (7–23)	6 (4–9)
Intensivdøgn, median (interkvartilområde)		14 (6–17)	

¹ Hb < 13 g/dL for menn, Hb < 12 g/dL for kvinner.² Troponinutslipp > 99-prosentilen eller nytilkommen hjertearytmi.³ Luftveier, fire bekreftet ved mikrobiologisk dyrkning.⁴ Alle subklassifiseringer definert etter Berlin-kriteriene.⁵ RIFLE-kriteriene: I(njury), F(ailure).⁶ Luftveier ekskludert, åtte bekreftet ved dyrkning.⁷ Parainfluenzavirus, humant metapneumovirus, adenovirus og influensa B-virus.⁸ Dyp venetrombose diagnostisert ved ultralyd av underekstremiteter eller lungeembolus diagnostisert ved pulmonal CT-angiografi.⁹ Lavmolekylært heparin.¹⁰ Under oppholdet.¹¹ Anakinra, hydroksyklorokin.¹² Lopinavir/ritonavir, oseltamivir.¹³ Anidulafungin.¹⁴ Inkludert pasient som døde etter ankomst, n = 13 av 70.¹⁵ Pasienter intubert under oppholdet er ekskludert.

risk antibiotikabehandling under oppholdet. Bakteriologisk dyrkning fra luftveiene var positiv hos 4 pasienter (6%). 14 pasienter (20%) utviklet i forløpet akutt lungesviktsyndrom, som ble klassifisert som mildt hos 1 pasient, moderat hos 11 og alvorlig hos 2.

De hyppigste ikke-respiratoriske komplikasjonene var anemi (n = 45, 65%), kardiell affeksjon (n = 17, 25%) og akutt nyreskade (n = 9, 13%). 10 av pasientene med hjerteaffeksjon (59%) hadde kronisk hjertesykdom. Fire pasienter (6%) utviklet tromboemboli; to av disse er rapportert i en tidligere artikkel (17). Delir eller konfusjon var ikke en del av de predefinerte komplikasjonene i registeret.

20 pasienter (29%) utviklet kritisk sykdom. 13 pasienter (19%) ble innlagt på intensivavdelingen. 7 pasienter (10%) døde under oppholdet (medianalder 66 år, interkvartilområde 62–83 år); 5 av disse ble respiratorbehandlet (62 år, 62–66 år).

Pasientene som ble innlagt i mars, hadde lengre median liggetid (8 dager) enn pasientene sett under ett (median 6 dager, interkvartilområde 4–11 dager). For intensivpasientene var median oppholdstid på sykehus 18 dager (7–23 dager), med median 14 dager (6–17 dager) på intensivavdeling. En større andel pasienter ble intubert de to første ukene (n = 8 av 21, 38%) sammenliknet med studieperioden som helhet (19%), og en større andel av disse døde (3 av 21, 14%). Symptomvarigheten (median 7 dager) og gjennomsnittsalderen (59 år) var lik mellom gruppene.

Diskusjon

Av de 70 pasientene som var innlagt i perioden, var to tredjedeler menn, med en medianalder på 59 år. 40% av de innlagte var innvandrere. De vanligste komorbide tilstandene var adipositas, kronisk hjertesykdom og diabetes. Omkring en femtedel av pasientene hadde derimot ingen komorbiditet, noe som støtter rapporten om at alvorlig sykdom ikke kun rammer syke eldre (4, 18). Pasientene rapporterte i all hovedsak om multiple symptomer før innleggelse, med medianvarighet på én uke, hvor luftveissymptomer, feber og generell sykdomsfølelse gikk igjen. De aller fleste pasientene ble screenet i primærhelsetjenesten, og kriteriene for innleggelse var som regel redusert allmenntilstand eller respirasjonsvansker.

I perioden ble flest pasienter innlagt i mars måned (57%). En større andel pasienter utviklet akutt lungesviktsyndrom og døde de to første ukene enn under studieperioden som

helhet. I mangel av erfaring med covid-19 støttet vi oss på internasjonal litteratur og WHOs retningslinjer. Underveis ble helsepersonell gitt opplæring i håndtering av pasienter med covid-19, med fokus på tidlig lungefysioterapi og forebygging av atelektaser. Det ble anskaffet overvåkningsutstyr på sengekohorten for kontinuerlig monitorering av pasienter med risiko for dekompenisering. Intensiv- og anestesilegene var involvert i den daglige vurderingen av de dårligste pasientene.

Anbefalte retningslinjer endret seg betydelig i løpet av studieperioden. Initiale rapporter fra Kina anbefalte tidlig intubering, før vi senere gikk over til forsøksvis ikke-invasiv tilnærming (19, 20). Omtrent halvparten av pasientene fikk anti(retro)viral terapi og/eller immunmodulerende behandling, de aller fleste før sykehuset ble inkludert i WHO-studien Solidarity Trial. I tråd med daværende retningslinjer var vi tilbakeholdne med bruk av kortikosteroider (21).

58 pasienter (83 %) fikk antibiotika under oppholdet, men kun 14 ble diagnostisert med bakteriell pneumoni på klinisk grunnlag. Fire pasienter hadde oppvekst av luftveispatogener ved mikrobiologisk prøvetaking, og ingen av disse ble ansett som kritisk syke. Allikevel observerte vi lav terskel for oppstart av antibiotikabehandling, sannsynligvis betinget i lite erfaring med covid-19 og diskrepans mellom biokjemisk og klinisk bilde. Bakteriell superinfeksjon synes ikke å være en hyppig komplikasjon ved covid-19, og dagens retningslinjer fraråder profylaktisk antibiotika- bruk (22, 23).

Mange pasienter (29 %) utviklet kritisk sykdom under oppholdet. Biokjemiske markører som forhøyet CRP, lymfopeni, trombocytopeni og forhøyet D-dimer har vist seg å være prognostiske markører for alvorlig sykdom (24, 25). Disse avvikene var mer uttalt hos intensivpasientene. Intensivgruppen hadde dessuten

betydelig høyere verdier på inflammasjonsprøver (CRP, leukocytter, prokalsitonin) samt større grad av koagulasjonsforstyrrelser (D-dimer) og hjerte-, nyre- og leveraffeksjon sammenliknet med pasienter behandlet på vanlig sengepost. Det var en tendens til at intensivpasienter hadde lengre symptomvarighet (median elleve dager) før innleggelse sammenliknet med pasienter med mindre alvorlig sykdom (median syv dager). Vi observerte dessuten at pasienter med symptomvarighet på ti dager eller mer hadde høyere skår på kliniske skåringsverktøy ved innkomst og utviklet kritisk sykdom dobbelt så hyppig som pasienter med kortere sykehistorie. Dette kan tyde på at pasienter som innlegges sent i sykdomsforløpet, blir mer alvorlig syke. Vi observerte i likhet med Bærum sykehus at NEWS2 ser ut til å skille ut pasienter med risiko for alvorlig sykdomsforløp i større grad enn SIRS (6).

Våre pasienter var yngre enn de ved Bærum sykehus (medianalder 71 år), i Storbritannia (73 år) og Italia (69 år), men kan sammenliknes med enkelte kohortanalyser fra USA og Spania (medianalder 61 år) (2, 7, 26–28). Der så man imidlertid langt høyere dødelighet enn i vår kohort (henholdsvis 23,5 % og 20,7 %) og høyere prosentandel intensivinnleggelses (hhv. 27,9–32,0 % og 19 %). Vi hadde en høy forekomst av innvandrere (40 %) blant de innlagte sammenliknet med innvandrere i vårt område (cirka 16 %) (29). Forklaringen er antakelig multifaktoriell, hvor underliggende komorbiditet samt sosioøkonomiske og demografiske forhold kan spille inn. Siden dette var tidlig i pandemien, er det mulig at informasjonen om covid-19 ikke nådde ut til denne gruppen i tilstrekkelig grad. Andelen kritisk syke pasienter (29 %) var tilnærmet lik som ved Bærum sykehus (26 %), men dødeligheten var langt lavere. Bærum hadde høyere gjennomsnittsalder (79,5 år vs. 70,9 år) blant de døde og en større andel som aldri ble respira-

torbehandlet av de som døde. Vi tror at alder spiller en sentral rolle i forskjellene vi ser mellom sykehusene.

Kardiovaskulære komplikasjoner blir ofte sett ved covid-19, og kan indikere økt mortalitet (30). De hyppigste ikke-respiratoriske komplikasjonene vi observerte, var kardiell affeksjon (26 %) og akutt nyreskade (13 %). Andelen med myokardskade er i øvre del av det som er rapportert internasjonalt (20–28 %) (30, 31). Vi observerte en tilsvarende andel nyreskade som ved Bærum sykehus, men hadde langt færre rapporterte tilfeller av konfusjon eller delir. Vi tror dette er underrapportert.

Samtlige pasienter innlagt i regionen er inkludert i studien, hvilket gir et populasjonsbasert bilde. I tillegg kan man ut fra ren observasjon uten intervensjon tilegne seg erfaring om covid-19 som man senere kan dra nytte av. Datamaterialet er dessuten beskrevet slik det er nedfelt. Populasjonen vi har sett på, er derimot liten, noe som naturligvis gjør det vanskelig å trekke konklusjoner og å sammenlikne med større populasjoner internasjonalt.

Konklusjon

Alderen blant de 70 innlagte var lavere enn ved et sammenliknbart norsk sykehus. 20 % hadde behov for intensivbehandling, og 20 % ble diagnostisert med bakteriell superinfeksjon. Mange utviklet et svært alvorlig sykdomsforløp, og dødeligheten i kohortpopulasjonen var 10 %.

Forfatterne takker Anne Marie Halstensen, Jorun Brynhildsen, Heidi Hassel Pettersen, Camilla Tøvik Jørgensen, Christina Roaldsnes og Andreas Rekvinn for all hjelp og arbeid med covid-19-registret.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 28.7.2020, første revisjon innsendt 24.9.2020, godkjent 19.10.2020.

SIRI ØVERSTAD

er lege i spesialisering.

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

EIRIK TJØNNFJORD

er lege i spesialisering.

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

MAGNUS KRINGSTAD OLSEN

er ph.d. i molekylærmedisin og rådgiver.

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

JONAS BERGAN

er ph.d. i molekylærbiologi og rådgiver.

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

SAAD ABALLI

er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og overlege.

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

ØYSTEIN ALMÅS

er spesialist i indremedisin og i lungesykdommer og avdelingsjef.

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

WALEED GHANIMA

er forskningssjef, overlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar fra Amgen, MSD, Novartis og Pfizer, og forskningsstøtte fra Bayer, BMS/Pfizer og Novartis.

JETMUND O. RINGSTAD

er dr.med., spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og avdelingsjef.

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

LITTERATUR

- 1 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–42.
- 2 Lewnard JA, Liu VX, Jackson ML et al. Incidence, clinical outcomes, and transmission dynamics of severe coronavirus disease 2019 in California and Washington: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1923.
- 3 Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 759–65.
- 4 Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323: 2052–9.
- 5 Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323: 1775–6.
- 6 Ihle-Hansen H, Berge T, Tveita A et al. Covid-19: Symptomer, forløp og bruk av kliniske skåringsverktøy hos de 42 første pasientene innlagt på et norsk lokalsykehus. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0301.
- 7 Ihle-Hansen H, Berge T, Ernø PE et al. Komplikasjoner og dødelighet blant pasienter innlagt med covid-19. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0432.
- 8 Gundem T, Olasveengen TM, Hovda KE et al. Ventilasjonstøtte for hypoksemiske intensivpasienter med covid-19. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0445.
- 9 ISARIC. Clinical Data Collection – The COVID-19 Case Report Forms (CRFs). Lest 17.10.2020.
- 10 Bauer TT, Ewig S, Marre R et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006; 260: 93–101.
- 11 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–10.
- 12 Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis* 2017; 9: 943–5.
- 13 National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: Royal College of Physicians, 2017. Lest 17.10.2020.
- 14 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–33.
- 15 Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204–12.
- 16 Rockwood K, Song X, MacKnight C et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489–95.
- 17 Overstad S, Tjonnfjord E, Garabet L et al. Venous thromboembolism and coronavirus disease 2019 in an ambulatory care setting - A report of 4 cases. *Thromb Res* 2020; 194: 116–8.
- 18 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20.
- 19 Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020; 323: 2329–30.
- 20 Clinical management of COVID-19: interim guidance. Report No: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5. Geneva: World Health Organization, 2020. Lest 17.10.2020.
- 21 Dagens A, Sigfrid L, Cai E et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ* 2020; 369: m1936.
- 22 Hughes S, Troise O, Donaldson H et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1395–9.
- 23 Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotika-bruk i spesialisthelsetjenesten (KAS). Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av antibiotika bør følges også under COVID-19-pandemien 2020; Lest 17.10.2020.
- 24 Li J, He X, Yuan Yuan et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control* 2020; S0196-6553(20)30369-2.
- 25 Huang D, Lian X, Song F et al. Clinical features of severe patients infected with 2019 novel coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2020; 8: 576.
- 26 Docherty AB, Harrison EM, Green CA et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1985.
- 27 Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F et al. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe. *J Clin Med* 2020; 9: E1733.
- 28 Giorgi Rossi P, Ferroni E, Alegiani SS et al. Survival of hospitalized COVID-19 patients in Northern Italy: a population-based cohort study by the ITA-COVID19 Network. medRxiv 2020.
- 29 Integrerings- og mangfoldsdirektoratet (IMDi). Integreringen i Østfold fylke - Tall og statistikk over integreringen i fylket. Lest 17.10.2020.
- 30 Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 802–10.
- 31 Guo T, Fan Y, Chen M et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 811–8.

ROBERT WHITTAKER

robert.whittaker@fhi.no
Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

MARI GRØSLAND

Område for helsetjenester
Folkehelseinstituttet

EIRIK ALNES BUANES

Norsk intensiv- og pandemiregister (NIPaR)
Helse Bergen
Intensivmedisinsk seksjon
Haukeland universitetssjukehus

SIGRID BEITLAND

Avdeling spesialisthelsetjenester
Helsedirektoratet

BENTE BRYHN

Avdeling spesialisthelsetjenester
Helsedirektoratet

JON HELGELAND

Folkehelseinstituttet

OLAV ISAK SJØFLOT

Avdeling helseregistre
Helsedirektoratet

JACOB DAG BERILD

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

ELINA SEPPÄLÄ

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

Europeisk feltepidemiologiutdanning (EPIET)
Det europeiske smittevernbyrået (ECDC)
Sverige

RAGNHILD TØNNESEN

Område for smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet

KJETIL TELLE

Område for helsetjenester
Folkehelseinstituttet

Sykehusinnleggelser med covid-19 – en sammenligning av ulike datakilder

BAKGRUNN

Det fins tre datakilder for overvåkingen av sykehusinnleggelser med covid-19 i Norge: Helsedirektoratet, Norsk intensiv- og pandemiregister (NIPaR) og en kobling av Norsk pasientregister (NPR) og Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). En sammenligning av resultater fra ulike datakilder er viktig for å bidra til økt forståelse av tallene og videre optimalisering av nåværende og fremtidig overvåking. Vi sammenlignet resultater fra de tre datakildene fra mars til juni 2020.

MATERIALE OG METODE

Vi analyserte antall nye innleggelser samt antall pasienter inneliggende totalt og på ventilasjonsstøtte innrapportert per dag og etter regionalt helseforetak. Analysen var deskriptiv.

RESULTATER

Kumulativt antall nye innleggelser var høyere i NPR-MSIS (n = 1 260) enn i NIPaR (n = 1 153). Avviket var høyt tidlig i epidemien (93 per 29. mars). Trenden i antall inneliggende i sykehus var lignende i alle tre kilder gjennom studieperioden. NPR-MSIS overestimerte antall inneliggende på ventilasjonsstøtte.

FORTOLKNING

Avviket i nye innleggelser mellom NIPaR og NPR-MSIS skyldes hovedsakelig manglende registreringer for noen pasienter innlagt før NIPaR ble satt i drift. Enkle opplysninger innhentet daglig av Helsedirektoratet stemmer godt overens med mer omfattende daglig datainnhenting gjort i NIPaR og NPR-MSIS, justert i ettertid. Videre analyse om hvorvidt NIPaR og NPR-MSIS gir tidsriktige data og fungerer i en beredskapssituasjon, er nødvendig.

HOVEDFUNN

Tre ulike datakilder for måling av sykehusinnleggelser med covid-19 (daglig innrapportering til Helsedirektoratet / innrapportering til NIPaR / registerkobling av NPR og MSIS) ga tilnærmet like resultater.

NPR-MSIS hadde flere nye innleggelser per dag enn NIPaR ved starten av epidemien i Norge.

Helsedirektoratets daglige registrering har gitt et godt bilde av antall inneliggende pasienter per dag i sykehus i løpet av epidemien sammenlignet med tall fra NIPaR og NPR-MSIS justert i ettertid.

Løpende overvåking av sykehusinnleggelser med covid-19 er nødvendig for å ha oversikt over den epidemiologiske situasjonen og belastningen ved sykehusene over tid. I løpet av pandemien har ulike land valgt forskjellige overvåkingsstrategier på nasjonalt nivå. Enkelte land samler inn individdata via eksisterende pasientregistre (1) eller

nyetablerte systemer (2). Andre har omfattende systemer for innleggelser i intensivavdeling, men ikke for nye innleggelser i sykehus (3, 4). Ikke alle har et landsdekkende system (5).

De fleste land har en nasjonal overvåking av belastningen ved sykehusene, enten av alle inneliggende med covid-19 (1, 2, 6), og/eller av pasienter innlagt i intensivavdeling (3). For å samle inn daglige opplysninger om covid-19-pasienter innlagt i landets sykehus og/eller intensivavdelinger i Norge, har Helsedirektoratet, Folkehelseinstituttet og Norsk intensiv- og pandemiregister (NIPaR) opprettet tre forskjellige datakilder: rapportering fra sykehusene til Helsedirektoratet; NIPaR; og kobling av rådata i Norsk pasientregister (NPR) og data i Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS).

Under influensapandemien i 2009 ble det opprettet ukentlig aggregert rapportering av innleggelser i sykehus og intensivavdelinger på nasjonalt nivå i Norge, da en løpende innsamling av data fra spesialisthelsetjenesten til bruk i rutinemessig overvåking av influensa ikke eksisterte fra før (7). Det ble bedømt at anonymiteten i rapporteringen ga en betydelig reduksjon i kvaliteten og tok bort muligheten for videre epidemiologisk forskning. Systemet var heller ikke samkjørt med de regionale helseforetakene (7).

Nå som vi har flere ulike nye systemer for overvåking av sykehusinnleggelser med covid-19 i landet, og fordi dataene om sykehusinnleggelser er viktig for håndteringen av epidemien, er det vesentlig at vi løpende sammenligner tall fra forskjellige overvåkings-systemer for å se om de gir et likt bilde av situasjonen. Dette kan bidra til økt forståelse av tallene og videre optimalisering av nåværende og fremtidig overvåking. Tall fra de tre forskjellige datakildene som er brukt i overvåking av sykehusinnleggelser med covid-19 i Norge, har hittil ikke blitt sammenlignet.

Formålet med denne studien var å sammenligne daglig antall nye innleggelser samt daglig totalt antall inneliggende pasienter og antall pasienter på ventilasjonsstøtte fra de tre datakildene i perioden mars-juni 2020, for å se om de ga et likt bilde av epidemien i landet.

Materiale og metode

Datakildene

De tre datakildene for daglig overvåking av sykehusinnleggelser med covid-19 i Norge er oppsummert i tabell 1. Selv om det er overlapp i hvilke opplysninger disse tre kildene samler inn, skiller datakildene seg i innsamlings-

Tabell 1 Oppsummering av datakildene til Helsedirektoratet, Norsk intensiv- og pandemiregister (NIPaR) og kobling mellom Norsk pasientregister og Meldingssystem for smittsomme sykdommer (NPR-MSIS) for daglig overvåking av sykehusinnleggelser med covid-19 i Norge.

Egenskap	Helsedirektoratet	Norsk intensiv- og pandemiregister	Kobling Norsk pasientregister og Meldingssystem for smittsomme sykdommer
Rapporteringsmåte	Manuell telling og innrapportering til Helsedirektoratet	Data registrert i Norsk pandemiregister (NoPaR) og beredskapsskjemaet til Norsk intensivregister (NIR)	Data innhentet automatisk ved hjelp av infrastrukturen til NPR. I tillegg data fra MSIS
Data innsamlet	Dagsprevalens om bl.a. antall inneliggende covid-19-pasienter på sykehus og på invasiv ventilasjonsstøtte	Personidentifiserbare opplysninger fra NoPaR og NIR ¹	Personidentifiserbare opplysninger fra NPR og MSIS ¹
Dato for første datainnsamling	12. mars 2020	For NoPaR: 31. mars 2020 For NIR: 10. mars 2020	Første halvdel av april 2020
Data tilgjengelig f.o.m.	8. mars 2020	Ingen begrensning	1. januar 2020
Tidspunkt for datainnsamling	Dataene er rapportert til Helsedirektoratet før kl. 12 og reflekterer status kl. 8 samme dag	Dataregistrering skjer fortløpende. Folkehelseinstituttets datasett oppdateres kl. 6 hver dag.	Dataregistrering skjer fortløpende. Koblingen NPR-MSIS skjer kl. 9 hver dag.
Definisjon av en sykehusinnleggelse med covid-19	Pasienter med laboratorie-bekreftet covid-19, inkludert pasienter som legges inn for andre sykdommer eller skader dersom de vurderes som smittefarlige	Pasienter med laboratoriebekreftet covid-19 innlagt i sykehus og/eller intensivavdeling, uansett årsak til innleggelsen	Pasienter med laboratorie-bekreftet covid-19 (en positiv prøve i MSIS og/eller diagnose U07.1 i NPR) dersom innleggelsen startet senest 14 dager etter og høyst to dager før prøvedato

¹ For lenker til informasjon om hva som registreres i NPR, MSIS, NoPaR og NIR, se Folkehelseinstituttet (9)

metode og hvordan de definerer innleggelser. HelseDirektoratet samler inn dagsprevalens for et fåtall nøkkelvariabler (8). De to andre datakildene er registerbaserte og samler inn en rekke personidentifiserbare opplysninger (9). En beskrivelse av pasientgruppen registrert i NIPaR og NPR-MSIS er publisert ukentlig i Folkehelseinstituttets rapporter (10). Alle tre datakildene samler inn data fra samtlige sykehus i landet, og det er rapporteringsplikt til alle tre.

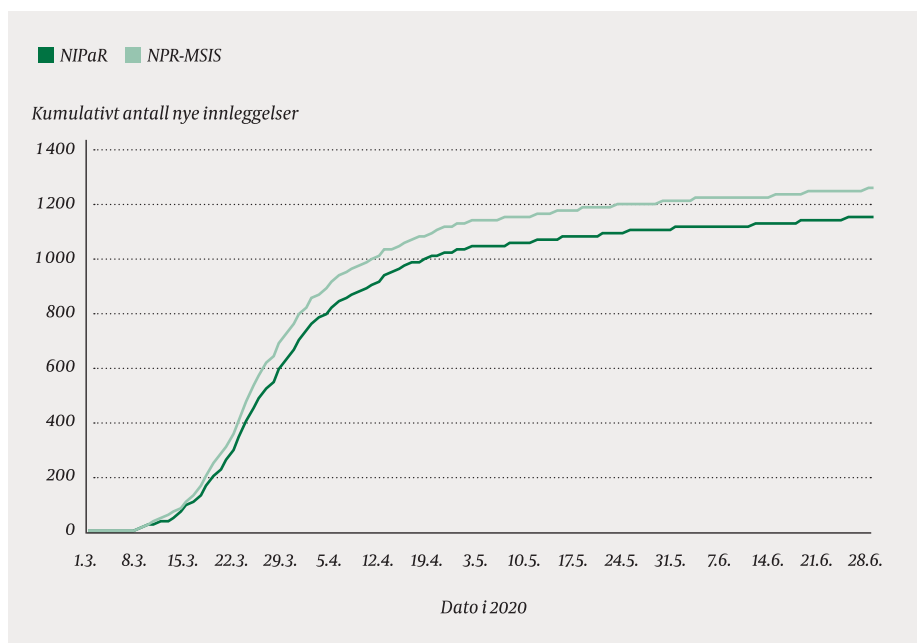
Databehandling

Vi trakk ut data fra de tre datakildene 29. juni 2020. Vi inkluderte data fra 1. mars t.o.m. 28. juni 2020 for NIPaR og NPR-MSIS, og data fra 8. mars t.o.m. 26. juni for HelseDirektoratet. HelseDirektoratet har ikke data fra før 8. mars, og data ble kun rapportert på hverdager i juni (8).

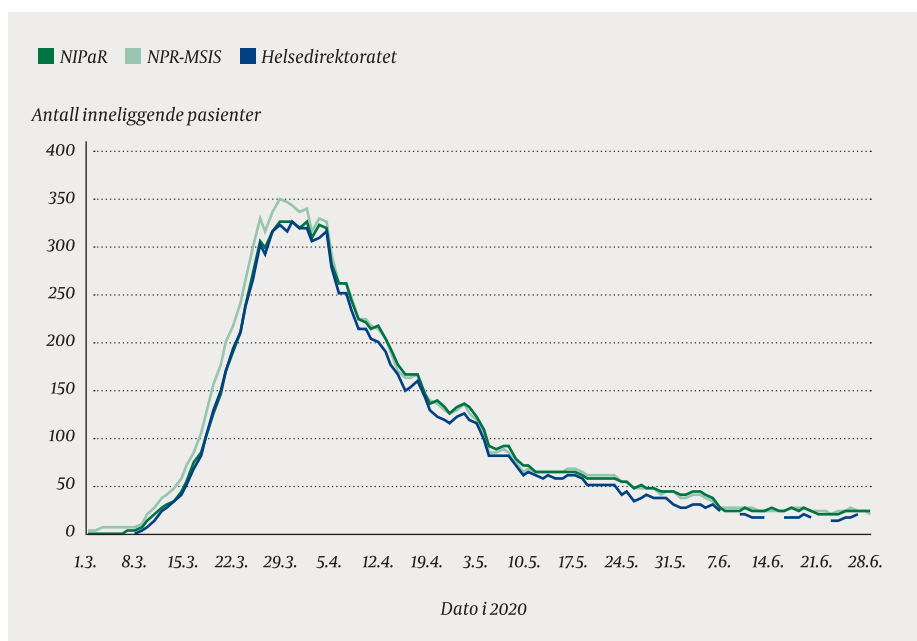
Fra NIPaR var alle inklusjons- og utskrivningsskjemaer koblet sammen til pasientforløp på individnivå. Ventilasjonsforløp ble definert etter start- og sluttid for ventilasjonsstøtte. Nye innleggelser der det var mindre enn ett døgn mellom utskrivning og påfølgende innleggelse, ble definert som det samme forløpet. Samme definisjon gjaldt for innliggende pasienter på ventilasjonsstøtte, men med 12 timers tidsgrense. Datasettet som leveres fra NIPaR til Folkehelseinstituttet skiller ikke mellom invasiv og ikke-invasiv ventilasjonsstøtte.

Fra NPR ble innleggesels- og utskrivningsdatoer koblet sammen til pasientforløp på individnivå. Nye innleggelser hvor det var mindre enn ett døgn mellom utskrivning og påfølgende innleggelse, ble definert som det samme forløpet. Ventilasjonsforløp ble definert etter starttid på ventilasjonsstøtte og utskrivningsdato fra avdelingen der ventilasjonsstøtte ble brukt, på grunn av ufullstendige data for sluttid på ventilasjonsstøtte. Vi benyttet koden for invasiv ventilasjonsstøtte (GXAV01) fra norsk klinisk prosedyrekodeverk til å definere et invasivt ventilasjonsforløp. Vi definerte ikke-invasive ventilasjonsforløp som forløp der det var brukt koder for ikke-invasiv behandling med kontinuerlig positivt og/eller bifasisk positivt luftveistrykk (henholdsvis GXAV10 og GXAV20).

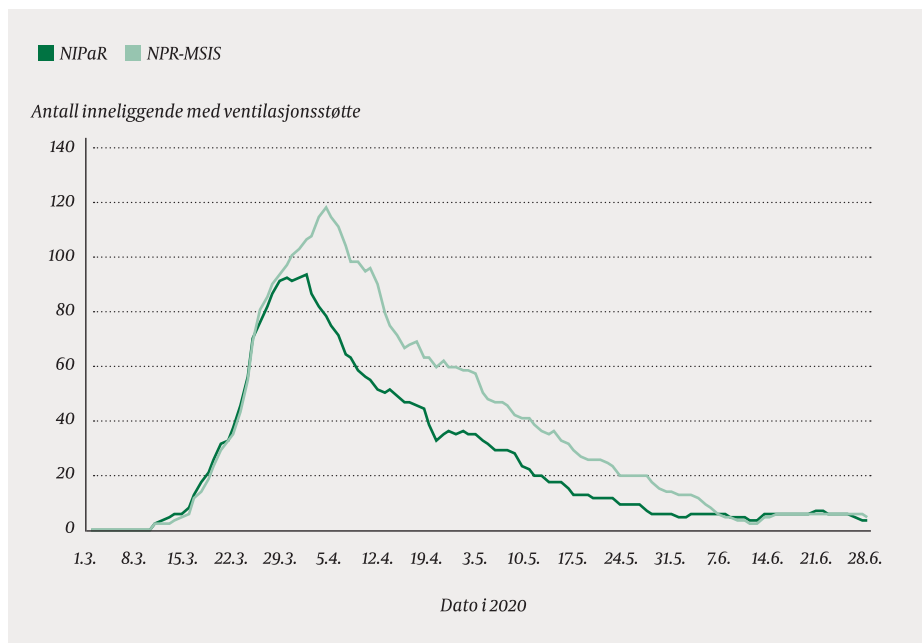
I NIPaR og NPR-MSIS definerte vi en ny innleggelse som første innleggeselsdato per pasient med påvist covid-19. Reinnleggelser ble ikke tatt med i tellingen av nye innleggelser. Vi definerte en pasient som innliggende f.o.m. dagen etter forløpets innleggeselsdato



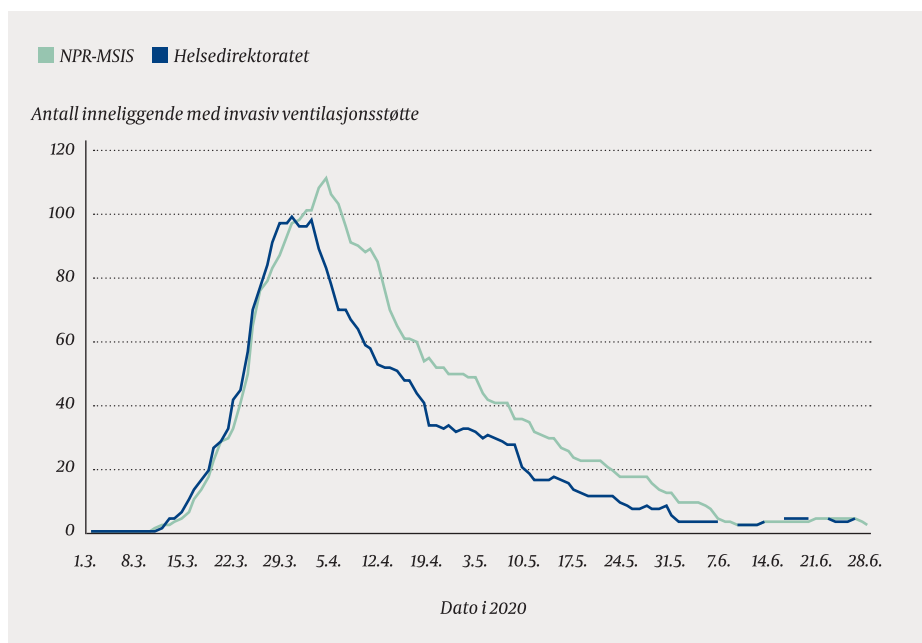
Figur 1 Kumulativt antall nye innleggelser i sykehus med påvist covid-19 per dag i Norge ifølge Norsk intensiv- og pandemiregister (NIPaR) og kobling mellom Norsk pasientregister og Meldingssystem for smittsomme sykdommer (NPR-MSIS) i perioden 1.3.–28.6.2020. En ny innleggelse er definert etter første innleggeselsdato per pasient. Reinnleggelser er ikke inkludert.



Figur 2 Antall inneliggende pasienter i sykehus med påvist covid-19 per dag i Norge ifølge Norsk intensiv- og pandemiregister (NIPaR), kobling mellom Norsk pasientregister og Meldingssystem for smittsomme sykdommer (NPR-MSIS) og innrapportering til HelseDirektoratet i perioden 1.3.–28.6.2020.



Figur 3 Antall pasienter inneliggende i sykehus med påvist covid-19 og behov for ventilasjonsstøtte per dag i Norge ifølge Norsk intensiv- og pandemiregister (NiPaR) og kobling mellom Norsk pasientregister og Meldingssystem for smittsomme sykdommer (NPR-MSIS) i perioden 1.3.–28.6.2020.



Figur 4 Antall inneliggende pasienter i sykehus med påvist covid-19 og behov for invasiv ventilasjonsstøtte per dag i Norge ifølge kobling mellom Norsk pasientregister og Meldingssystem for smittsomme sykdommer (NPR-MSIS) og innrapportering til Helsedirektoratet i perioden 1.3.–28.6.2020.

t.o.m. forløpets siste utskrivningsdato. En tilsvarende definisjon gjaldt for inneliggende pasienter på ventilasjonsstøtte.

Dataanalyse

Dataanalysen var deskriptiv. Vi sammenlignet antall nye innleggelser i NIPaR og NPR-MSIS samt totalt antall inneliggende pasienter og pasienter på ventilasjonsstøtte i Helsedirektoratet, NIPaR og NPR-MSIS, per dag og per regionalt helseforetak. Vi sammenlignet antall inneliggende pasienter på ventilasjonsstøtte i NPR-MSIS for alle ventilasjonsforløp og for kun invasive ventilasjonsforløp. Databehandlingen og analysene ble utført i STATA 16.0 og Microsoft Excel.

Etikk

For data fra Helsedirektoratet var godkjenning fra Regional etisk komité (REK) ikke nødvendig, fordi vi brukte aggregerte og anonyme data som er offentlig tilgjengelig. NIPaR og NPR-MSIS inngår i beredskapsregisteret for covid-19, Beredt C19, opprettet ved Folkehelseinstituttet (9). For dette registeret er personvernkonsekvenser (DPIA) grundig vurdert, og Regional etisk komité har i fremleggingsvurdering 2. juni 2020 kommet til at analyser av helsetjenesteburk faller utenfor virkeområdet til helseforskningsloven (REK Sør-Øst B, 153204).

Resultater

Nye innleggelser på sykehus

Kumulativt antall nye innleggelser i NPR-MSIS ($n = 1\,260$) var høyere enn i NIPaR ($n = 1\,153$) gjennom studieperioden. Avviket var høyt tidlig i epidemien (93 den 29. mars) (figur 1). En lignende trend ble observert for alle de regionale helseforetakene, bortsett fra på slutten av perioden, da nesten alle nye innleggelser var i Helse Sør-Øst (data ikke vist).

Inneliggende pasienter på sykehus

Trenden i antall inneliggende pasienter i sykehus per dag var overensstemmende i alle de tre datakildene gjennom studieperioden, med litt daglig variasjon (figur 2). I mars var det i gjennomsnitt 16 flere inneliggende pasienter per dag i NPR-MSIS enn i NIPaR og 21 flere enn Helsedirektoratets tall. Det høyeste antallet var 351 (30. mars) ifølge NPR-MSIS, 327 (31. mars) ifølge NIPaR og 325 (1. april) ifølge Helsedirektoratet. Fra 5. april til 28. juni viste

tallene fra både NPR-MSIS og NIPaR i gjennomsnitt ni flere inneliggende pasienter per dag enn Helsedirektoratets tall (figur 2).

Ventilasjonsstøtte

Trenden for antall inneliggende pasienter på ventilasjonsstøtte i NPR-MSIS lignet på den i NIPaR i starten og slutten av studieperioden. Fra 5. april til 31. mai var det i gjennomsnitt 21 flere inneliggende på ventilasjonsstøtte i NPR-MSIS enn NIPaR. Høyest antall inneliggende pasienter på ventilasjonsstøtte var 94 (3. april) ifølge NIPaR og 118 (6. april) ifølge NPR-MSIS (figur 3).

Invasiv ventilasjonsstøtte

Trenden for antall inneliggende pasienter på invasiv ventilasjonsstøtte i NPR-MSIS lignet på trenden i Helsedirektoratet i starten og slutten av studieperioden. Fra 5. april til 31. mai var det i gjennomsnitt 15 flere inneliggende på invasiv ventilasjonsstøtte i NPR-MSIS enn tallene fra Helsedirektoratet viste. Det høyeste antallet var 99 (1. april) ifølge Helsedirektoratet og 111 (6. april) ifølge NPR-MSIS (figur 4).

Diskusjon

Denne analysen er den første sammenligningen av ulike datakilder som belyser sykehusinnleggelses med covid-19 i Norge, og den første vi kjenner til der resultater fra tre forskjellige datakilder har blitt sammenlignet. Få lignende analyser er publisert fra andre land. I en analyse av to forskjellige datakilder for sykehusinnleggelses med covid-19 i Belgia fant man at 71 % av innleggelsene var registrert i et system basert på frivillig rapportering av individdata, sammenlignet med et meldingspliktig system med aggregert datainnsamling (2). I vår studie var det nesten hundre flere nye innleggelses med covid-19 i NPR-MSIS enn i NIPaR i begynnelsen av studieperioden, og flere inneliggende pasienter per dag i mars. Det kan skyldes at pasienter innlagt i sykehus før pandemiregisteret ble satt i drift 31. mars ikke er blitt etterregistrert, eller at man ikke kunne registrere pasienter uten fødselsnummer eller D-nummer (midlertidig identitetsnummer for utenlandske personer). Fra november 2020 er det blitt mulig å koble NIPaR til NPR-MSIS i Beredt C19, noe som muliggjør videre analyse av forskjeller i registrerte pasienter mellom de to datakildene.

Trenden i antall inneliggende pasienter i sykehus per dag i de tre kildene bekrefter at

de innrapporterte tallene til Helsedirektoratet har gitt et godt bilde av situasjonen i Norge i løpet av covid-19-epidemien. Daglig variasjon i antall inneliggende pasienter mellom datakildene kan skyldes forskjeller i hvordan dataene samles inn og hvordan forløp settes sammen. Helsedirektoratets innrapportering var avgjørende i starten av covid-19-pandemien, da de to andre datakildene ikke var tilgjengelige, og viser en beredskapsutfordring som også ble belyst i forbindelse med influensapandemien i 2009, både i Norge (7, 11) og internasjonalt (12, 13). Rapporteringen til Helsedirektoratet krevde en manuell daglig telling, i en tid da helseforetakene opplevde stor arbeidsbelastning. Sammenfallende resultater gir grunnlag for å vurdere om NIPaR og NPR-MSIS kan erstatte sykehusenes innrapportering til Helsedirektoratet. Det er ønskelig å ha automatiserte systemer på plass som bruker eksisterende data i stedet for manuelle løsninger, men begge tilnærminger er foreløpig nødvendige.

Det daglige uttrekket fra sykehusenes elektroniske systemer (NPR) som er etablert under pandemien, er et stort skritt i retning av oppdatert registerinformasjon fra spesialisthelsetjenesten i Norge. En videreføring av dette vil være viktig også etter pandemien for å forbedre den nasjonale overvåkingen av fremtidige kjente og ukjente alvorlige helse-trusler. NPR-MSIS gir en rask og fullstendig registrering av inn- og utskrivning av pasienter smittet med SARS-CoV-2, fordi koblingen i stor grad baserer seg på etablerte melderutiner. Det er derimot vanskelig å avgjøre i NPR-MSIS om pasienten behandles for covid-19 eller annen sykdom eller skader. Registreringen i NIPaR krever et manuelt arbeid og har dermed lignende ulemper som Helsedirektoratets registrering. Fordelen er at i NIPaR samles langt mer klinisk informasjon, som gjør denne kilden svært godt egnet til å analysere tilstanden til covid-19-pasientene og hvilke behandlingstiltak som iverksettes.

Som nasjonale registre kan NIPaR og NPR-MSIS brukes til løpende overvåking av og forskning på covid-19. Dersom opplysningene i NIPaR og NPR-MSIS også skal benyttes i beredskapssammenheng, er det essensielt at datakildene gir oppdatert, tidsaktuell informasjon om belastningen ved sykehusene som raskt kan tilbakeføres til beslutningstakere. I en krisesituasjon må innhenting av opplysninger være robust og kunne gjøres uten å belaste helsetjenestene, særlig klinikerne. Informasjon bør kunne innhentes fra personer

uten fødselsnummer eller D-nummer og fra eventuelle nyetablerte sykehus og intensivavdelinger.

Denne studien er retrospektiv, og opplysningene fra NIPaR og NPR-MSIS har blitt justert i ettertid. Det kan forklare hvorfor det som regel var flere inneliggende pasienter ifølge NIPaR og NPR-MSIS enn ifølge Helsedirektoratet. Resultatene kan derfor ikke overføres til en beredskapssituasjon hvor daglig oppdatert informasjon er nødvendig. En analyse basert på et daglig uttrekk fra NIPaR og NPR-MSIS må gjennomføres over noe tid for å kunne vurdere om disse datakildene er egnet til å erstatte sykehusenes innrapportering til Helsedirektoratet.

Antall pasienter på ventilasjonsstøtte i NPR-MSIS var høyere enn i NIPaR, og antall pasienter på invasiv ventilasjonsstøtte i NPR-MSIS var høyere enn i Helsedirektoratet. Sluttidspunktet på ventilasjonsstøtte i NPR-MSIS var basert på utskrivningsdato for avdelingsopphold, på grunn av ufullstendige eller manglende data for sluttid på ventilasjonsstøtte. Dette førte trolig til overestimering av antall pasienter på ventilasjonsstøtte på et gitt tidspunkt. NIPaR er derfor bedre egnet til å måle tid på ventilasjonsstøtte. En annen mulighet er å øke kvaliteten i koding av start- og sluttid for utførte tiltak og prosedyrer i NPR.

Konklusjon

Til sammen skaper de tre ulike datakildene et godt informasjonsgrunnlag om covid-19-innleggelses i sykehus for de ulike formålene man har i en beredskapssituasjon, både fortløpende og i ettertid. De innrapporterte tallene til Helsedirektoratet har gitt et godt bilde av daglig antall inneliggende covid-19-pasienter i Norge. Videre analyse om hvorvidt NIPaR og NPR-MSIS gir tidsriktige data og fungerer i en beredskapssituasjon, er nødvendig.

Vi vil takke alle som har bidratt til å innrapportere data til NIPaR, NPR, MSIS og Helsedirektoratet. Vi vil også takke prosjektleder ved Folkehelseinstituttet for Beredt C19, Anja Elsrud Schou Lindman, og alle som har muliggjort dataoverføring til dette registeret. Vi vil spesielt nevne Lena Ringstad Olsen på Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering, Gutorm Høgåsen ved Folkehelseinstituttet, som har stått for opprettelse og forvaltning av BeredtC19, og Astrid Løvlie i Avdeling for smittevernregistre ved Folkehelseinstituttet. Vi vil også takke Bente Urffjell, Atle Prange og Ragnild Bremnes i Helsedirektoratet for bidrag av data fra NPR.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 22.9.2020, første revisjon innsendt 8.11.2020, godkjent 13.11.2020.

ROBERT WHITTAKER

er forsker.

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

MARI GRØSLAND

er rådgiver.

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

EIRIK ALNES BUANES

er leder av Norsk intensiv- og pandemiregister og overlege.

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

SIGRID BEITLAND

er seniorrådgiver.

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

BENTE BRYHN

er seniorrådgiver.

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

JON HELGELAND

er forskningsleder.

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

OLAV ISAK SJØFLOT

er avdelingsdirektør.

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

JACOB DAG BERILD

er lege.

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

ELINA SEPPÄLÄ

er rådgiver.

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

RAGNHILD TØNNESSEN

er seniorrådgiver.

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

KJETIL TELLE

er fagdirektør for helsetjenesteforskning.

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

LITTERATUR

- 1 Statens Serum Institut. Overvåkning af COVID-19 2020. Lest 4.11.2020.
- 2 Goethem NV, Vilain A, Wyndham-Thomas C et al. Rapid establishment of a national surveillance of COVID-19 hospitalizations in Belgium. Lest 4.11.2020.
- 3 DIVI-Intensivregister. Lest 4.11.2020.
- 4 Robert Kock Institut. Prosjekt COSIK: Pilotphase COVID-19-Surveillance im Krankenhaus. Lest 4.11.2020.
- 5 Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). Lest 4.11.2020.
- 6 National Institute for Health and Welfare of Finland. Situation update on coronavirus. Lest 4.11.2020.
- 7 Folkehelseinstituttet under influensapandemien 2009 – Delrapport: Overvåkning. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2013. Lest 4.11.2020.
- 8 Helsedirektoratet. Covid-19 – antall innlagte pasienter på sykehus. Lest 4.11.2020.
- 9 Folkehelseinstituttet. Beredkapsregisteret for covid-19. Lest 4.11.2020.
- 10 Folkehelseinstituttet. Ukerapporter om koronavirus og covid-19 2020. Lest 4.11.2020.
- 11 Meld. St. 16 (2012–2013). Beredskap mot pandemisk influensa. Lest 4.11.2020.
- 12 Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza. Geneva: World Health Organisation, 2012. Lest 4.11.2020.
- 13 Snacken R, Quinten C, Devaux I et al. Surveillance of hospitalised severe cases of influenza A(H1N1)pdm09 and related fatalities in nine EU countries in 2010-2011. Influenza Other Respir Viruses 2012; 6: e93–6.

SOFIE HAGESTANDE

sofie.hagestande@hotmail.com
 Det medisinske fakultet
 Universitetet i Bergen

ANN KRISTIN KVAM

Avdeling for blodsykdommer
 Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

INGER MARIE BOWITZ LOTHE

Avdeling for patologi
 Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

HILDE K. GJELBERG

Avdeling for patologi
 Haukeland universitetssjukehus

ØYSTEIN BRUSERUD

Klinisk institutt 2
 Universitetet i Bergen
 Medisinsk avdeling
 Haukeland universitetssjukehus

TOR HENRIK ANDERSON TVEDT

Medisinsk avdeling
 Haukeland universitetssjukehus

Aplastisk anemi

Aplastisk anemi er en sjelden form for benmargssvikt karakterisert av tap av hematopoetiske stamceller, cellefattig benmarg og utilstrekkelig produksjon av blodceller. Ubehandlet er tilstanden svært alvorlig med kort forventet levetid, men en stor andel av pasientene blir friske med immunsuppresjon eller allogen stamcelletransplantasjon.

Aplastisk anemi er en livstruende form for benmargssvikt som gir tap av hematopoetiske stamceller uten at man kan påvise en mangeltilstand eller infiltrasjon av ondartede celler i benmargen (1). Tilstanden er sjelden, og insidensen varierer med etnisitet fra ca. 2,5 per millioner innbyggere/år hos europeere til ca. 7,5 per millioner innbyggere/år. Insidensen varierer med alder og er høyest hos yngre (10–25 år) og personer over 60 år (2).

Formålet med artikkelen er å gi en kort over-

sikt over årsaker, diagnostikk, prognose og behandlingsmuligheter ved aplastisk anemi. Artikkelen er basert på ikke-systematisk søk i PubMed og egne kliniske erfaringer.

Årsaker

Det er vanlig å dele årsakene til aplastisk anemi inn i ervervede og medfødte (2). Av de ervervede årsakene mener man at det i ca. 60 % av tilfellene er en autoimmun underliggende tilstand som fører til destruksjon av hematopoetiske stamceller (2). Det viktigste holdpunktet for dette er at man ved immunsuppressiv behandling ser en delvis eller fullstendig regenerasjon av benmargsfunksjonen. Risiko for aplastisk anemi ser også ut til å være knyttet til noen spesifikke vevstyper. Vevstype ser også ut til å predikere respons på immunsuppressiv behandling (2).

Siden det ikke finnes en diagnostisk test som kan påvise et immunologisk angrep på stamceller, klassifiseres de aller fleste tilfellene som idiopatiske. Man tror imidlertid at en del årsaker til aplastisk anemi fortsatt ikke er beskrevet (1).

Aplastisk anemi er beskrevet etter behand-

ling med flere ulike medikamenter. Da mange av beskrivelsene kun er enkeltrapper, kan sykdomsutviklingen være tilfeldig, men ved noen medikamenter ser det ut til å være en klar sammenheng. Peroralt inntak av kloramfenikol gir en spesielt høy risiko for aplastisk anemi, som er angitt til å være 1 per 20 000 eksponerte (3). Topisk bruk av kloramfenikol er ikke assosiert med økt risiko. Flere antiepileptika som felbamat, karbamazepin, fenytoin og valproat er også knyttet til utvikling av aplastisk anemi (4). Hvordan disse medikamentene utløser tilstanden, er ikke kjent, men både triggering av en immunologisk respons og forskjeller i metabolisme med økt toksisk effekt av metabolitter, har vært diskutert (5). Medikamentelt utløst aplastisk anemi må skilles fra en reversibel suppresjon av hematopoese under medikamentell behandling, som f.eks. ved langvarig bruk av betalaktamantibiotika. Enkelte medikamenter må dermed seponeres før man med sikkerhet kan stille diagnosen.

Aplastisk anemi er også observert etter eksponering for kjemikalier med toksisk benmargseffekt (f.eks. sennepsgass, benzen) eller langtidseksponering for store doser radioaktiv stråling (1).

Tabell 1 Gradering av aplastisk anemi (6)

	Ikke-alvorlig	Alvorlig	Veldig alvorlig
Cellularitet i benmarg	< 25–30 %	< 25–30 %	< 25–30 %
Grad av cytopeni	Ingen av kriteriene oppfylt for alvorlig eller veldig alvorlig aplastisk anemi	Minst to av følgende: Nøytrofile granulocytter < $0,5 \cdot 10^9/L$ Trombocytter < $20 \cdot 10^9/L$ Retikulocytter < $20 \cdot 10^9/L$	Som ved alvorlig aplastisk anemi, men nøytrofile granulocytter < $0,2 \cdot 10^9/L$

Noen virussykdommer kan gi forbigående eller vedvarende hypoplasi av benmargen. Blant annet kan parvovirus B19, hepatittvirus, hiv, Epstein-Barr-virus og cytomegalovirus føre til uttalt aplasi (6).

Fanconis anemi og telomersykdommer er to medfødte tilstander som er assosiert med aplastisk anemi, også ved debut i høy alder (6). Begge tilstandene skyldes genetiske defekter i DNA-reparasjonssystemet. Ved Fanconis anemi ses ofte misdannelser i armer eller føtter, kortvoksthet og café-au-lait-flekker i tillegg til aplastisk anemi. Hos pasienter uten misdannelser kan pancytopeni være første symptom på sykdommen.

Telomersykdommer er genetiske defekter i telomerasekomplekset som fører til tap av vitale DNA-segmeneter, slik at stamcellereserven i flere organer går tom. Dermed får man en form for tidlig aldring, med blant annet utvikling av aplastisk anemi som konsekvens. Pasienter med Fanconis anemi og telomersykdommer har økt risiko for kreft i hud og slimhinner, de tåler cellegiftbehandling dårligere og trenger en spesialtilpasset behandling og oppfølging. Alle pasienter med aplastisk anemi skal derfor undersøkes for om de kan ha en av disse tilstandene.

Diagnostikk, inndeling og prognose

Aplastisk anemi er en eksklusjonsdiagnose. For å stille diagnosen må det påvises pancytopeni og hypocellulær benmarg, og andre årsaker til benmargshypoplasi må utelukkes. Diagnosen stilles på grunnlag av cytopeni i to av tre cellerrekker, hypoplasi av benmargen med cellularitet lavere enn 25–30 % samt at annen årsak til benmargssvikt er utelukket. Ut fra grad av cytopeni deles tilstanden inn i ikke-alvorlig, alvorlig og veldig alvorlig (tabell 1) (6).

Det finnes ingen enkel test for å stille dia-

gnosen (6). I praksis vil den først bli aktuell etter at man har tatt en benmargsbiopti. Sammenlignet med normal benmarg (figur 1) vil man ved aplastisk anemi finne uttalt hypoplasi av hematopoese, og margrom domineres av fettceller (figur 2). I biopsien kan man samtidig vurdere om det foreligger annen primær malign benmargssykdom, lymfoproliferativ sykdom, metastaser, inflammatoriske eller infeksjose prosesser eller tilstand med økt produksjon av blod, som ved hemolytisk anemi (figur 3).

Cytogenetisk undersøkelse av benmargen vil avdekke kromosomforandringer, mens væskestrømcytometri av blod er viktig for å undersøke om det foreligger en paroksysstisk nattlig hemoglobinuri (PNH)-klon, en ervervet tilstand hvor leukocytter, erytrocytter og trombocytter mister spesifikke proteiner på celleoverflaten og dermed blir mindre immunogene (6). Videre gjøres virusdiagnostikk, målrettet familie- og medikamentanamnese og undersøkelser for å identifisere misdannelser assosiert med Fanconis anemi eller tegn på tidlig aldring assosiert med telomersykdommer.

Den viktigste differensialdiagnosen til aplastisk anemi er myelodysplastisk syndrom. Dette er et samlebegrep for en rekke ondartede benmargssykdommer som medfører pancytopeni og risiko for overgang til akutt myelogen leukemi (7). Ved den hypoplastiske subtypen finner man pancytopeni med svært få celler i benmargen. Funn av unormal modning av de hematopoetiske cellene ved histologisk undersøkelse er også karakteristisk for myelodysplastisk syndrom, men siden det både ved hypoplastisk myelodysplastisk syndrom og aplastisk anemi er svært få celler i benmargen, er denne distinksjonen vanskelig. Påvisbare genetiske avvik er de viktigste markørene som brukes for å skille mellom de to tilstandene. Noen spesifikke genetiske avvik, som tap av hele eller deler av kromosom

5, 7 eller 21 og trisomi av kromosom 8 eller 21, ansees som typiske for myelodysplastisk syndrom og taler mot diagnosen aplastisk anemi (8). Kromosomavvik kan også forekomme ved aplastisk anemi, da spesielt på kromosom 6 (9).

Ubehandlet har veldig alvorlig aplastisk anemi en ettårsmortalitet på 70 % (10). Pasienter med ikke-alvorlig aplastisk anemi har bedre prognose og kan leve i mange år med transfusjon av trombocyttkonsentrat og erytrocyttkonsentrat ved blødning eller symptomgivende anemi. Livskvaliteten kan imidlertid være betydelig redusert. Alder påvirker både prognose og behandlingsvalg. Eldre har større risiko for infeksjon og tåler komplikasjoner ved immunsuppresjon eller stamcelletransplantasjon dårligere.

Behandling

Aplastisk anemi behandles først og fremst med allogen stamcelletransplantasjon eller immunsuppresjon til de pasientene som vurderes å kunne tåle slik behandling.

Ved allogen stamcelletransplantasjon gir man pasienten forbehandling med antitymocyttglobulin (ATG) kombinert med cytostatika og/eller stråling før man infunderer stamceller høstet fra benmarg fra en frisk giver. I tillegg til infeksjonskomplikasjoner er det ved stamcelletransplantasjon risiko for avstøting av givers benmarg (ca. 1–5 % vil miste transplantatet og få residiv av aplastisk anemi) og transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) – en inflammatorisk tilstand i forskjellige organer (11). For å forhindre utviklingen av transplantat-mot-vert-sykdom, som kan gi betydelig redusert livskvalitet og i verste fall død, er det etter transplantasjonen behov for langvarig immunsuppresjon med ciklosporin.

Fordelene ved stamcelletransplantasjon sammenlignet med immunsuppresjon alene er en mye større sannsynlighet for varig remisjon. Ulempen er økt risiko for redusert livskvalitet og død grunnet kronisk transplantat-mot-vert-sykdom.

Immunsuppressiv behandling gis i form av antitymocyttglobulin og ciklosporin (11). Behandlingen fører til langvarig lymfopeni og forbigående økt infeksjonsrisiko. Pasientene settes derfor samtidig på ett års profylaktisk behandling med bactrim mot Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP) og valaciklovir mot herpes zoster-virus (HZV). Behandlingsres-

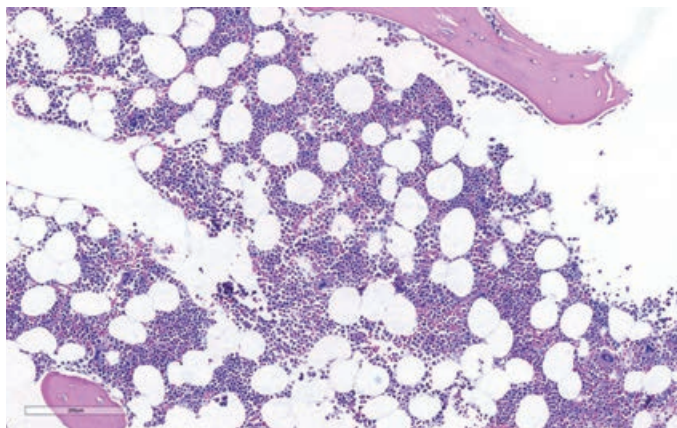
pons i form av økte perifere blodverdier i en eller flere av cellerekkenene kan komme sent, inntil 6–8 måneder etter at behandlingen er gitt. 50–80 % av pasientene vil imidlertid kunne starte nedtrapping av ciklosporin etter 3–6 måneder. På lengre sikt vil kun ca. 30 % oppnå fullstendig normalisering av verdiene, 15–25 % vil ikke kunne slutte med ciklosporin og 10–20 % vil oppleve tilbakefall av aplastisk anemi (12).

Risikoen for de forskjellige komplikasjonene er avhengig av pasientens alder og hvor god donor man har tilgjengelig. Valg av behandling er dermed en nytte-risiko-vurdering basert på disse faktorene. Unntaket er pasienter med arvelige former for aplastisk anemi som bør behandles med allogen stamcelletransplantasjon. Generelt om behandlingsvalg sier man at personer under 20 år tilbys behandling med allogen stamcelletransplantasjon, og personer i alderen 20–40 år tilbys transplantasjon hvis man har funnet en donor som passer godt (10, 11, 13). Personer over 40 år tilbys som regel i første omgang immunsuppresjon.

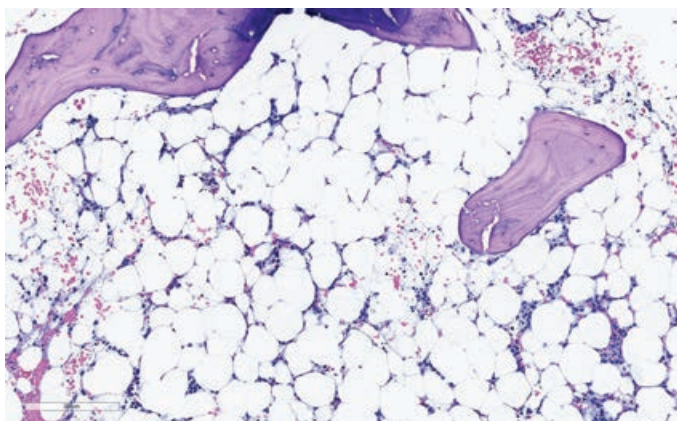
Mens det tar 1–2 måneder å utrede en pasient for allogen stamcelletransplantasjon, kan behandling med antitymocytglobulin og ciklosporin igangsettes umiddelbart. I noen tilfeller starter man denne behandlingen parallelt med søket etter donor. Ettersom transplantasjonsutredningen tar såpass lang tid, taper man lite på å prøve immunsuppresjon, selv om effekten av denne er sen. Ved manglende respons på antitymocytglobulin og ciklosporin etter 120 dager går man i gang med transplantasjon hos pasienter under 40 år som har donor. Immunsuppresjon er førstevalg hos yngre pasienter med ikke-alvorlig aplastisk anemi, siden denne behandlingen gir liten risiko for tidlig død og en stor andel pasienter oppnår en tilstrekkelig respons (14).

Noen pasienter er for gamle eller skrøpelige til å tåle behandling med allogen stamcelletransplantasjon eller immunsuppresjon. Behandling med testosteronderivat eller eltrombopag kan bedre benmargsfunksjonen noe (15).

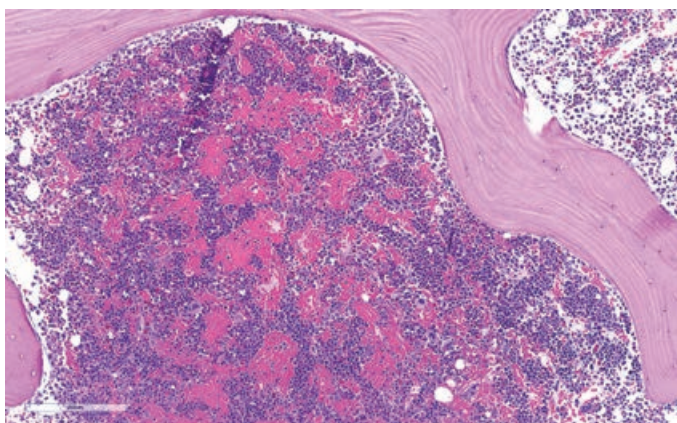
Førstevalget er danazol, som er et testosteronderivat som gir lite maskuliniserende bivirkninger. Danazol ser ut til å være spesielt effektiv hos pasienter med telomersykdommer (16). Eltrombopag er et lite molekyl som stimulerer trombopoetinreseptoren og gir respons hos ca. 40–50 % av pasientene med aplastisk anemi (17). Nyere studier viser at der-



Figur 1 Normocellulær benmarg.



Figur 2 Sterkt hypocellulær benmarg hos en pasient med veldig alvorlig aplastisk anemi. Her sees ingen organisert hematopoese, og andelen fettceller er betydelig økt.



Figur 3 Nær maksimalt cellerik benmarg hos en pasient med hemolytisk anemi. Her sees sterkt dominerende erythropoese.

som man legger eltrombopag til antitymocytglobulin og ciklosporin, økes responsraten til nesten 90 % (17).

Det er også viktig å huske på at pasienter med aplastisk anemi skal ha samme støttebehandling som andre pasienter med benmargssvikt, det vil si blodtransfusjoner med bestrålte blodprodukter etter behov, profylakse mot invasive soppinfeksjoner ved lang-

tidssteroidbehandling og antibakterielle midler ved infeksjoner.

Konklusjon

Aplastisk anemi er en sjelden, alvorlig form for benmargssvikt karakterisert av pancytopeni og benmargshypoplasi. Vanligste årsak

er et immunologisk angrep mot hematopoetiske stamceller, mens en liten andel pasienter har en arvelig årsak. Diagnosen er en eksklusjonsdiagnose, hvor man etter nøye anamnese samt benmargsbiopsi, immunfenotyping og genetiske analyser utelukker andre årsaker. Behandlingen avhenger av alvorlig-

hetsgrad, pasientens alder og donorsituasjon. Allogen stamcelletransplantasjon er aktuelt hos unge friske pasienter med tilgjengelig donor. Immunsuppresjon gir bedring av perifere blodverdier hos ca. 60 % og er et godt alternativ til pasienter som ikke er aktuelle for allogen stamcelletransplantasjon. Der verken

transplantasjon eller immunsuppresjon er aktuelt, kan danazol eller eltrombopag gi bedring av blodverdier og livskvalitet.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 18.2.2020, første revisjon innsendt 29.6.2020, godkjent 18.9.2020.

SOFIE HAGESTANDE

er siste års medisinstudent. Hun er selv blitt diagnostisert med aplastisk anemi.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANN KRISTIN KVAM

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

INGER MARIE BOWITZ LOTHE

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

HILDE K. GJELBERG

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

ØYSTEIN BRUSERUD

er dr.med., spesialist i indremedisin og i blodsykdommer og professor.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TOR HENRIK ANDERSON TVEDT

er spesialist i blodsykdommer og overlege med klinisk erfaring med aplastisk anemi.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Luzzatto L, Risitano AM. Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia. Br J Haematol 2018; 182: 758–76.
- Wang L, Liu H. Pathogenesis of aplastic anemia. Hematology 2019; 24: 559–66.
- Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK et al. State-wide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. JAMA 1969; 208: 2045–50.
- Handoko KB, Souverein PC, van Staa TP et al. Risk of aplastic anemia in patients using antiepileptic drugs. Epilepsia 2006; 47: 1232–6.
- Babushok DV, Li Y, Roth JJ et al. Common polymorphic deletion of glutathione S-transferase theta predisposes to acquired aplastic anemia: Independent cohort and meta-analysis of 609 patients. Am J Hematol 2013; 88: 862–7.
- Killick SB, Bown N, Cavenagh J et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol 2016; 172: 187–207.
- Kasahara S, Hara T, Itoh H et al. Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from acquired aplastic anaemia by bone marrow stem cell expression of the tumour necrosis factor receptor. Br J Haematol 2002; 118: 181–8.
- Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. Blood 2012; 120: 1185–96.
- Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. Blood 2016; 128: 337–47.
- Young NS. Aplastic anaemia. Lancet 1995; 346: 228–32.
- Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. Blood 2017; 129: 1428–36.
- Saracco P, Quarello P, Iori AP et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. Br J Haematol 2008; 140: 197–205.
- Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: S119–25.
- Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. Blood 1999; 93: 2191–5.
- Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. Blood Adv 2018; 2: 3054–62.
- Townsley DM, Dumitriu B, Liu D et al. Danazol treatment for telomere diseases. N Engl J Med 2016; 374: 1922–31.
- Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. N Engl J Med 2017; 376: 1540–50.

HASINA MOADDAB HØNNÅSRheumatologisk avdeling
Ålesund sjukehus**INGRID PRYTZ BERSET**Ålesund Mage Tarm Klinikk
Universitetet i Oslo**HARALD AARSET**Avdeling for patologi
St. Olavs hospital**ROBERT BRUDEVOLD**Medisinsk avdeling
Ålesund sjukehus

En mann i 20-årene med feber og sterke magesmerter under høyre kostalbue

En mann i 20-årene ble innlagt i kirurgisk avdeling etter seks dagers sykehistorie med feber og takvise smerter under høyre kostalbue. Han hadde kjent ulcerøs kolitt, og prednisolon var nedtrappet og seponert tre uker i forveien. Sykdomsforløpet ble dramatisk, og endelig diagnose var uventet.

Fra tidligere hadde pasienten hatt lettgradig atopisk eksem som barn og hadde et halvt år tidligere fått diagnostisert ulcerøs totalcolitt. Det var da blitt startet behandling med peroral mesalazin etterfulgt av peroral budesonid. Da dette behandlingsregimet ikke hadde gitt tilfredsstillende symptomlindring, hadde han fått prednisolon 40 mg \times 1 peroralt, med plan for nedtrapping og seponering over fire måneder. Ved innleggelsen brukte han ingen faste medisiner. Prednisolon var seponert tre uker i forveien.

I mottaket anga pasienten smerte under høyre kostalbue, men var ellers smertefri. Blodtrykket

var 147/80 mmHg, pulsen 93 slag/min, temperaturen 39 °C, respirasjonsfrekvensen 20 og den perifere oksygenmetningen 99 %.

Bortsett fra palpasjonsømheter i epigastriet og under høyre kostalbue, var det normale funn ved organundersøkelse. Blodprøver ved innkomst viste leukocytter $10,3 \cdot 10^9/L$ (referanseområde 3,9–9,5), CRP 44 mg/L (0–4), alaninaminotransferase (ALAT) 80 U/L (10–70), aspartataminotransferase (ASAT) 48 U/L (15–45), laktatdehydrogenase (LD) 216 U/L (105–202) og albumin 36 g/L (39–50). Det var normale verdier av hemoglobin, kreatinin, alkalisk fosfatase, totalbilirubin, amylase, lipase og gammaglutamyltransferase (GT). INR-verdien ble ikke målt. Urinstiks viste normale funn, og Hemofec-testen var negativ.

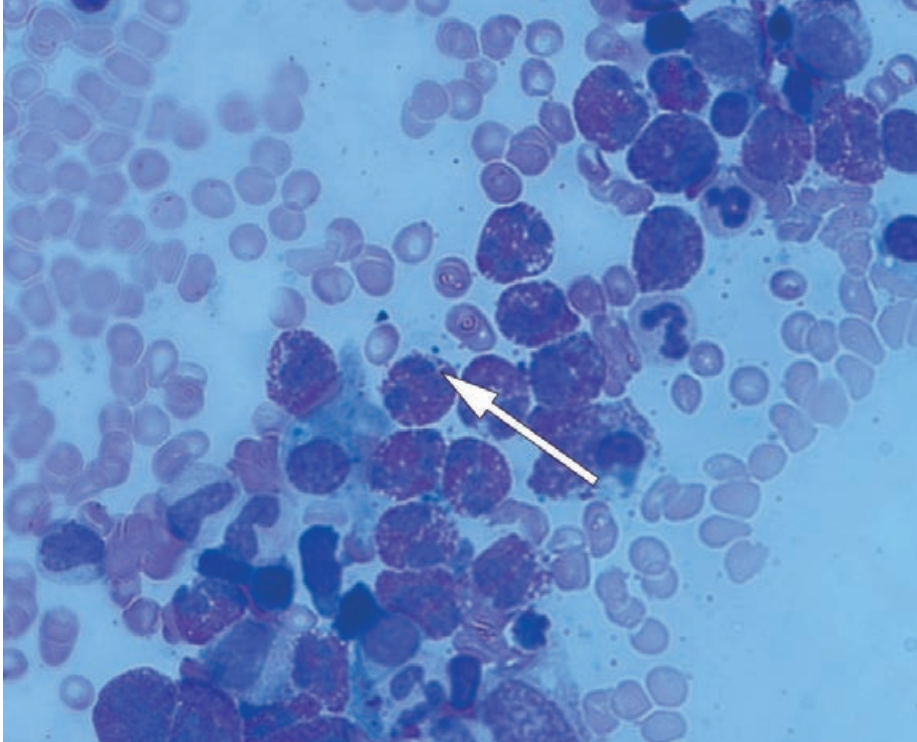
Innleggelsen grunnet akutte magesmerter hos pasienter med ulcerøs kolitt er ikke uvanlig. Denne mannens ulcerøse kolitt ble oppfattet å være i remisjon, og på bakgrunn av feber og palpasjonsømheter under høyre kostalbue ble akutt kolecystitt vurdert som mulig årsak.

Tentativ diagnose var kolecystitt, og intravenøs behandling med piperacillin/tazobaktam 4 g \times 3 intravenøst ble startet i påvente av ultralyd av lever og galleveier. Ultralyd viste reaksjonsløs lett

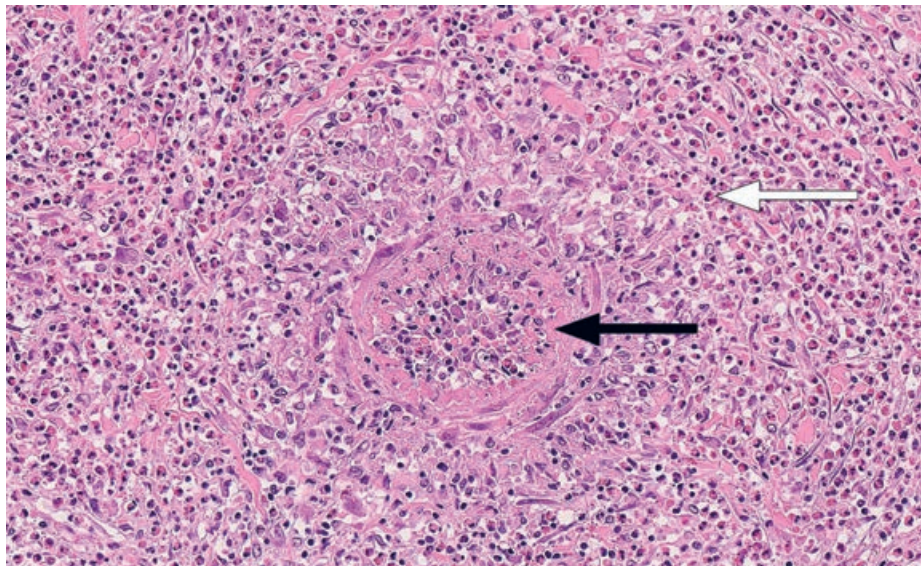
utspilt galleblære og ellers normale funn. De påfølgende to døgnene følte pasienten seg bedre, men hadde intermitterende feber opp mot 38,6 °C. CRP steg til 60 mg/L (0–4) og leukocyttnivået til $14,4 \cdot 10^9/L$ (3,9–9,5), til tross for bred antibiotikadekning. CT abdomen ble tatt dag 3 og viste upåfallende gastrointestinalkanal. Leveren hadde en ujevn tetthet, tolket som uttrykk for fettinfiltrasjon. Det ble rekvirert utredningsprøver for hepatitt A, B og C, hiv, cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-virus (EBV) samt antinukleære antistoffer (ANA) og antinøytrifile cytoplasmaautoantistoffer (ANCA).

Siden pasienten hadde vedvarende feber og biokjemisk ikke responderte på antibiotika, i tillegg til at billedundersøkelse ikke ga grunnlag for å mistenke en kirurgisk tilstand, ble pasienten overflyttet til medisinsk avdeling. Man hadde nå et klinisk bilde med leveraffeksjon og feber med ukjent fokus. Gastroenterolog mistenkte hepatitt eller annen viral infeksjon, eventuelt en autoimmun sykdom som primær skleroserende kolangitt eller autoimmun hepatitt.

Ved overflytning til medisinsk avdeling (dag 3) hadde han temperatur på 39,5 °C, slapphet og



Figur 1 Benmargaspirat som viser dominans av eosinofile granulocytter. Giemsa-farging, 100× forstørrelse. Pilen peker på en eosinofil granulocyt.



Figur 2 Liten arterie i lever med vaskulitt og rikelig infiltrasjon av eosinofile granulocytter. Hematoksylins-eosin-farging, 20× forstørrelse. Svart pil viser en arterie, hvit pil en eosinofil granulocyt.

magesmerter. Han var fortsatt lett palpasjonsømt under høyre kostalbue, ellers var det normal organstatus.

Dag 4 etter innleggelsen anga pasienten smerter bilateralt distalt i begge underekstremiteter.

Her så man et makuløst, ikke-avblekbart eksantem, uten ødem. Utslettet var ikke bemerket i innkomst- eller overflytningsnotatet.

På grunnlag av eksantemet ble pasienten samme dag henvist til revmatolog for å avklare

om det forelå en immunologisk grunnsykdom. Hos revmatologen anga pasienten smerter i beina og problemer med gange. Nå kom det fram at utslettet på leggene hadde vart i 5–6 uker. I tillegg hadde han hatt litt hoste uten ekspektorat. Han hadde også hatt litt hodepine og stivhet i nakken de siste ukene, men dette var i ferd med å bedres.

Revmatolog konfererte med hudlege om utslettet og vurderte vaskulitt eller annen revmatologisk sykdom som lite sannsynlig. Det ble anbefalt å supplere utredningen med komplementfaktorer, kryoglobuliner, differensietelling av leukocytter samt ta urinstiks med mikroskopi og protein/kreatinin-ratio i urin. Rundt dette tidspunktet kom det negativt prøvesvar for ANA, myeloperoksidase-ANCA, proteinase 3-ANCA og kryoglobuliner, og komplementfaktorer var normale.

Dag 6 hadde pasienten vedvarende feber, men stabile inflammasjonsparametre. Man observerte et fall i trombocytter fra $150 \cdot 10^9/L$ (145–390) ved innkomst til $63 \cdot 10^9/L$ (145–390). Piperacillin/tazobaktam ble nå seponert, siden bakteriell infeksjon syntes lite sannsynlig. Hepatitt A, hepatitt B, hepatitt C, hiv-, EBV- og CMV-serologi var negativ. Det ble nå tatt en magnetisk resonanskolangio-pankreatografi (MRCP), som viste store områder i leveren med diffuse ødemforandringer, dilaterte intrahepatiske galleveier med kaliberveksling samt forstørrede lymfeknuter i leverhilus. Bildet ga mistanke om primær skleroserende kolangitt.

Gallestaseparametrene alkalisk fosfatase, total bilirubin og gammaglutamyltransferase (GT) var fortsatt normale og talte imot kolangitt og klinisk signifikante stenoser i intra/ekstrahepatiske galleveier. På grunn av normal IgG vurderte man også at autoimmun hepatitt var mindre sannsynlig. Man kunne ikke utelukke en klinisk fredelig primær skleroserende kolangitt, eventuelt en overlapp mellom primær skleroserende kolangitt og autoimmun hepatitt. På dette tidspunktet var pasienten oppgående og i relativt god allmenntilstand og fikk dra hjem i permisjon.

Dagen etter (dag 7) kom han tilbake på grunn av nyoppståtte, stikkende torakale smerter og tungpustethet, hoste og feber. Ved undersøkelse satt han foroverbøyd og hyperventilerte. Vitale målinger viste puls 114 slag/min, blodtrykk 128/83 mmHg, respirasjonsfrekvens 32, SpO_2 96 % og temperatur 39,0 °C. Det var normale auskultasjonsfunn over hjertet og lunger, og utslettet på underekstremitetene var der fortsatt.

Blodgass viste respiratorisk alkalose (pH 7,49 (7,35–7,45), pCO_2 3,9 kPa (4,7–6,7), pO_2 7,9 kPa (10,0–14,0), normal laktat). Leukocytallet hadde

steget til $25,3 \cdot 10^9/L$ (3,9–9,5). Differensialtelling, som først nå ble etterbestilt, viste uttalt eosinofili, med eosinofile granulocytter $14,5 \cdot 10^9/L$ (0,0–0,4). Tallet for monocytter var $1,4 \cdot 10^9/L$ (0,3–0,9), lymfocytter $2,2 \cdot 10^9/L$ (1,3–3,4), nøytrofile granulocytter $6,6 \cdot 10^9/L$ (1,5–5,7) og trombocytter $37 \cdot 10^9/L$ (145–390). CRP hadde økt til 118 mg/l (0–4), LD hadde økt til 315 U/L (105–205) og D-dimer var $> 4,0$ mg/L (0–4). Fibrinogennivået var forhøyet, 4,9 g/L (2,0–4,0), mens aktivert partiell tromboplastintid (APTT), antitrombin og INR var normale.

Leverprøvene var i bedring. Røntgen thorax viste et infiltrat på venstre side. På mistanke om lungeemboli ble det tatt CT-thorax, som viste flekkvise foretninger i begge lunger med interstielt preg, men ingen tegn til lungeemboli.

På grunn av klinisk forverring med eosinofili, trombocytopeni og uavklart infiltrasjon i lever og lunger, ble det reist mistanke om alvorlig hematologisk sykdom. Pasienten ble nå flyttet til hematologisk avdeling. Ut fra laboratorieresvar var det ingen tegn til forbrukskoagulopati som årsak til trombocytopenien.

Blodutstryket var i samsvar med maskinell differensialtelling: 55 % eosinofile granulocytter og ingen tegn til mikroangiopati. Det ble tatt en benmargsbiopsi. Samtidig laget man et benmargsutstryk (figur 1), som viste lett hypercellulære fragmenter, med 77 % myelopoese og dominans av eosinofile granulocytter, stavkjernede metamyelocytter og myelocytter. Det var ingen blastøkning.

Kombinasjonen negativ serologi, CT-bilder uten glandelstulst eller klare infeksjonstegn og benmarg uten lymfominfiltrasjon eller blastøkning gjorde at man vurderte infeksjon, lymfom, leukemi og autoimmunitet som lite sannsynlig. Tentativ diagnose var nå alvorlig hypereosinofilt syndrom (HES), med multiorganpåvirkning fra lunger, hud og benmarg.

På bakgrunn av den tentative diagnosen ble det samme kveld igangsatt behandling med høydose peroral prednisolon 1 mg/kg \times 1 daglig. Antikoagulasjonsbehandling ble ikke ansett som nødvendig, da det ikke var tegn til pågående trombose.

Benmargsbiopsi kort tid senere bekreftet funnet fra benmargsutstryket.

Det ble planlagt videre hematologisk utredning med tanke på primære og sekundære hypereosinofile syndromer.

Dagen etter (dag 8) følte pasienten seg i utmerket form. Han hadde ingen dyspné, spO_2 var på 96 %

uten O_2 -tilskudd. Blodprøver viste nå fall i eosinofile granulocytter til $1,8 \cdot 10^9/L$ (0,0–0,4), og leukocytter til $13,5 \cdot 10^9/L$ (3,9–9,5). Trombocytantallet var uendret. CRP hadde steget fra 118 til 180 mg/l (0–4). Protein/kreatinin-ratio i urin ble nå tatt, og var 16 mg/mmol (0–14).

Det ble dag 9 tatt en hudbiopsi av eksantemet på første tå med tanke på eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA) som differensialdiagnose til hypereosinofilt syndrom. Utslettene på underekstremitetene var fortsatt til stede, men mindre uttalt.

Ved en eventuell ANCA-negativ eosinofil granulomatose med polyangiitt, som oftere affiserer hjertet enn den ANCA-positive varianten, ble det rekvirert prøver for hjertemarkører. Pro-BNP var 114 ng/L (0–86), og høysensitiv troponin T var 62–50 ng/L (0–14). Det var normale EKG-funn. Forhøyede hjertemarkører ble vurdert som ledd i en multiorganpåvirkning, og det ble ikke foretatt videre hjertemedisinsk utredning.

Pasienten ønsket samme dag (dag 9) ny permisjon grunnet subjektiv bedring, og det var pent fall i CRP til 64 mg/L. Før utreise ble det startet med peroral azitromax 500 mg \times 1 i tre dager for å dekke mot en eventuell atypisk pneumoni grunnet de flekkvise foretningene på røntgen thorax.

Etter to dager (dag 11) kom pasienten tilbake fra permisjonen. Nå hadde han hodepine, nakkesmerte og nummenhet, først i venstre, så i høyre hånd. Pasienten var smertepåvirket. Initialt var Glasgow Coma Scale (GCS)-skåren 15, men like etter innkomst utviklet han et generelt tonisk-klonisk anfall, som ble kupert med diazepam 5 mg intravenøst. Da han våknet til fra krampeanfallet, fant man klinisk slapp parese i høyre overekstremitet, nedsatt kraft i høyre underekstremitet og oppadvendt plantarrefleks på høyre side.

CT caput viste hjerneblødning frontalt på venstre side. I løpet av få timer fikk pasienten økende symptomer på høyt intrakranielt trykk, med trang til oppkast og sviktende bevissthet. Han ble intubert og lagt på respirator, med overvåkning på intensivavdelingen. Han var hypertensiv med systolisk trykk 160–180 mmHg, det ble gitt infusjon med labetalol 40 mg/t intravenøst, og han ble omgående overflyttet til universitetssykehus. Der viste CT caput økt hemoragi sekundært til infarktforandringer, og det var mistanke om sinusvenetrombose. Dette ble bekreftet med CT-venografi. Man konkluderte med at han hadde gjennomgått et hemoragisk infarkt sekundært til en trombe i sinus sagittalis.

Ramme 1

Eksempler på klassifikasjonskriterier for eosinofil granulomatose med polyangiitt

American Colleges of Rheumatology (1990) (5)

Kliniske funn med eller uten patologisk materie – diagnose sannsynlig når fire av seks kriterier er til stede:

Astma

Eosinofili > 10 %

Nevropati, mononevropati eller polynevropati

Pulmonale infiltrater

Paranasal sinusabnormitet

Ekstravaskulær eosinofil infiltrasjon i biopsifunn

Chapel Hill Consensus Conference (1994, revidert i 2012) (1)

Patologiske og kliniske funn:

Eosinofilrik og granulomatøs inflammasjon som involverer luftveiene, og nekrotiserende vaskulitt som affiserer små til middelsstore arterier og er assosiert med astma og eosinofili

Pasientens sykehistorie og behandlingmuligheter ble diskutert med vakthavende nevrokirurg og hematolog. Det ble besluttet å avstå fra antikoagulasjonsbehandling, ettersom det forelå trombocytopeni og massiv blødning med gjennombrudd til ventrikkel-systemet. Mulighet for trombektomi ble vurdert til å være for risikabelt på grunn av trombocytopeni. Man bestemte seg for å seponere sedasjonen og tillate pasienten å våkne.

Dagen etter var pasienten på intensivavdeling og i respirator. Han var komatøs uten spontane bevegelse. I løpet av kort tid den ettermiddagen utviklet han dilaterte, lysstive pupiller. En ny CT-undersøkelse viste massivt hjerneødem og herniering. 13 dager etter at pasienten ble innlagt, ble han erklært hjernedød. Organdonasjon var ikke mulig på grunn av uavklart underliggende sykdom.

Ved obduksjon ble det funnet infiltrasjon av eosinofile granulocytter i veggen til sinus sagittalis. Nevropatologisk undersøkelse bekreftet hemoragisk infarkt og sinusvenetrombose. I histologiske snitt tatt fra flere organer fant man vaskulitt med eosinofile granulocytter i karveggen i middelsstore arterier i lever

Tabell 1 Sammenligning av kliniske manifestasjoner ved hypereosinofilt syndrom og eosinofil granulomatose med polyangiitt (6).

Kliniske manifestasjoner	Hypereosinofilt syndrom	Eosinofil granulomatose med polyangiitt
Hjerteaffeksjon	Endokardial fibrose, restriktiv kardiomyopati	Affeksjon av perikard og myokard, småkarsvaskulitt
Astma	Sjelden	Nesten alltid til stede
Sinusitt	Sjelden	Vanlig
Affeksjon av perifere nerver	Sjelden	Vanlig
Affeksjon av hud	Urtikaria	Purpura, urtikaria
Økt senkning	Sjelden	Vanlig
Økt IgE	Sjelden	Vanlig
Biopsiverifisert vaskulitt	Fraværende	Til stede (spesielt i sen fase)
Antinøytrofile cytoplasmaautoantistoffer	Fraværende	Til stede hos ca. 40 % pasienter

(figur 2) og en arteriegren i meningene. Disse funnene er forenlig med eosinofil granulomatose med polyangiitt som årsak til det hypereosinofile syndromet som ble påvist klinisk.

Diskusjon

Eosinofil granulomatose med polyangiitt er en systemisk vaskulitt som før 2012 ble kalt Churg-Strauss' syndrom (1). Tilstanden er karakterisert av allergisk rhinitt, astma og fremtredende eosinofili i perifert blod (2–4). Dens definisjon har vært endret flere ganger siden tilstanden først ble beskrevet i 1951 (2), og i dag foreligger flere klassifikasjonskriterier (ramme 1) (1, 5) (3, 4). Formålet med disse endringene har vært å øke sensitiviteten og spesifisiteten ved diagnosen og i tillegg muliggjøre raskere diagnostikk, blant annet med bortfall av biopsi som diagnosekrav.

Sykdommen er svært sjelden. Insidensen er 0,11–2,66 nye tilfeller per 1 million mennesker per år og prevalensen 10,7–14 per 1 million voksne (6). Generelt er eosinofil granulomatose med polyangiitt vurdert til å være en mildere type systemisk vaskulitt med lavere mortalitet enn andre systemiske vaskulitter (7). Med adekvat behandling er femårsoverlevelsen 70–90 % (8). Involvering av mage-tarmkanalen eller hjertet er assosiert med et dårlig klinisk utfall (9). Vår pasient hadde en uvanlig presentasjonsform med magesmerter, feber og allmennsymptomer kombinert med raskt progredierende eosinofili og tegn til multiorganpåvirkning.

Tradisjonelle kjennetegn på eosinofil granulomatose med polyangiitt har vært en prodromalfase karakterisert med astma og rhinosinusitt, deretter en eosinofil fase med perifer eosinofili og organaffeksjon og til slutt en vaskulittfase med kliniske manifestasjoner på småkarsvaskulitt (10). Disse fasene er ikke alltid tydelig adskilte.

Ved eosinofil granulomatose med polyangiitt foreligger astma i sykehistorien i 96–100 % av tilfellene (9, 10). I litteraturen er det beskrevet at astma unntaksvis opptrer senere i løpet av vaskulittfasen (9). Vår pasient hadde lettgradig atopisk eksem som barn, men ikke kjent eksem, allergi eller astma i voksen alder. Dag 4 ble pasienten vurdert av revmatolog og hudlege, uten at vaskulitt ble ansett som sannsynlig diagnose. Ved innleggelse var leukocytallet $10,3 \cdot 10^9/L$ (3,9–9,5). Dette steg relativt raskt til $25,3 \cdot 10^9/L$ en uke etter innleggelse, men differensialtellingen som viste uttalt eosinofili, ble dessverre først tatt dag 7. Først da ble det mistenkt hypereosinofilt syndrom.

Eosinofil granulomatose med polyangiitt har fellestrekk med hypereosinofilt syndrom (tabell 1) (6). Vi tolket pasientens tilstand først som hypereosinofilt syndrom, og startet behandling for dette. Begge tilstander vil i initialfasen behandles med høydose kortikosteroider. Selv om hypereosinofili ved begge tilstander er assosiert med økt risiko for tromboembolisme, er effekten av antikoagulasjonsbehandling hos disse pasientene omdiskutert. Uten tegn til åpenbar trombose anbefales det ikke som primærprofylakse (11).

Pasienten fikk etter hvert lungeinfiltrater, som er et svært vanlig funn ved eosinofil granulomatose med polyangiitt. I tillegg hadde han et vaskulittsuspekt utslett, og man kan i etterkant spørre seg om hans gangvansker var et uttrykk for polynevropati. Nervesystemet er ofte affisert ved eosinofil granulomatose med polyangiitt, og American College of Rheumatology har dette blant klassifikasjonskriteriene – da som perifer nevropati (ramme 1). Sentral affeksjon er langt sjeldnere og er sparsomt beskrevet i litteraturen. Når det forekommer, er det beskrevet som cerebrale infarkter og hjerneblødninger (9, 12, 13).

Antinøytrofile cytoplasmaautoantistoffer (ANCA) påvises hos 40–60 % av pasientene, og eosinofil granulomatose med polyangiitt er klassifisert blant de ANCA-assosierte vaskulittene (14, 15). ANCA-negativitet kan være assosiert med økt hjerteaffeksjon, gastrointestinal involvering, pulmonale infiltrater, livstruende hendelser og død (16), slik som hos vår pasient.

Selv om man startet med kortikosteroider, som er hjørnesteinsbehandlingen for eosinofil granulomatose med polyangiitt (9, 14), sto ikke pasientens liv til å redde. Tidligere differensialtelling av leukocytter kunne sannsynligvis bidratt til tidligere oppstart av behandling. Hudbiopsien tatt dag 9 viste superfiell perivaskulær lymfocytær betennelse, som er et uspesifikt funn. Biopsien ble imidlertid tatt to døgn etter oppstart av steroider, og det er usikkert om hudbiopsi på et tidligere tidspunkt hadde gitt en tidligere diagnose.

Pasienten hadde flere dårlige prognostiske tegn, som involvering av gastrointestinalkanalen (lever), myokard og sentralnervesystemet. Da pasienten hadde en utmerket effekt både klinisk og biokjemisk 1–2 døgn etter oppstart av prednisolon, forelå det ingen åpenbare motforestillinger mot at han kunne dra i permisjon. Sinusvenetrombose og blødning oppsto etter at antall eosinofile granulocytter var normalisert, og det er således usikkert om utfallet hadde blitt noe annerledes dersom diagnosen hadde blitt stilt tidligere.

Pasientens pårørende har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 26.2.2020, første revisjon innsendt 5.6.2020, godkjent 18.9.2020.

HASINA MOADDAB HØNNÅS

er lege i spesialisering.

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

INGRID PRYTZ BERSET

er spesialist i indremedisin, i fordøyelsessykdommer og i nyresykdommer. Hun er avtalespesialist i fordøyelsessykdommer og ph.d.-stipendiat.

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

HARALD AARSET

er spesialist i patologi, med spesialkompetanse i nefropatologi. Han er avdelingssjef og medlem av styret for det norske nyrebiopsiregisteret.

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

ROBERT BRUDEVOLD

er spesialist i indremedisin og i hematologi og er seksjonsoverlege.

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

LITTERATUR

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11.
- Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277–301.
- Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003; 361: 587–94.
- Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S2–8.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094–100.
- Baldini C, Talarico R, Della Rossa A et al. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 527–43.
- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1004–10.
- Saku A, Furuta S, Hiraguri M et al. Long-term outcomes of 188 Japanese Patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Rheumatol* 2018; 45: 1159–66.
- Guillevin L, Cohen P, Gayraud M et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 26–37.
- Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 65–81.
- Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 457–75.
- André R, Cottin V, Saraux JL et al. Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Report of 26 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 963–9.
- Sabio JM, Rivero-Rodriguez M, Vargas-Hitos JA. Demographic and clinical characteristics associated with central nervous system hemorrhage in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A case report and review of the literature. *J Rheumatol* 2017; 44: 1413–5.
- Conron M, Beynon HL. Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2000; 55: 870–7.
- Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 21–8.
- Healy B, Bibby S, Steele R et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 571–6.e1, 6.

Referenser. 1. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10ae56-1> (Lest 22.10.20) 2. Xultophy® SPC, avsnitt 5.1 (Sist oppdatert 24.09.2020). 3. Xultophy® SPC, avsnitt 4.1 (Sist oppdatert 24.09.2020). 4. Xultophy® SPC, avsnitt 4.2 (Sist oppdatert 24.09.2020). 5. Xultophy® SPC, avsnitt 4.3 (Sist oppdatert 24.09.2020). 6. Xultophy® SPC, avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1 (Sist oppdatert 24.09.2020).

Xultophy «Novo Nordisk»

C Langtidsvirkende insulinanalog + GLP-1-analog.

ATC-nr.: A10A E56

T INJEKSJONS/ÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml: 1 ml inneh.: Insulin degludec 100 enheter (E), liraglutid 3,6 mg, glyserol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll, som tillegg til diett, fysisk aktivitet og andre orale legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll og populasjoner som ble undersøkt. **Dosering:** For å bedre sporbarheten skal navn og batchnr. protokollføres. Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Administreres som dosertrinn. 1 dosertrinn inneholder insulin degludec 1 enhet og liraglutid 0,036 mg. Maks. daglig dose er 50 dosertrinn (insulin degludec 50 enheter og liraglutid 1,8 mg). Doserer iht. pasientens individuelle behov. Optimalisering av glykemisk kontroll anbefales vha. dosejustering basert på fastende plasmaglukose. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold eller annen samtidig sykdom. **Ved overgang fra GLP-1-reseptoragonist:** Behandling med GLP-1-reseptoragonist skal seponeres før behandling med Xultophy påbegynnes. Anbefalt startdose er 16 dosertrinn (insulin degludec 16 enheter og liraglutid 0,6 mg). Anbefalt startdose skal ikke overskrides. Ved overgang fra langtidsvirkende GLP-1-reseptoragonist (f.eks. dosering 1 gang/uke), skal det tas hensyn til forlenget effekt. Behandlingen skal initieres på tidspunktet som neste dose av den langtidsvirkende GLP-1-reseptoragonisten skulle tas. Streng glukosekontroll anbefales i overgangsperioden og i påfølgende uker. **Overgang fra ethvert insulinregime som inkluderer en basalininsulin-komponent:** Behandling med andre insulinregimer skal seponeres før behandling med Xultophy påbegynnes. Ved overgang fra annen insulinbehandling som inkluderer en basalininsulin-komponent, er anbefalt startdose 16 dosertrinn (insulin degludec 16 enheter og liraglutid 0,6 mg). Anbefalt startdose skal ikke overskrides, men kan reduseres for å unngå hypoglykemi i enkelte tilfeller. Streng glukosekontroll anbefales i overgangsperioden og i påfølgende uker. **Som tillegg til orale glukosesenkende legemidler:** Kan gis i tillegg til eksisterende oral antidiabetikabehandling. Anbefalt startdose er 10 dosertrinn (insulin degludec 10 enheter og liraglutid 0,36 mg). Som tillegg til sulfonylureapreparat bør dosereduksjon av sulfonylurea vurderes. **Glemt dose:** Anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenoppnås vanlig doseringsregime med 1 daglig dose. Det skal allid gå minst 8 timer mellom injeksjonene. Gjelder også når administrering til samme tid hver dag ikke er mulig. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Kan brukes ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Måling av glukose skal intensiveres og dosen justeres individuelt. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal måling av glukose intensiveres og dosen justeres individuelt. Anbefales ikke ved terminal nyresykdom. **Barn og ungdom <18 år:** Bruk ikke relevant. **Eldre ≥65 år:** Kan brukes. Glukosemåling må intensiveres og dosen justeres individuelt. **Tilberedning/Håndtering:** For detaljert bruksanvisning, se pakningsvedlegget. Oppløsning som ikke fremstår som klar og fargeløs skal ikke brukes. Preparat som har vært frosset skal ikke brukes. Den ferdigfylte pennen skal kun brukes av én person. Den ferdigfylte pennen kan gi fra 1-50 dosertrinn i én injeksjon, i trinn på ett dosertrinn. Dosestøtteren viser antall dosertrinn. For å unngå feildosering og potensiell overdosering skal det aldri brukes en sprøyte til å trekke legemidlet opp fra sylinderrampullen som er i den ferdigfylte pennen. Utformet til bruk sammen med NovoFine injeksjonsåler med lengde opptil 8 mm. Det skal allid settes på en ny nål før hver bruk. Nåler skal ikke brukes om igjen: Gjennbruk av nåler øker risikoen for tette nåler, noe som kan føre til under- eller overdosering. Pasienten skal bastes nålen etter hver injeksjon. **Blandbarhet:** Skal ikke blandes med andre legemidler eller tilsettes infusjonsvæsker. **Administrering:** Kun til s.c. injeksjon i lår, overarm eller abdomen. Injeksjonssted skal allid varieres innen samme område for å redusere risiko for lipodystrofi og kutan amyloidose. Pasienten skal instrueres i riktig bruk. Skal ikke gis i.v. eller i.m. Kan injiseres uavhengig av måltid. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. **Hypoglykemi:** For høy dose i forhold til behovet, utelatelse av et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, kan gi hypoglykemi. Ved behandling i kombinasjon med sulfonylurea kan risikoen for hypoglykemi reduseres ved å redusere sulfonylureadosen. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller tyreoididea, kan kreve doseendring. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivert behandling), kan oppleve endring i sine vanlige varselssymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselssymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Preparatets forlengede effekt kan forsinke restitusjonen etter hypoglykemi. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og pasienten må rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi ved bilkjøring. Det bør vurderes om bilkjøring er tilrådelig for pasienter med nedsatt eller manglende forvarsel på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. **Hyperglykemi:** Utilstrekkelig dosering og/eller avbruttelse av diabetesbehandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til hyperosmolært koma. Ved seponering skal det sikres at retningslinjer for initiering av alternativ diabetesbehandling blir fulgt. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hyperglykemi og dermed føre til økt medisineringsbehov. Administrering av hurtigvirkende insulin bør vurderes ved alvorlig hyperglykemi. Ubehandlet hyperglykemiske tilfeller fører etter hvert til hyperosmolært koma/diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. **Hud og underhudssykdommer:** Injeksjonssted må roteres kontinuerlig for å redusere risiko for lipodystrofi og kutan amyloidose, da injeksjon i områder med slike reaksjoner kan gi forsinket insulinabsorpsjon og forverret glykemisk kontroll. Hypoglykemi er sett etter plutselig endring i injeksjonssted til et område uten reaksjoner. Overvåking av blodglukose anbefales etter endring av injeksjonssted, og dosejustering av antidiabetika kan vurderes. **Kombinasjon med pioglitazon:** Hertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for hertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes. Hvis kombinasjonen benyttes skal pasienten observeres for tegn/symptomer på hertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. **Øyesykdom:** Intensivering av insulinbehandlingen med umiddelbar forbedret glykemisk kontroll kan være forbundet med forbigående forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati. **Antistoffer:** Bruk av preparatet kan forårsake dannelse av antistoffer mot insulin degludec og/eller liraglutid. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike antistoffer kreve dosejustering for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi. **Akkutt pankreatitt:** Akutt pankreatitt er observert ved bruk av GLP-1-reseptoragonister, inkl. liraglutid. Pasienten bør informeres om karakteristiske symptomer, og ved mistanke om pankreatitt bør preparatet seponeres. Bekreftes akutt pankreatitt, bør behandling ikke gjenoppnås. **Thyreoida:** Thyreoidabivirkninger, slik som struma, er rapportert, spesielt ved allerede eksisterende tyreoidesykdom. Preparatet bør derfor brukes med forsiktighet til disse pasientene. **Inflammatorisk tarm sykdom og diabetisk gastroparese:** Ingen erfaring, og preparatet anbefales derfor ikke til disse pasientene. **Dehydrering:** Tegn/symptomer på dehydrering, inkl. nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt, er rapportert. Pasienten bør informeres om potensiell risiko for dehydrering i forbindelse med GI-bivirkninger og ta forholdsregler for å unngå væskemangel. **Felmedisinering:** Pasienten skal informeres om allid å kontrollere etiketten på pennen for hver injeksjon for å unngå utilsikket forveksling med andre injiserbare diabetespreparater. Antall valgte dosertrinn på pennens doseteller skal kontrolleres visuelt, og det kreves derfor at pasienter som skal injisere selv kan lese av dosetelleren. Blinde/svaksynte skal allid få hjelp/assistans fra annen person med godt syn, og som har fått opplæring i bruk av pennen. **Ikke-undersøkte populasjoner:** Overføring til preparatet fra doser av basalinsulin <20 og >50 enheter er ikke undersøkt. Ingen erfaring med behandling av pasienter med kongestiv hertesvikt NYHA klasse IV, og preparatet anbefales derfor ikke til bruk hos disse pasientene.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Farmakodynamiske interaksjonsstudier er ikke utført. In vitro-data tyder på at potensialet for farmakokinetiske interaksjoner knyttet til CYP og proteinbinding er lav for både liraglutid og insulin degludec. En rekke stoffer påvirker glukosemetabolismen og kan kreve dosejustering. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Oktrotil/dlanreotid kan enten øke eller redusere behovet for Xultophy. Alkohol kan forsterke eller redusere den hypoglykemiske effekten av preparatet. Følgende kan redusere behovet for preparatet: Antidiabetika, MAO-hemmere, betablokkere, ACE-hemmere, salicylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende kan øke behovet for preparatet: Orale antikonseptiva, tiazider, glukokortikoider, tyreoiddeahormoner, sympatomimetika, veksthormoner og danazol. Liraglutid kan gi en liten forsinkelse i magetømmingen, som kan påvirke absorpsjonen av orale legemidler som tas samtidig. Farmakokinetiske interaksjonsstudier viser ingen klinisk relevant forsinkelse av absorpsjon, men klinisk relevant interaksjon med virkestoff med dårlig oppløselighet eller med lav terapeutisk indeks, slik som warfarin, kan ikke utelukkes. **Hypoglykemi:** Hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfoll, og kan gi forbigående eller permanent hjerne-skade eller t.o.m. dødsfall. **Hypertensjon:** Hypertensjon kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfoll, og kan gi forbigående eller permanent hjerne-skade eller t.o.m. dødsfall. **Graviditet, amming og fertilitet:** Ingen klinisk erfaring. Hvis pasienten ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres. **Dyrestudier:** Med insulin degludec har ikke vist forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet. **Dyrestudier med liraglutid** har vist reproduksjonstoksiske effekter. **Human risiko er ukjent. Amning:** Ingen klinisk erfaring. **Ukjent om insulin degludec eller liraglutid utskilles i human morsmelk.** Bør ikke brukes under amming pga. manglende erfaring. Insulin degludec utskilles i melk hos rotter, men konsentrasjonen i melk var lavere enn i plasma. **Dyrestudier** har vist liten overgang til morsmelk for liraglutid og strukturelt lignende metabolitter. **Prekliniske studier** med liraglutid har vist behandlingsrelatert reduksjon av neonatal vekst hos diende rotter. **Fertilitet:** Ingen klinisk erfaring. **Reproduksjonsstudier** på dyr med insulin degludec har ikke indikert negativ effekt på fertilitet. Bortsett fra en svak reduksjon i antall levende embryo etter implantasjon, indikerte dyrestudier med liraglutid ingen skadelige effekter mht. fertilitet. **Bivirkninger:** Hyppigst rapportert er GI-bivirkninger (kan forekomme hyppigere ved behandlingsstart og avtar vanligvis i løpet av få dager/uker ved fortsatt behandling) og hypoglykemi. **Svært vanlige (≥1/10):** Stoffsiktfte/ernæring: Hypoglykemi¹. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Abdominal distensjon, diaré, dyspepsi, forstoppelse, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, kvalme, magesmerter, oppkast. **Generelle:** Reaksjon på injeksjonsstedet². **Stoffsiktfte/ernæring:** Redusert appetitt. **Undersøkelser:** Økt amylose, økt lipase. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Gastrointestinale: Flatulens, gulping/raiping. **Hud:** Ervervet lipodystrofi³, hudutslett, kløe. **Immunsystemet:** Overfølsomhet, urticaria. **Lever/galle:** Gallestein, kolecyttitt. **Stoffsiktfte/ernæring:** Dehydrering. **Undersøkelser:** Økt hjerterytme. **Ukjent frekvens:** Gastrointestinale: Pankreatitt (inkl. nekrotiserende pankreatitt). **Generelle:** Perifer ødem. **Hud:** Kutan amyloidose. **Immunsystemet:** Anafylaktisk reaksjon.

¹Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfoll, og kan gi forbigående eller permanent hjerne-skade eller t.o.m. dødsfall.

²Inkl. hematoma, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmfølelse samt klump på injeksjonsstedet. Vanligvis milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling.

³Lipodystrofi og kutan amyloidose kan forekomme og forsinke lokal insulinabsorpsjon.

Overdosering/Forgiftning: Begrensede data. Hypoglykemi kan utvikles ved høyere dose enn det er behov for. **Symptomer:** Varierer fra matthet, sult, svette og krampes til bevisstløshet (insulinsjokk). **Behandling:** Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Det anbefales derfor at pasienten allid har med seg glukoseholdige produkter. Ved alvorlig hypoglykemi der pasienten er bevisstløs, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5-1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10-15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevissthet, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insulin og analoger A10A og liraglutid A10B J02 på www.felleskatalogen.no.

Egenskaper: **Klassifisering:** Langtidsvirkende insulinanalog (insulin degludec) og glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog (liraglutid), begge fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. Liraglutid har 97% homologi for inkretinhormonet humant GLP-1. **Virkningsmekanisme:** Kombinasjonspreparat som består av insulin degludec og liraglutid som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll. Forbedrer glykemisk kontroll via varig reduksjon av fastende plasmaglukosenivåer og postprandiale glukosenivåer etter alle måltider. Insulin degludec bastes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin. Blodglukosesenkende effekt av insulin degludec skyldes at opptaket av glukose lettes ved at insulinet bindes til reseptorer i muskel- og fettceller, samtidig som utskillelse av glukose fra lever hemmes. Etter s.c. injeksjon danner insulin degludec oppløselige multihexamerer som danner et insulindepot hvorfra insulin degludec kontinuerlig og langsomt absorberes over i sirkulasjonen. Dette gir en flat og stabil glukosesenkende effekt med lav dag-til-dag-variasjon mht. insulin-effekt. **Kardiovaskulær sikkerhet** av insulin degludec er bekreftet, se SPC for ytterligere informasjon. Virkningen av liraglutid medieres via en spesifikk interaksjon med GLP-1-reseptorer. Ved høy blodglukose blir insulinutskillelse stimulert og glukagonutskillelse hemmet. Omvendt vil liraglutid under hypoglykemi redusere insulinutskillelse og ikke svekke glukagonutskillelsen. Mekanismen med blodglukosesenkning involverer også en mindre forsinkelse i magetømming. Liraglutid reduserer kroppsvekt og mengde kroppsfett via mekanismer som involverer redusert sult og nedsatt energiinntak. Liraglutid er vist å forebygge kardiovaskulære hendelser hos pasienter med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko. Se SPC for ytterligere informasjon. **Absorpsjon:** Steady state-konsentrasjon av insulin degludec og liraglutid nås etter 2-3 dager. **Proteinbinding:** Insulin degludec: >99%. Liraglutid >98%. **Halveringstid:** Insulin degludec: Ca. 25 timer. Liraglutid: Ca. 13 timer. **Metabolisme:** Insulin degludec metaboliseres på lignende måte som humant insulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive. Liraglutid metaboliseres på lignende måte som store proteiner uten at noe spesifikt organ er identifisert som hovedeliminasjonsvei.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Holdes borte fra fryseelementet. Skal ikke fryses. La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Etter anbrudd: Oppbevares ved høyst 30°C eller i kjøleskap (2-8°C). La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Preparatet skal kasseres 21 dager etter anbrudd.

Pakninger og priser: 3 × 3 ml¹ (ferdigfylt penn) kr 1341,40.

Refusjon:

¹ A10A E56.1 Insulin degludec og liraglutid

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med metformin når metformin kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Refusjonskode:

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
T90	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2
	225		225

Vilkår: (225) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin

Sist endret: 12.10.2020

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 24.09.2020

Priser per oktober 2020



Novo Nordisk Norway AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo
Telefon: +47 22 18 50 51

www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

Xultophy[®]
insulin degludec/liraglutid

Xultophy[®] – Basalinsulin- og GLP-1-analog i én penn på blå resept¹

Insulatard[®] (NPH-insulin)



Har du pasienter som ikke kommer i mål med Insulatard[®] eller andre basalinsuliner?

Overgang til Xultophy[®] fra 20-50 enheter basalinsulin/døgn er undersøkt i klinisk studie²

Avslutt nåværende behandling med basalinsulin og start opp med:

16 dosetrinn^{4*}
Xultophy[®]

i kombinasjon med metformin

For bedre glykemisk kontroll³

Xultophy[®] (Insulin degludec + liraglutid)



Xultophy[®]:

1 injeksjon daglig⁴
Kan tas uavhengig av måltid²

1 blodglukosemåling daglig
Juster Xultophy[®]-dosen som vanlig basalinsulin basert på måling av fastende plasma-glukose før frokost²

Se under for refusjonsbetingelser¹

*Anbefalt startdose skal ikke overskrides og det anbefales streng glukosekontroll i overgangsperioden og i de påfølgende ukene.

Xultophy[®] er et kombinasjonspreparat som består av den langtidsvirkende insulinanalogen insulin degludec og GLP-1-analogen liraglutid som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll²

Indikasjon³

Xultophy[®] er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll som tillegg til diett, fysisk aktivitet og andre orale legemidler til behandling av diabetes. For resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll og populasjoner som ble undersøkt, se SPC pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

Kontraindikasjon⁵

Overfølsomhet overfor ett av eller begge virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene glyserol, fenol, sinkacetat, saltsyre (for justering av pH), natriumhydroksid (for justering av pH), vann til injeksjonsvæsker.

Refusjonsberettiget bruk¹

Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med metformin når metformin kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
T90	Diabetes type 2	225
ICD		Vilkår nr
E11	Diabetes mellitus type 2	225

Vilkår:

225 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon⁶

- Xultophy[®] er et kombinasjonspreparat og består av insulin degludec og liraglutid, som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll
- Kardiovaskulær sikkerhet** bekreftet for både insulin degludec (DEVOTE) og liraglutid (LEADER)
- Til subkutan injeksjon** (lår, overarm eller abdominalvegg) 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, til eller utenom måltid
- Glemt dose:** Ta dosen når man oppdager det, og gjenoppta deretter vanlig doseregime. Det skal alltid være minst 8 timer mellom hver injeksjon
- Gastrointestinale bivirkninger**, inkludert kvalme, oppkast og diare er vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$ brukere). Forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen og reduseres vanligvis i løpet av få dager eller uker med fortsatt behandling. Ta forhåndsregler for å unngå væskemangel
- Hypoglykemi** er en hyppig rapportert bivirkning ($\geq 1/10$ brukere). For høy dose i forhold til behovet, utelatelse av et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet kan gi hypoglykemi. Vurder dosereduksjon av sulfonylurea ved samtidig bruk
- Overføring** til Xultophy[®] fra doser av basalinsulin < 20 og > 50 enheter er ikke undersøkt
- Skal ikke brukes** hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose

	Xultophy [®] kan benyttes	Xultophy [®] anbefales ikke
Alder	Voksne, inkludert eldre (≥ 65 år) Hos eldre (≥ 65 år): Måling av glukose må intensiveres, og dosen justeres individuelt	Barn/ungdom under 18 år
Nyrefunksjon	Let, moderat eller alvorlig nedsatt. Ved nedsatt nyrefunksjon: Måling av glukose må intensiveres, og dosen justeres individuelt	Terminal nyresykdom (eGFR < 15 – og behov for dialyse/transplantasjon)
Hjertesviikt	NYHA klasse I-III	NYHA klasse IV
Leverfunksjon	Mild og moderat nedsatt Ved nedsatt leverfunksjon: Måling av glukose må intensiveres, og dosen justeres individuelt.	Alvorlig nedsatt

Unngå feilmedisinering.

Pasienter skal gis beskjed om alltid å kontrollere etiketten på pennen før hver injeksjon for å unngå utilsikket forveksling mellom Xultophy[®] og andre injiserbare diabetespreparater. Det er viktig at alle bivirkninger og uønskede medisinske hendelser rapporteres til Statens Legemiddelverk eller Novo Nordisk. Les preparatomtalen før forskrivning av Xultophy[®].

ARNE JOHAN NORHEIM

arne@avital.no
 Institutt for militær allmennhelse
 Forsvarets sanitet, Sessvollmoen

Nasjonalt forskningscenter innen komplementær
 og alternativ medisin
 UiT – Norges arktiske universitet

ANDREAS LIND

Avdeling for mikrobiologi
 Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

ARNE MICHAEL TAXT

Avdeling for mikrobiologi
 Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

ESPEN ROSTRUP NAKSTAD

Nasjonalt behandlingstjeneste for CBRNE-medisin
 (CBRNE-senteret)
 Akuttmedisinsk avdeling
 Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

EINAR KRISTIAN BORUD

Forsvarets helseregister
 Forsvarets sanitet, Sessvollmoen

THOMAS WALDOW

Saniteten i Sjøforsvaret, KNM Harald Haarfagre

Asymptomatisk covid-19 med usikre testresultater

Testing for SARS-CoV-2 ved bruk av PCR- og antistofftester gir et betydelig bidrag i bekjempelsen av covid-19-pandemien. Denne kasuistikken belyser en situasjon der PCR-testing for SARS-CoV-2 reiste flere spørsmål enn testen kunne besvare.

En tidligere frisk mann møtte utfordringene rundt covid-19 ved å skjerme seg fra kontakt med andre personer fra mars 2020 frem til han i april samme år skulle avtjene førstegangstjeneste ved rekruttskolen KNM Harald Haarfagre på Madla i Stavanger. Hjemme var han alene om å bruke det ene av husets to bad med toalett, men han spiste måltidene sammen med øvrige husstandsmedlemmer. Medio mars fikk husstanden besøk av den blivende rekruttens utflyttede søster, som var litt «snufsete», men ikke i en slik grad at det vekket mistanke om covid-19. Ingen andre i familien hadde hatt luftveis-

symptomer eller mistanke om smitte med koronavirus, men de hadde heller ikke vært til noen form for testing. Forsvaret hadde under innrykket på rekruttskolen iverksatt såkalt utvidet systematisk infeksjonsovervåking (USI) (1). Dette omfattet utvidet egenerklæring om helse og temperaturmåling ved oppmøte samt hurtigtest for påvisning av antistoffer mot SARS-CoV-2, venøs blodprøve til serologisk analyse av antistoffer, og dyp neseprøve og halsprøve til påvisning av SARS-CoV-2-RNA i øvre luftveier (ved polymerasekjedereaksjon, PCR). PCR og serologiske undersøkelser ble gjentatt rutinemessig hos alle rekruttene etter tre og seks uker i løpet av åtte ukers rekruttskole (figur 1).

Ved oppmøte var mannen afebril og uten luftveissymptomer. Han testet imidlertid positivt på IgG og negativt på IgM på hurtigtest for antistoffer mot SARS-CoV-2. Han ble satt i karantene, men denne ble opphevet dagen etter ettersom PCR-svaret var negativt. Deretter inngikk han i ordinær rekruttskole og fulgte videre rutinemessig prøvetaking. Også serologisk analyse av prøve tatt ved oppmøte var positiv (tabell 1).

Tre uker etter innrykk hadde rekrutten fortsatt ingen symptomer, og PCR-test ved rutinemessig oppfølging var negativ. Det ble påvist stigende antistoffnivå ved rutinemessig serologisk testing. Ved prøvetaking etter seks uker var han fortsatt uten symptomer, men den rutinemessige PCR-analysen av prøve fra nasofarynx var positiv. Prøven ble analysert med samme metodikk og ved samme laboratorium som de to foregående PCR-prøvene. Rekrutten hadde også hatt ytterligere antistoffstigning i de serologiske testene (tabell 1).

Positiv PCR-test ble meldt til kommuneoverlege og Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS), og rekrutten ble satt i isolasjon. Dagen etter ble det i samråd med helsemyndigheter tatt kontrollprøver som ble analysert ved to ulike laboratorier. Begge kontrollprøvene ga negativt testresultat (tabell 1). Etter rådføring med Folkehelseinstituttet og smittevernoverlege i Stavanger kommune ble rekrutten tatt ut av isolasjon. Han fullførte den resterende delen av rekruttskolen uten noen symptomer, og har ikke vært syk etter at han var ferdig på rekruttskolen i juni 2020.

Diskusjon

Soldaten hadde ikke hatt noen covid-19-assosierte symptomer verken før, under eller etter oppholdet på rekruttskolen. Likevel fikk han positiv hurtigtest ved innrykk, positive antistofftester med svakt stigende nivå av antistoffer mot SARS-CoV-2, og svakt positiv PCR-test for SARS-CoV-2-RNA ved siste prøvetaking i uke 6.

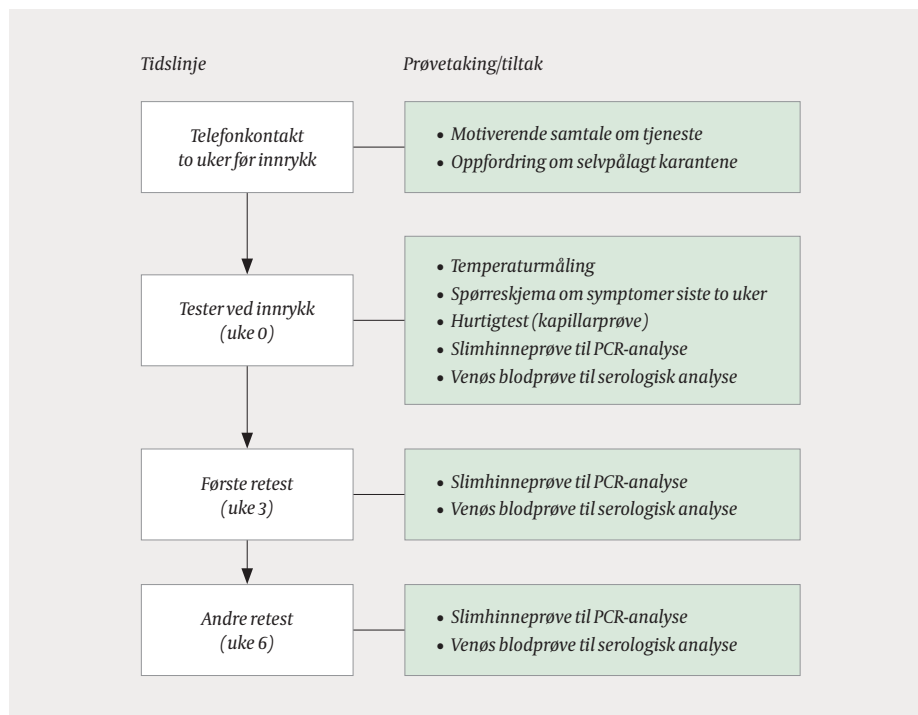
Stigende nivåer av antistoff mot SARS-CoV-2 hos vår pasient er utfordrende å tolke. IgG/IgM-antistoff ved covid-19 beskrives å opptre innen få dager, men også opptil en uke etter symptomdebut. Utviklingen beskrives noe ulikt for IgG og IgM, men konsentrasjonen når et maksimum flere uker etter at pasienten har hatt de første symptomene, blant annet pga. antistoffenes aviditet (2, 3). Foreløpig mangler gode beskrivelser av serodynamikk hos symptomfrie pasienter.

Positive serologiske tester for SARS-CoV-2 kan tyde på gjennomgått infeksjon allerede før innrykk, uten at dette kom frem anamnestisk eller ved de første PCR-testene. Testen som ble brukt (Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2), har en sensitivitet på over 95 % og en spesifisitet på over 99 % (4).

Uspesifikk reaktivitet eller kryssreaktivitet med antistoffer mot andre koronavirus vil kunne føre til falskt positive serologiske tester, men S/Co-verdien (*signal-to-cut-off ratio*) ville da høyst sannsynlig ha vært lavere og heller ikke ha steget suksessivt over den korte perioden antistoffmålingene ble gjort.

Det svakt positive resultatet av PCR-testen for SARS-CoV-2-RNA ved siste rutinemessige prøvetaking i uke 6 lot seg ikke reproducere. Dette kan enten forklares av meget lave mengder virus-RNA, ikke levedyktig virus (5) eller et falskt positivt resultat.

PCR-analysen av de to første prøvene og kontrollprøvene kan ha gitt falskt negativt resultat. Andre har også rapportert tilfeller av positiv PCR etter to forutgående negative tester tatt med 24 timers mellomrom, og angir at dette kan skyldes falskt negativ test, reinfeksjon eller reaktivering (6). Mulige forklaringer kan være virusets sterke binding til reseptorer i nedre luftveier og fravær av hoste som eksponerer agens. Videre kan tildekking (*coating*) av antistoff på virus vanskeliggjøre anti-genpåvisning, men ikke RNA-påvisning. Det er også mangelfullt kartlagt hvordan SARS-CoV-2-virus utskilles (*shedding*), særlig langt



Figur 1 Forsvarets testprogram for utvidet systematisk infeksjonsovervåking (USI). I forbindelse med innrykk av nye rekrutter til Forsvaret ble det iverksatt en rekke tiltak, deriblant symptomkartlegging, temperaturmåling og testing for SARS-CoV-2 med hurtigtest, PCR-test og serologisk test ved innrykk (uke 0) samt retesting med PCR-test og serologisk test etter tre og seks uker.

ut i sykdomsforløpet (7). Forbyttning av prøver er en teoretisk mulighet, men svært usannsynlig i lys av svært strenge prosedyrer.

Samlet vurdering av serologiske undersøkelser og PCR-analyser tyder etter vår mening på gjennomgått asymptomatisk infeksjon før innrykk.

Det at vår pasient ikke har smittet andre, kan

være uttrykk for lav grad av smitteoverføring. Det er imidlertid ikke gitt at pasienter med asymptomatisk infeksjon har lavere grad av smitteoverføring enn pasienter med symptomer. Den høye Ct-verdien (*cycle threshold*) på over 35 i den positive PCR-testen indikerer at det må ha vært lite virus-RNA til stede i prøven. Det har også blitt vist at SARS-CoV-2 isolert fra

Tabell 1 Resultater av pasientens tester for SARS-CoV-2.

Test	Uke 0	Uke 3	Uke 6	Uke 6 (kontroller)
Hurtigtest ¹	Positiv (IgG)	-	-	-
PCR-test ²	Negativ	Negativ	Positiv (Ct ³ = 35,48)	Negativ (× 2)
Serologisk test ⁴ (S/Co) ⁵	Positiv (18,7)	Positiv (20,3)	Positiv (23,2)	-

¹ Acro 2019-nCoV IgG/IgM rapid antibody test

² Cobas SARS-CoV-2

³ Ct = cycle threshold.

⁴ Elecsys IgM/IgG Anti-SARS-CoV-2 assay

⁵ Analysen gir en totalmåling av IgG og IgM, og uttrykker dette som en indeks som er et forholdstall mellom signalet målt i prøven (IgG og IgM) og signalet fra en intern kontroll i assayet. Produsenten kaller det *signal-to-cut-off ratio*, og forkorter dette til S/Co.

slimhinneprøver med høye PCR-Ct-verdier ikke har latt seg dyrke og dermed ikke lenger er viable (8). Fravær av smittespredning kan også være uttrykk for effekt av gode smitteverntiltak eller at pasienten ikke var smitteførende.

Kasuistikken illustrerer at gjentatt PCR-test kan fange opp virus-RNA selv om forutgående tester har vært negative, og det ikke har vært

interkurrent sykdom. Den viser også samsvar mellom positivt resultat ved antistoffbasert hurtigtest og venøs blodprøve, og at serologiske analyser kan være et verdifullt supplement ved tolkning av PCR-resultater. Historien belyser også utfordringene man kan få ved screening av asymptomatiske personer i stor skala.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 17.8.2020, første revisjon innsendt 21.9.2020, godkjent 2.11.2020.

ARNE JOHAN NORHEIM

er spesialist i allmenntilleggsmedisin, instituttleder og professor i helsetjenesteforskning. Han er prosjektleder for utvidet systematisk infeksjonsovervåking mot covid-19 i Forsvaret.

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

ANDREAS LIND

er spesialist i medisinsk mikrobiologi, i indremedisin og i infeksjonssykdommer, og har det medisinske ansvaret for SARS-CoV-2-diagnostikken ved Oslo universitetssykehus.

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

ARNE MICHAEL TAXT

er spesialist i barnesykdommer og lege i spesialisering i medisinsk mikrobiologi.

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

ESPEN ROSTRUP NAKSTAD

er ph.d., spesialist i indremedisin og i lungesykdommer, overlege og senterleder.

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

EINAR KRISTIAN BORUD

er spesialist i allmenntilleggsmedisin og i samfunnsmedisin. Han er registeransvarlig ved Forsvarets helseregister.

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

THOMAS WALDOW

er smittevernansvarlig lege ved Madla leir.

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

LITTERATUR

- Norheim AJ, Nakstad E, Berg AS et al. Testing for covid-19 ved innrykk til Forsvaret. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0384.
- Lijia S, Lihong S, Huabin W et al. Serological chemiluminescence immunoassay for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. J Clin Lab Anal 2020; 34: e23466.
- Xiang F, Wang X, He X et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with covid-19. 2020; c1aa461.
- Evaluation of sensitivity and specificity of four commercially available SARS-CoV-2 antibody immunoassays London: Public Health England, University of Oxford, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, 2020. Lest 2.11.2020.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020; 581: 465–9.
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. JAMA 2020; 323: 2249–51.
- Yan D, Liu XY, Zhu YN et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of lopinavir/ritonavir treatment in hospitalised non-critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. Eur Respir J 2020; 56: 2000799.
- La Scola B, Le Bideau M, Andreani J et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020; 39: 1059–61.

LARS TVEIT

latvei@ous-hf.no
Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus

BRIAN ENRIQUEZ

Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus

BJØRN TENNØE

Avdeling for radiologi og nukleærmedisin
Oslo universitetssykehus

BOGNA WARSZA

Avdeling for radiologi og nukleærmedisin
Oslo universitetssykehus

LARS JØRGEN GARSTAD

Nevrologisk avdeling
Sørlandet sykehus

MARTIN WEISSHAAR

Nevrologisk avdeling
Sørlandet sykehus

ANNE HEGE AAMODT

Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus

Cerebral venetrombose etter covid-19

Under covid-19-pandemien kommer det stadig flere rapporter om hjerne­slag hos smittede. Vi presenterer her en pasient med cerebral venetrombose i etterkant av covid-19. Cerebral venetrombose er en sjelden årsak til hjerneslag og kan gi svært ulike symptomer.

En tidligere frisk mann i 50-årene ble innlagt i nevrologisk avdeling ved sitt lokalsykehus grunnet forvirring og redusert bevissthet.

En måned tidligere hadde pasien­ten fått hodepine, etterfulgt av feber fire dager senere. Han utviklet samtidig lett tørrhoste, diaré og oppkast samt svekket smak- og luktesans. Det ble påvist SARS-CoV-2 i øvre luftveier, og pasienten ble diagnostisert med covid-19. Han var sengeliggende med sterk hodepine og hadde vanskeligheter med å ta til seg mat og drikke. Han benyttet anal­getika i form av paracetamol og ibuprofen. Han var først feberfri etter ti dager og retur­nerte til jobb tre uker etter sykdomsdebut.

Han hadde da ingen hodepine. En uke senere ble han innlagt med akutt forvirring etter at han noen timer tidligere hadde vært i sin habitualltilstand. Kvelden i forveien hadde han hatt lett hodepine.

Ved innkomst fremsto han forvirret, søvnig og med afasi. CT caput avdekket intracerebral blødning i venstre temporallapp, og pasien­ten ble overflyttet til universitetssykehus for observasjon. Ved ankomst der var pasienten våken, men desorientert og hadde afasi uten andre fokalnevrologiske utfall. Han skåret 4 poeng på National Institutes of Health Stroke Scale, forenlig med et mindre hjerne­slag. Kontroll-CT caput uten kontrast viste uendret størrelse av hjerneblødningen, og det ble reist mistanke om hemoragisk venøst infarkt grunnet tegn til cerebral venetrombose (figur 1). Supplerende CT-venografi viste manglende kontrastfylning av sinus transversus og sinus sigmoideus på venstre side, som bekreftet diagnosen (figur 2). Det ble samme dag startet behandling med lavmolekylært heparin i form av dalteparin 100 IE/kg to ganger daglig.

Pasienten ble senere overflyttet til lokal­sykehus. Ved utskrivning til rehabiliterings­opphold hadde han lettere afasi med benev-

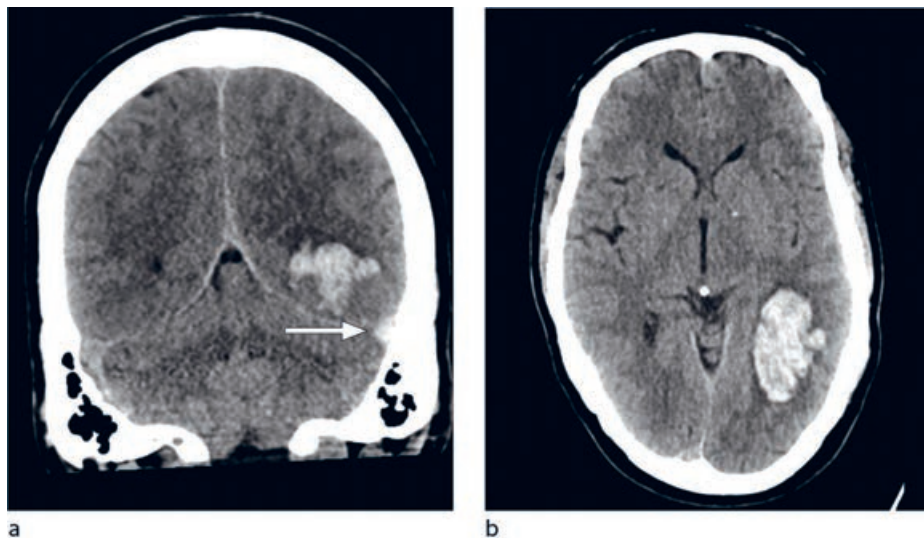
ningsvansker, en homonym høyresidig øvre kvadrantanopsi og hukommelsvansker.

Pasienten hadde ikke tidligere hatt arte­rielle eller venøse tromboser, benyttet ingen faste medisiner, hadde aldri røkt og det var ingen kjente tilfeller av venetrombose hos førstegradsslektninger. Han var overvektig, med BMI > 30. Utredning med CT thorax/abdomen/bekken gav ikke holdepunkter for ma­lign sykdom. Undersøkelser med tanke på arvelig og ervervet trombosetendens (faktor V-Leiden-mutasjon, protrombinmutasjon, protein S-antigen, protein C-aktivitet, fosfoli­pidantistoffer) viste normale funn.

Ved siste kontakt fire måneder etter innleg­gelse hadde pasienten hatt stor fremgang. Han hadde ingen språkvansker, ingen moto­riske sekveler og var selvhjulpen i det daglige. Pasient og pårørende beskrev lettere svekket korttidshukommelse samt konsentrasjons­vansker.

Diskusjon

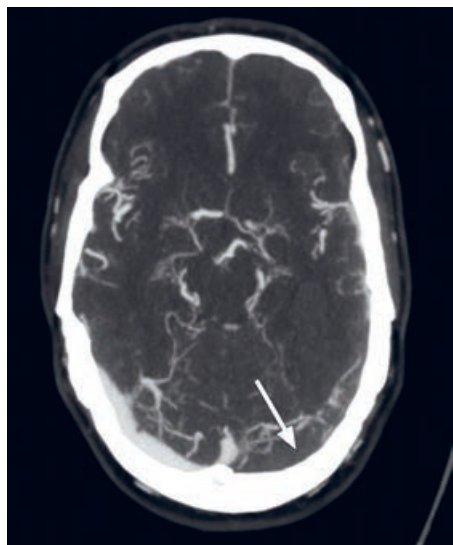
Cerebral venetrombose er en sjelden form for venøs tromboembolisme og rammer hjernens vener og venosinus. Insidensen er i senere stu-



Figur 1 Aksial (a) og coronal (b) CT caput uten intravenøs kontrast viser intracerebralt hematom i venstre temporallapp med moderat omkringliggende ødem. Sinus transversus på venstre side er hyperdens (pil), et tegn som gir mistanke om sinusvenetrombose. Hematom i denne lokalisasjonen kan tyde på hemoragisk venøst infarkt, sekundært til trombose i sinus transversus.

dier beregnet til 1,3–1,6/100 000/år (1, 2). Cerebral venetrombose kan gi økt intrakranielt trykk grunnet trombose i større venesinus og påfølgende svekket drenering av cerebrospinalvæske samt venøs stase med ødemutvikling og venøse infarkter (3). Man anslår at cerebral venetrombose er årsaken til om lag 0,5 % av alle hjerneslag (4).

Sykdommen forekommer i alle aldre, men er vanligst blant yngre pasienter og hos kvin-



Figur 2 Aksial kontrastforsterket CT-venografi viser manglende kontrastfylning i venstre sinus transversus (pil), forenlig med sinusvenetrombose.

ner (5). Ulike risikofaktorer er assosiert med tilstanden, blant annet infeksjon, kreftsykdom, trombofili, inflammatoriske sykdommer, svangerskap og en rekke medikamenter (3, 5, 6). Intracerebral blødning forekommer ved diagnosetidspunkt hos 30–40 % av pasientene (6). Cerebral venetrombose kan gi svært ulike symptomer og avhenger blant annet av trombelokalisasjon (3, 6). Hodepine er et hyppig symptom og ses hos nær 90 % (5). Epileptiske anfall forekommer hos rundt 40 % (6). Ved venøse infarkter er afasi og hemiparese vanlige symptomer (6). Trombose i det dypere vensesystemet kan gi bilaterale thalamusinfarkter, med påfølgende bevissthetssvekkelse (3).

Cerebral venetrombose diagnostiseres med CT- eller MR-angiografi med venefase (6). Korrekt diagnose er vesentlig, da antikoagulasjonsbehandling er indisert i akuttfasen, også ved tilstedeværelse av intracerebral blødning (6, 7). Antikoagulasjonsbehandling kan hindre ytterligere trombosering som ligger til grunn for blødning i det venøse infarkt. I europeiske retningslinjer anbefales initial behandling med lavmolekylært heparin fremfor ufraksjonert heparin (7). Hos pasienter med nyresvikt eller ved ønske om mulighet for rask reversering av antikoagulasjonseffekt foretrekkes ufraksjonert heparin (7). Man anbefaler 3–12 måneders antikoagulasjonsbehandling med vitamin K-antagonist i etterkant av en cerebral venetrombose (6, 7). Ved erkjent forbigående utløsende årsak foreslås

3–6 måneders behandling. Ved residiverende venøs tromboembolisk sykdom eller alvorlig trombofili kan man vurdere antikoagulasjonsbehandling på ubestemt tid.

Coronavirus disease 2019 (covid-19) ble av Verdens helseorganisasjon 11. mars 2020 erklært en verdensomspennende pandemi (8). I etterkant har det vært stadige rapporter om tilfeller med affeksjon av nervesystemet ved covid-19. I en studie av hospitaliserte pasienter med covid-19 fant man neurologiske manifestasjoner hos en av tre pasienter (9). Av pasienter med alvorlig infeksjon (etter et kriteriebaser system) fikk 5,7 % hjerneslag (9). I mindre pasientserier er det beskrevet hjerneslag som et tidlig symptom ved covid-19 (10) samt hjerneinfarkt grunnet storkarokklusjon hos pasienter både over og under 50 år (11, 12).

Et fremtredende trekk ved alvorlig covid-19 er aktivering av koagulasjonssystemet (13, 14), som kan føre til arteriell og venøs tromboembolisk sykdom (15, 16). Det er ikke endelig avklart i hvilken grad venøs trombose skyldes spesifikke sykdomsmekanismer ved covid-19 eller faktorer som også sees ved annen infeksjonssykdom. Men det er økende holdepunkter for at pasienter med covid-19 er spesielt utsatt, særlig de med alvorlig sykdom (16–19). I flere kaserapporter er det meldt om cerebral venetrombose hos pasienter med covid-19 (20–24). Det er publisert internasjonale retningslinjer som omhandler tromboseprofylakse ved covid-19 (18), og en norsk gruppe har også nylig kommet med anbefalinger om profylakse og behandling (17). Begge anbefaler liberal bruk av tromboseprofylakse til inneliggende pasienter.

Vår pasient hadde i utgangspunktet lav risiko for venøs tromboembolisk sykdom. Foruten overvekt hadde han ingen kjente risikofaktorer, og underliggende trombotendens ble heller ikke avdekket. Ettersom det er sannsynlig at pasienter med covid-19 har økt risiko for venetrombose, mener vi det initiale sykdomsforløpet med covid-19 hos vår pasient var årsak til hans cerebrale venetrombose.

Kasuiistikken viser et tilfelle av alvorlig hjerneykdom hos en pasient med et initialt mildere forløp av covid-19. I tillegg illustreres viktigheten av differensialdiagnostikk ved hjerneblødning.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 29.1.2020, første revisjon innsendt 28.9.2020, godkjent 9.11.2020.

LARS TVEIT

er lege i spesialisering.

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

BRIAN ENRIQUEZ

er overlege.

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

BJØRN TENNØE

er overlege.

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

BOGNA WARSZA

er lege i spesialisering.

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

LARS JØRGEN GARSTAD

er lege i spesialisering.

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

MARTIN WEISSHAAR

er overlege.

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

ANNE HEGE AAMODT

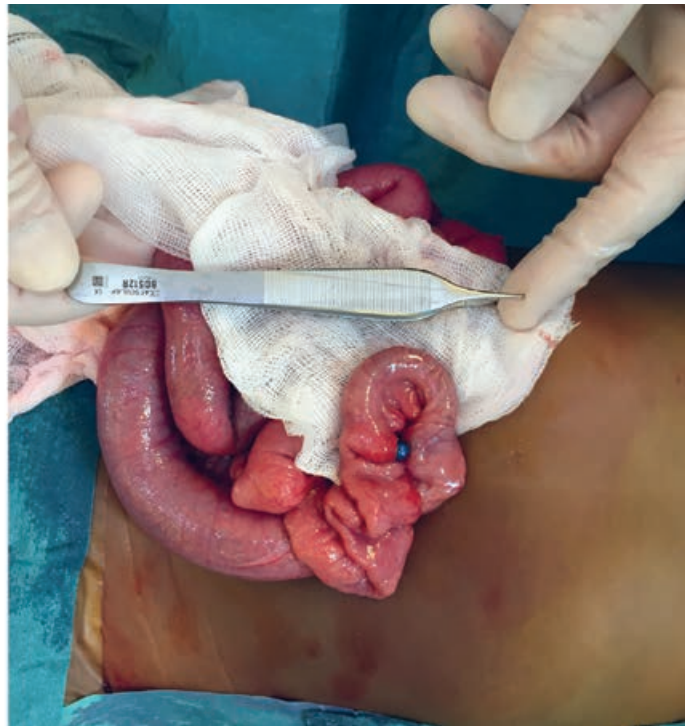
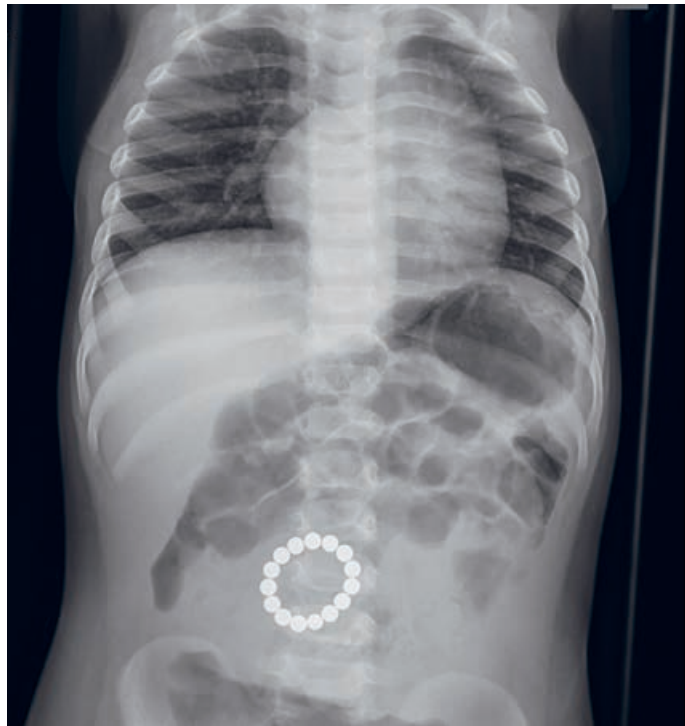
er overlege og leder i Norsk nevrologisk forening.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar fra Medtronic, BMS, Allergan, Bayer, Teva, Novartis, Boehringer, Ingelheim, Roche og Sanofi.

LITTERATUR

- Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M et al. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke* 2012; 43: 3375–7.
- Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J et al. Cerebral venous sinus thrombosis incidence is higher than previously thought: A retrospective population-based study. *Stroke* 2016; 47: 2180–2.
- Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005; 352: 1791–8.
- Boussier MG, Crassard I. Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives. *Thromb Res* 2012; 130 (suppl 1): S19–22.
- Ferro JM, Canhão P, Stam J et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664–70.
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 1158–92.
- Ferro JM, Boussier MG, Canhão P et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2017; 24: 1203–13.
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Lest 9.11.2020.
- Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683–90.
- Avula A, Nalleballe K, Narula N et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 115–9.
- Beyrouiti R, Adams ME, Benjamin L et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 889–91.
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020; 382: e60.
- Tang N, Li D, Wang X et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844–7.
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
- Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1018–27.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145–7.
- Kvåle R, Azraksh NA, Mohn KG et al. Covid-19 og venøs tromboembolisme - profylakse og behandling. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0440.
- Barnes GD, Burnett A, Allen A et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 72–81.
- Tveita A, Hestenes S, Sporstøyl ER et al. Lungeembolisme ved covid-19. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0366.
- Hughes C, Nichols T, Pike M et al. Cerebral venous sinus thrombosis as a presentation of COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020; 7: 001691.
- Garaci F, Di Giuliano F, Picchi E et al. Venous cerebral thrombosis in COVID-19 patient. *J Neurol Sci* 2020; 414: 116871.
- Hemasian H, Ansari B. First case of Covid-19 presented with cerebral venous thrombosis: A rare and dreaded case. *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176: 521–3.
- Klein DE, Libman R, Kirsch C et al. Cerebral venous thrombosis: A typical presentation of COVID-19 in the young. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29: 104989.
- Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41: 1370–6.

Magneter i tarmen



Røntgenbildet viser en krans av sirkulære fremmedlegemer intraabdominalt hos en ettåring. Pasienten ble innlagt med to dagers sykehistorie med oppkast.

Ved klinisk undersøkelse var barnet lett palpasjonsømt i buken, men ikke slippømt. Blodprøvesvar var upåfallende, med unntak av lett hypokloremisk alkalose og CRP på 25 mg/L (referanseområde 0–4 mg/L). Pasientens mor ble vist røntgenbildet og mente det dreide seg om magnetiske kuler som tilhørte et søsken.

Pasienten ble laparotomert. Man påviste en ring med magnetkuler i tynntarmen om lag 70 cm fra det treitzke ligament. En av kulene hadde erodert gjennom tarmveggen, som vist på bildet tatt peroperativt. Magnetkulene ble fjernet, og det var nødvendig med tarmreseksjon med primær anastomose. Pasienten ble utskrevet i god allmenntilstand femte postoperative dag, men ble innlagt på nytt to dager senere med sårruptur. Denne ble operativt korrigert, og barnet kunne utskrives tredje dag etter inngrepet.

Det er ikke uvanlig at små barn svelger fremmedlegemer. I mange tilfeller skjer dette uten at foresatte er klar over hendelsen, og storparten passerer komplikasjonsfritt gjennom gastrointestinalkanalen (1). Svelgede magneter kan forårsake livstruende skader med obstruksjon og perforasjon om tarmveg-

gen kommer i klem mellom magnetene, som i denne og en tidligere omtalt kasuistikk i Tidsskriftet (2). Mistanke om at et barn har svelget magneter er indikasjon for videre utredning med røntgen oversikt abdomen som første tiltak (3). Dersom fremmedlegemet kan være lokalisert i spiserøret, vil røntgen thorax også være indisert.

Pasientens pårørende har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Mottatt 19.5.2020, første revisjon innsendt 17.10.2020, godkjent 26.10.2020.

MAGNUS SCHISTAD

er LISI-lege.
Avdeling for gastro- og barnekirurgi
Oslo universitetssykehus
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HANS SKARI

er ph.d., spesialist i generell kirurgi og i barnekirurgi og overlege.
Avdeling for gastro- og barnekirurgi
Oslo universitetssykehus
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BEHZAD KHOSHNEWISZADEH

er spesialist i radiologi og overlege.
Avdeling for radiologi og nukleærmedisin
Oslo universitetssykehus
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLE SCHISTAD

er spesialist i generell kirurgi og i barnekirurgi og overlege.
Avdeling for gastro- og barnekirurgi
Oslo universitetssykehus
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PÅL AKSEL NÆSS

paanae@ous-hf.no
er spesialist i generell kirurgi og i barnekirurgi, overlege og professor.
Avdeling for traumatologi
Oslo universitetssykehus
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Wright CC, Closson FT. Updates in pediatric gastrointestinal foreign bodies. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 1221–39.
- 2 Fjeldsbø WM, Aukland SM, Tjøra E. Farlig tiltrekning. *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 1244.
- 3 Hussain SZ, Bousvaros A, Gilger M et al. Management of ingested magnets in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 239–42.

Hva er flokkimmunitet?

Hvor stor andel av befolkningen må være immun, gjennom vaksinasjon eller naturlig infeksjon, for å oppnå flokkimmunitet, slik at befolkningen er beskyttet mot spredning av en smittsom sykdom som covid-19? Denne andelen er avhengig av reproduksjonstallet.

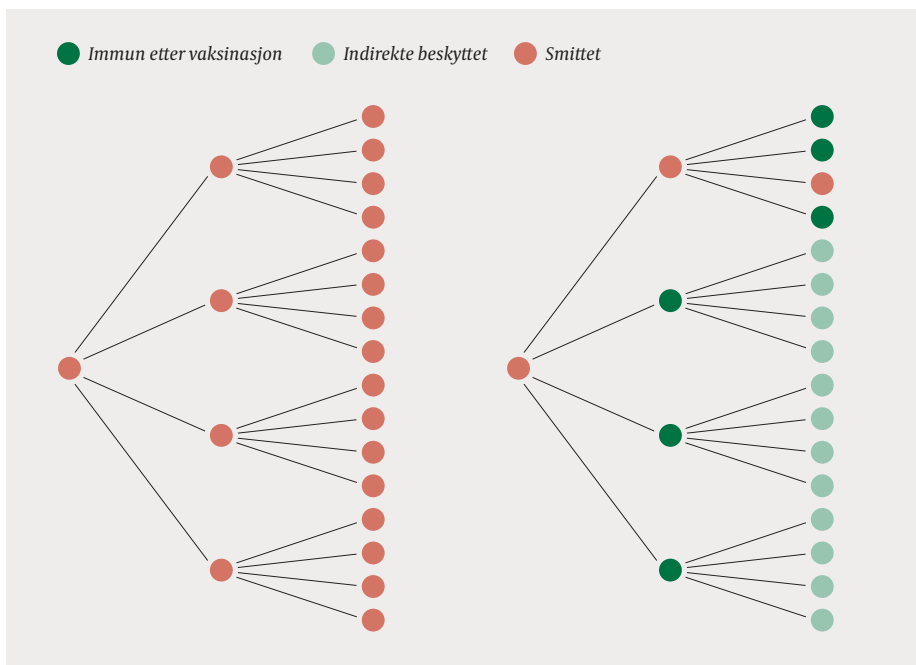
Reproduksjonstallet R er et mål på hvor mange nye personer en infisert person i gjennomsnitt vil smitte. Hvis $R = 4$, vil en infisert person smitte i gjennomsnitt fire nye. Smittede i neste «generasjon» av smittede, altså sekundært smittede, regnes ikke med i reproduksjonstallet. Hvis $R > 1$, vil antall smittede øke, som ved starten av en epidemi, og hvis $R < 1$, vil antall smittede avta.

Det basale reproduksjonstallet R_0 er definert som gjennomsnittlig antall nye smittetilfeller generert av ett infisert individ i en fullstendig mottakelig befolkning, altså en befolkning der ingen er immune. Det vil si at alle som vedkommende kommer i kontakt med, er mottakelige for smitte.

Reproduksjonstallet og flokkimmunitet

Dersom en andel v av befolkningen er immun, etter vaksine eller naturlig infeksjon, vil det effektive reproduksjonstallet R_{eff} være lavere enn R_0 . Da vil bare en andel $(1 - v)$ av befolkningen være mottakelig for smitte, og det effektive reproduksjonstallet blir $R_{\text{eff}} = R_0 \cdot (1 - v)$ (1, s. 293). Et smitteutbrudd vil avta og dø ut hvis $R_{\text{eff}} < 1$, altså hvis $v > (1 - 1/R_0)$. Da har man oppnådd flokkimmunitet. Flokkimmunitet er ikke det samme som sykdommen er utryddet. Det kan fremdeles oppstå smitte i befolkningen, og noen kan bli infisert av en smittet person ved flokkimmunitet, men i gjennomsnitt vil smittekjedene bli brutt. For eksempel hvis $R_0 = 4$, som er estimert for covid-19 i Norge i mars 2020 (2), så oppnås flokkimmunitet hvis andelen immune er over $(1 - 1/4) = 75\%$. Dette er illustrert i figur 1.

Det er altså to viktige størrelser som påvirker flokkimmuniteten, nemlig den basale reproduksjonsraten og andelen immune. Andelen immune er ikke bare avhengig av andelen som er vaksinert, men også av hvor effektiv vaksinen er, og av hvor mange som er immune av andre grunner. I alle tilfeller er det



Figur 1 Smittespredning ved basalt reproduksjonstall 4 når ingen er immune (til venstre), og når andelen immune er 75% (til høyre). Flokkimmunitet oppstår på grunn av indirekte beskyttelse av mottakelige, ikke-vaksinerte individer, fordi deres immune kontakter skjermer mot smitte fra smittede individer.

et godt holdepunkt at andelen vaksinerte må være over $(1 - 1/R_0)$.

Andelen som må være vaksinert for å oppnå flokkimmunitet, er altså avhengig av det basale reproduksjonstallet. Det basale reproduksjonstallet kan uttrykkes som $R_0 = c \cdot p \cdot d$, hvor c er gjennomsnittlig kontaktrate, p er sannsynlighet for smitte gitt kontakt, og d er varighet av den smittsomme perioden. Reproduksjonstallet påvirkes altså sterkt av sosial atferd og smitteverntiltak. Vi påpeker for ordens skyld at beregningene her er en grov tilnærming som bygger på en antakelse om homogen kontakt i befolkningen.

Hvordan estimeres reproduksjonstallet?

Med mindre man konstant tester hele befolkningen, er det ingen måte vi kan måle R direkte. I stedet estimeres R ved bruk av data for hvor mange som har testet positivt, og antall sykehusinnleggelses eller dødsfall. Tallene inngår i matematiske modeller som forklarer trenden, og deretter estimeres R fra disse. Det er usikkerhet knyttet til estimering av R , og ulike modeller vil gi ulike estimater. I Norge i 2020 har reproduksjonstallet for covid-19 variert kraftig i takt med innføring og oppheving av tiltak. Folkehelseinstituttets modeller estimerer at reproduksjonstallet i landet har variert mellom 4 i den tidlige fasen og 0,5 i perioden etter nedstengningen i mars 2020 (2). Gjennom sommeren og frem til septem-

ber holdt reproduksjonstallet seg relativt stabilt omkring 1. I september-oktober har det vært en økende tendens (2). Når en effektiv vaksine mot covid-19 måtte foreligge, vil det være nødvendig å fortsette med utstrakt testing, isolering, kontaktsporing og andre smitteverntiltak inntil en stor del av befolkningen er vaksinert.

STIAN LYDERSEN

stian.lydersen@ntnu.no

er dr.ing. og professor i medisinsk statistikk ved Regionalt kunnskapssenter for barn og unge - psykisk helse og barnevern (RKBU Midt-Norge) ved Institutt for psykisk helse, NTNU.

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

BIRGITTE FREIESLEBEN DE BLASIO

er avdelingsdirektør ved Avdeling for metodeutvikling og analyse ved Folkehelseinstituttet og professor II ved Avdeling for biostatistikk ved Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo. Hun leder Folkehelseinstituttets covid-19-modelleringsgruppe.

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

LITTERATUR

- Keeling MJ, Rohani P. Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals. Princeton, NJ: Princeton University Press, 2008.
- Folkehelseinstituttet. FHI modellering team. Situational awareness and forecasting for Norway-Week 45; 3 November 2020. Lest 6.11.2020.



Fagfelleverdere 2020

Den faglige kvalitetssikringen er avgjørende for Tidsskriftet.
En stor takk til dere som har gjennomgått og vurdert innholdet grundig
og uavhengig i året som er gått.

Alfsen, G. Cecilie	Bratlid, Dag	Engstrøm, Monica	Hansen, John-Bjarne
Arnulf, Jan Ketil	Brattebø, Guttorm	Eri, Lars	Harg, Pernille
Ask, Helga	Brekke, Mette	Eskild, Anne	Hasle, Gunnar
Astor, Marianne	Brenne, Anne-Tove	Fagerli, Unn	Haug, Jon
Augestad, Linnea Bettina	Bretthauer, Michael	Faiz, Kashif	Haugstvedt, Åse
Austad, Joar	Brommeland, Tor	Fenstad, Mona Høysæter	Heen, Anja
Bachmann, Ingeborg	Brun, Vegard	Fevang, Børre	Heier, Hans Erik
Backe, Bjørn	Brustugun, Odd Terje	Finsen, Vilhjalmur	Heldal, Anne
Bakken, Anders	Bruun, Johan	Fjøsne, Hans	Heldal, Kristian
Barra, Mathias	Bøhmer, Ellen	Flaatten, Hans	Helgeland, Lars
Barstad, Anders	Christensen, Eidi	Fleiner, Hanne	Hem, Erlend
Bendiksen, Cecilie	Christiansen, Rolf	Flottorp, Signe	Hokland, Bjørn
Berentsen, Sigbjørn	Dahm, Anders	Fredheim, Olav	Holen, Øyunn
Berg, Siv Frøydis	Dale, Håvard	Fretheim, Atle	Holmen, Jostein
Berg, Tore Julsrud	Dale, Ola	Frich, Jan	Holmøy, Trygve
Bergan, Stein	Damås, Jan	Frid, Paula	Holte, Harald
Berild, Dag	Danielsen, Yngvild	Frihagen, Frede	Houge, Gunnar
Berntsen, Erik Magnus	Deilkås, Ellen	Frøen, Hege	Hrubos-Strøm, Harald
Berntsen, Gro	Dietrichs, Erik	Fure, Brynjar	Hugdahl, Signe Emilia
Beyer, Mona	Dissen, Erik	Gilbert, Mads	Hunskår, Steinar
Bindoff, Laurence	Dybedal, Ingunn	Gisvold, Sven Erik	Husby, Paul
Birkeland, Kåre	Dyrkorn, Roar	Grammeltvedt, Anne Thora	Husebye, Eystein
Bjark, Per	Dysthe, Bjørg	Greve, Gottfried	Hytten, Karsten
Bjertnæs, Øyvind	Døllner, Henrik	Grindheim, Sindre	Høieggen, Aud
Bjørnaas, Mari Asphjell	Eggen, Anne	Gulbrandsen, Pål	Høiseth, Gudrun
Blix, Hege	Eldholm, Rannveig	Guttormsen, Anne Berit	Høye, Anne
Blomberg, Bjørn	Ellingsen, Christian	Haga, Christian	Høye, Sigurd
Blomberg, Siri	Emberland, Knut Erik	Halkjelsvik, Torleif	Haaverstad, Rune
Bramness, Jørgen	Enerstvedt, Kristian	Halmøy, Anne	Ihle-Hansen, Hege
Brannsether, Bente	Engjom, Hilde	Hanevik, Kurt	Ihle-Hansen, Håkon
Brantsæter, Arne			
Bratland, Svein			

Jacobsen, Dag	Lønne, Greger	Ringstad, Geir	Thelle, Dag Steinar
Jansen, Kristian	Laake, Jon	Risstad, Hilde	Thommessen, Bente
Jensenius, Mogens		Risøe, Cecilie	Thoresen, Magne
Jenssen, Trond Geir	Maltau, Jan	Robertsen, Annette	Tjønnfjord, Geir Erland
Jenum, Synne	Markussen, Tom-Vegard	Rogde, Sidsel	Torkildsen, Øivind
Joakimsen, Ragnar	Mathiesen, Liv	Rogne, Tormod	Tveita, Anders
Johansen, Lars	Mehlum, Ingrid	Rognstad, Sture	Tveiten, Hallgeir
Johansen, Sirin	Meland, Eivind	Rossner, Stephan	
Johnsen, Roar	Melin, Erik	Rostoft, Siri	Ulvestad, Elling
Juel, Niels	Midelfart, Anna	Rygh, Ellen	
Jørgensen, Anders Palmstrøm	Moen, Kåre	Rygh, Lars-Jørgen	Vallersnes, Odd Martin
	Mouland, Gunnar	Ræder, Johan	Vatten, Lars
Kerty, Emilia	Munthe, Ludvig	Røise, Olav	Vedeler, Christian
Kiserud, Thorleif	Mygland, Åse	Rørtveit, Guri	Vestrheim, Didrik
Kjeken, Ingvild	Møen, Kathy Ainul Mashrooka		Vethe, Nils Tore
Kjølldal, Marte Karoline Råberg	Mørch, Kristine	Salvesen, Kjell	Vistad, Ingvild
Klepp, Knut Inge		Salvesen, Rolf	von Soest, Tilmann
Koldingsnes, Wenche	Negård, Anne	Sandvik, Hogne	
Kongerud, Johny	Nes, Ragnhild Bang	Sandvik, Jorunn	Weidle, Bernhard
Korvald, Christian	Nessa, John	Schiøtz, Aina	Wensaas, Knut-Arne
Kristiansen, Ivar Sønbo	Norby, Gudrun	Simonsen, Gunnar Skov	Wergeland, Ebba L.
Krohn, Jørgen	Nordbø, Arve	Skjeie, Holgeir	Wisborg, Torben
Krohn-Hansen, Dag	Nordbø, Svein	Skjeldestad, Finn Egil	Wiseth, Rune
Krokstad, Steinar	Nordrehaug, Jan Erik	Skogen, Vegard	Waage, Anders
Krukhaug, Yngvar	Nordseth, Trond	Skogstad, Marit	
Krøkje, Åse	Nordøy, Ingvild	Skrindo, Ingebjørg	Zahl, Per-Henrik
Kvakestad, Rune	Nylenna, Magne	Slagstad, Ketil	
Kvalvik, Sedina	Næss, Pål	Slinning, Kari	Øiesvold, Terje
Kvestad, Ellen	Nøkleby, Kjersti	Slørdahl, Tobias	Øksengård, Anne Rita
Kørner, Hartwig		Slørdal, Lars	Øymar, Knut
	Opdahl, Signe	Snekvik, Ingrid	
Labori, Knut Jørgen	Opsahl, Jan-Henrik	Solberg, Berge	Aaberge, Lars
Lang, Astri	Ormaasen, Vidar	Solbu, Marit	Aaløkken, Trond
Larsen, Alf Inge	Ovesen, Therese	Spigset, Olav	Aamodt, Anne Hege
Larun, Lillebeth		Staff, Annetine	Aamodt, Arild
Lassen, Kristoffer	Pape, Kristine	Steen, Tore	Aamodt, Geir
Lie, Anne Kveim	Paus, Benedicte	Steen, Torkel	Aarre, Trond F.
Lindbæk, Morten	Pfeffer, Frank	Steinbakk, Martin	Aavitsland, Preben
Lindeman, Birgitte	Pripp, Are	Steineger, Johan Edvard	
Line, Pål-Dag		Stensland, Per	
Litleskare, Sverre	Raknes, Guttorm	Strand, Roger	
Littmann, Jasper	Ramm, Jorun	Strømme, Petter	
Ljøstad, Unn	Randen, Ulla	Størdal, Ketil	
Lund, May Brit	Randsborg, Per-Henrik	Sund, Anders	
Lundin, Knut	Ranhoff, Anette	Surén, Pål	
Lutzow-Holm, Claus	Reed, Wenche	Sæter, Thorstein	
Lærum, Ole Didrik	Reigstad, Marte	Søreide, Jon Arne	
Løberg, Magnus	Reikvam, Dag Henrik	Søreide, Kjetil	
Løes, Sigbjørn	Reikvam, Håkon	Søvik, Torgeir	
Løkeland, Mette	Retterstøl, Kjetil		



Kaptein Norge

Som medisinstudent prøvde Espen Rostrup Nakstad å være minst mulig synlig. Så kom koronaviruset og gjorde ham til Helse-Norges mest synlige mann.

Da jeg så at de bygde to sykehus på ti dager i Wuhan i februar, gikk Alvoret opp for meg. 2020 kom til å bli koronaåret.

Snøen laver forsiktig ned i hovedstaden, og assisterende helsedirektør Espen Rostrup Nakstad er hjemme etter enda en lang dag. Før dagens siste videosamtale har det blitt seks møter, et foredrag og tre intervjuer.

– Eller var det fire?

Han husker ikke helt. Dobbeltsjekker en sammenkrøllet papirlapp.

– Jeg må lage en sånn timeplan hver dag, sier han, vifter med lappen og leverer det sedvanlige, litt skjeve smilet vi har blitt så vant til fra pressekonferanser og debatter om koronaviruset i år.

– Det har blitt en overlevelsestrategi.

Etter økende smittetall ut over høsten måtte han nok en gang stå sammen med statsministeren og tale til det norske folk.

Avstand, håndvask, redusering av kontakter. Instramminger må til.

Mens dette intervjuet gjennomføres, skyller koronapandemiens andre bølge for alvor inn over Europa. England og Frankrike innfører portforbud, og Belgia er Europas epistenter. Hva som skjer i neste uke, har blitt umulig å si.

– Det å stå fremover, hele tiden å være to hestehoder foran utviklingen, har nok vært det tyngste gjennom denne perioden, sier Nakstad, og utdyper:

– Og så er det jo så utrolig viktig å være det. Vi må skumme gjennom en stor mengde litteratur på kort tid og vurdere hva som er god forskning og hvor aktuelt det er for norske forhold.

Han gnir seg i de trøtte øynene. Ni måneder med 12-timersdager tar på.

– Hvordan skal folk klare å holde ut?

– Jeg vet at folk er slitne. Kanskje spesielt helsepersonell. Men dette har berørt alle.

Strategien har hele tiden vært at vi i ledelsen skal være synlige, appellere til dugnadsinnsats og oppmuntre folket når vi ser at det nytter. Knytte sammen tall og vise effekt, forklarer han.

– Og snakke så folk forstår oss, legger han til.

Hyllet for innsatsen

Nakstad har snakket klarest av dem alle, sa over 200 journalister da analyse- og rådgivningsfirmaet Aalund spurte norske journalister om hvilken enkeltperson de mente har vært best på mediehåndtering så langt i koronakrisen. Nakstad har ikke hatt en eneste time medietrening eller kommunikasjonsrådgiver i ryggen.

HR Norge ga ham Lederprisen 2020 og sa at han har blitt et nasjonalt symbol på kollektivt lederskap, og Dagens Medisin kalte ham den nye stjernen i Helsedirektoratet.



Foto: Birgit Solhaug

ESPEN ROSTRUP NAKSTAD

Født 1975 i Oslo

Cand.med., Universitetet i Oslo

Cand.jur., Universitetet i Oslo

Spesialist i indremedisin og i lunge-
sykdommer

Ph.d., Universitetet i Oslo 2018

Forfatter av *Beredskap, kriseledelse
og praktisk skadestedsarbeid*, 2018.

Leder, CBRNE-senteret 2013–20

Assisterende helsedirektør 2020–d.d.



Espen Rostrup Nakstad sier han er stolt over den norske befolkningens innsats under koronapandemien - og både tror og håper vi holder ut litt til før vaksinene er klare. Foto: Birgit Solhaug

Det stappfulle premieskapet fra tiden som langrennstalent må utvides.

– Joda ... Det er jo flott at dette settes pris på ...

Et forsiktig smil lyser gjennom skjermen. – Men jeg rekker ærlig talt ikke å tenke på de prisene, det har jeg faktisk ikke tid til.

Han pauser.

– Kanskje vil jeg ikke ta alt dette innover meg før pandemien er over.

Perfekt CV for jobben

Den 45-årige lungespesialisten, kriseledelsesforfatteren og beredskapssjefen skulle egentlig bare være vikar i 14 dager da ledelsen i Helsedirektoratet ble satt i viruskarantene i mars.

Men så ble krisen større, flere fikk alvorlig lungesykdom og behovet for beredskap vokste.

– En ganske passende CV for jobben?

– Joda, at jeg skulle bli trukket inn i dette, var nok ikke så overraskende egentlig, sier han, og tenker på stillingen han allerede hadde som leder for det nasjonale CBRNE-senteret ved Ullevål.

CBRNE-senteret har beredskap for behandling av skader fra farlige kjemiske stoffer, giftig røyk, radioaktiv stråling og biologiske smittestoffer.

Nakstad hadde «fulgt litt med på» koronaviruset sammen med kollegene allerede fra januar. Som dreven sykehuslege på både lunge- og intensivavdeling reagerte han på den høye ratioen mellom sykehusinnlagte og intensivpasienter med covid-19.

– Den var urovekkende høy. Den har holdt seg stabil på ca. 25 % hele veien. Altså at én av

fire innlagte med covid-19 må ha intensivbehandling, sier han og gestikulerer med fingrene.

– Jeg har jobbet mye med respiratorpasienter og vet jo at intensivkapasiteten i Norge er begrenset. Jeg tenkte at dette kommer ikke til å gå uten skikkelige tiltak. Og det ga jeg tydelig uttrykk for.

Nakstad forsvinner plutselig til siden. Spiser noe bak kameraet.

– Ringte du meg 21:36?

– Nei?

– OK, da må jeg sende en kjapp melding. Han forsvinner ut av bildet igjen.

– Sånn, hvor var vi?

«Jeg må lage en sånn timeplan hver dag, sier han, vifter med lappen og leverer det sedvanlige, litt skjeve smilet vi har blitt så vant til»

Mistet tvillingbror i helikopterulykke

Telefonen går varmt om dagen.

Ofte savner han å slå på tråden til tvillingbror Anders – for øvrig en svært anerkjent anestesilege – som gikk bort i den tragiske helikopterulykken på Sollihøgda i 2014 da ambulanshelikopteret traff en høyspentledning og krasjet. Hendelsen som kostet to mennesker livet, er grundig omtalt i de fleste riksmidier og Espen har selv fortalt om ulykken både hos Lindmo på NRK og i Dagbladet.

– Endret det deg?

Han venter litt. Retter på fleeejakka.

– Jeg tror ikke det endret meg. Men du får noen ... bekreftelser.

– Hvilke?

– At jobb ikke er det viktigste. Det har det aldri vært for meg, selv om noen kanskje tror det. Man gjør seg noen tanker om hva som er viktig i livet. Familien. Venner. Jeg fokuserer på det og prøver å ta fri hver helg. – Snakker du med ham på noe slags vis?

Han pauser igjen.

– Nei, ikke sånn. Men vi var så like at jeg vet hva han ville tenkt og gjort i alle tilfeller, og det gir meg en trygghet som jeg synes er god å ha, sier han, og fortsetter:

– Selv om jeg aldri vil få noen bekreftelse på det, vet jeg at han ville ha håndtert koronaviruspandemien på samme måte som jeg gjør. Det er fint å tenke på, nikker han.

– Og rent faglig kunne det like gjerne vært Anders som var *fung.ass.*, legger han til, og smiler varmt.

Duoen var svært synlig på fakultetet i studietida. Espen forteller at han prøvde å gjøre lite ut av seg for å ikke være irriterende.

– Jeg var litt redd for at folk skulle få overdose av Nakstad-gutta, humrer han.

Adrenalinjunkier var de begge to, ville stadig ut i friluft, opp på fjellet eller opp i lufta. Anders i seilfly, Espen i fallskjerm.

– Vi hadde en veldig aktiv og innholdsrik oppvekst. Det var flust av fritidstilbud rundt oss, og vi ble veldig allsidige, forklarer han.

Selv om skisatsingen ble lagt på hylla i Forsvaret, er han fortsatt stadig aktiv, nå som syklist.

– Det blir fort 5–6 mil i Nordmarka på sykkel når jeg har ledig tid for å luften hodet. Aller helst trener han uten lyd på øret, men



Tvillingbrødrene Anders og Espen Rostrup Nakstad var bestekamerater og en svært synlig duo under medisinstudiet der de gikk på samme kull. Anders mistet livet på jobb som anestesilege i en tragisk helikopterulykke på Sollihøgda i 2014. Foto: Privat



Den assisterende helsedirektøren har blitt en ettertraktet mann under koronapandemien, og fått flere utmerkelse for sin tydelige kommunikasjon til befolkningen. Foto: Birgit Solhaug

noen ganger hører han på Dagsnytt 18 – der han for øvrig selv er årets mest brukte gjest.

– Der, og andre plasser, blir du stadig spurt om den svenske håndteringen av koronapandemien. Men du ønsker ikke å kommentere akkurat *det*, hvorfor?

Han sukker litt.

– Det blir for mye styr uansett hva jeg sier.

Han retter seg opp, løfter haka ut av håndflaten.

– Jeg kan si noe om Norge, og jeg er ikke i tvil om at vår håndtering har spart tusenvis av liv her til lands, sier han, og peker på rapporten fra Imperial College London, som i mai anslo at man sannsynligvis har spart 12 000 liv på «den norske modellen».

– Men hvem har denne nedstengningen kostet mest for?

– Jeg tenker at det har kostet mye for mange. Men dersom vi ikke stengte ned, ville det ha kostet ekstremt mye mer. Det er helt åpenbart, sier han, engasjert nå.

– Mange er permitterte, mange har fått et mer ensomt liv og en mindre sosial hverdag, og det har vært et krevende år for alle i Norge. Men vi har tross alt kommet bedre ut enn de fleste land i Europa hittil, det skal vi ikke glemme.

– Du sier hittil?

– Ja. Vi vet ikke hvor lenge dette kommer til å vare, men vi må nok innse at det kommer til å prege oss lenger enn vi ønsket. Vi antar at det kommer til å bli tøft her i Norge også, men ikke like heftig som nedover i Europa.

– Hvorfor?

– Fordi vi evner å ha kontroll og har en

sterkere vilje til å holde smitten nede. Men det blir ingen dans på roser, sier han basant, og minnes massehamstringsdagen i mars da Norges innbyggere nærmest tømte butikkyllene for matvarer.

– Det var på én måte godt å se, for da skjønte jeg at folk innså alvorret, sier han, og legger diplomatisk til at han selv *ikke* hamstret fordi han stolte på rådene fra matprodusentene om at lagrene var fulle.

– Men har du selv vært nervøs for at du eller dine nærmeste skulle bli rammet?

– Jeg har jo tenkt som alle andre at med eldre foreldre er det en risiko der. Men jeg har fokusert mer på risikoen for at hele helsetjenesten skulle bryte sammen. Det har vært mitt perspektiv, jeg har lagt det private litt til siden.

– Har du på noe tidspunkt vært nervøs for Norges del?

– Før den store nedstengningen 12. mars var jeg litt nervøs for om myndighetene ville tørre å iverksette de nødvendige tiltakene for å slå ned viruset. Det var en kjempebeslutning å ta. Jeg er veldig glad for at det ble gjort akkurat da, og jeg tror det ble avgjørende for at vi foreløpig har kommet godt ut av det.

Har lært to ting av pandemien

Nakstad, som selv er smått i gang med juleforberedelsene til en svorsk jul med sin svenske kone og to barn, sier at han allerede har gjort seg noen tanker om hva man har lært av pandemien.

Noen forbehold først, selvsagt:

– Nå skal jo dette evalueres av koronakom-

misjonen ... Men det er i hvert fall to ting jeg er rimelig sikker på: Det vil satses mer på selvforsyning av smittevernustyr og mer på selvforsyning av legemidler. Både hos oss og ute i Europa.

– Du har også tidligere nevnt at man må tenke pandemi når man bygger nye sykehus fremover?

– Ja, vi må ta inn over oss at pandemiene kommer oftere enn før. Dette stiller krav til hvordan vi bygger institusjonene våre. Egentlig er det utrolig hvor lite verden har lært fra store kriser gjennom historien, sier han, og skakker hodet litt.

– Dette med å skille smitteførende og ikke-smittede er krevende, og sykehusene våre er ikke bygd for det. Eksemplene ser du i hele Europa. Man må ha telt for testing og triagering *utenfor* sykehusene. Store idretts-haller blir brukt som sykehusavdelinger, sier han, og legger til:

– Egentlig er det en fallitterklæring for helsetjenesten.

– Hvor mye penger skal vi bruke på å forberede oss på eventualiteter?

– Det er selvfølgelig vanskelig. Det å bruke mye penger på beredskap går ut over den daglige driften. Jeg synes det er viktig at man tenker på synergieffektene når man først investerer i noe, sier han, og kikker fort på den store multisportklokka på håndledet. Det nærmer seg midnatt og en siste sjekk på smittetallene før leggetid.

– Hva har vært det mest spesielle for deg gjennom dette koronaåret?

Dette blyge smilet presser seg frem igjen.

– Det må være disse gruppene på Facebook.

Han tenker på gruppene med navn som «Vi som liker Espen Nakstad» og «Vi som heier på assisterende helsedirektør Espen Rostrup Nakstad». De har over 34 000 medlemmer.

– Det så jeg virkelig ikke komme!

– Hva med gruppen «Vi som ønsker Espen Rostrup Nakstad som ny helseminister»?

– Hehe! Heldigvis har vi en meget dyktig helseminister som håndterer dette bra. Og det er jo ikke en jobb man søker på.

– Har du fått noen videre yrkesambisjoner etter dette?

– Som jeg har sagt tidligere, blir jeg i denne jobben så lenge pandemien er et problem, sikkert et stykke ut i 2021. Så tror jeg at jeg er ferdig med korona. Jobbtildbud og fremtidsplaner tenker jeg ikke på nå.

En siste tenkepause.

– Nå er det resultatet som teller.

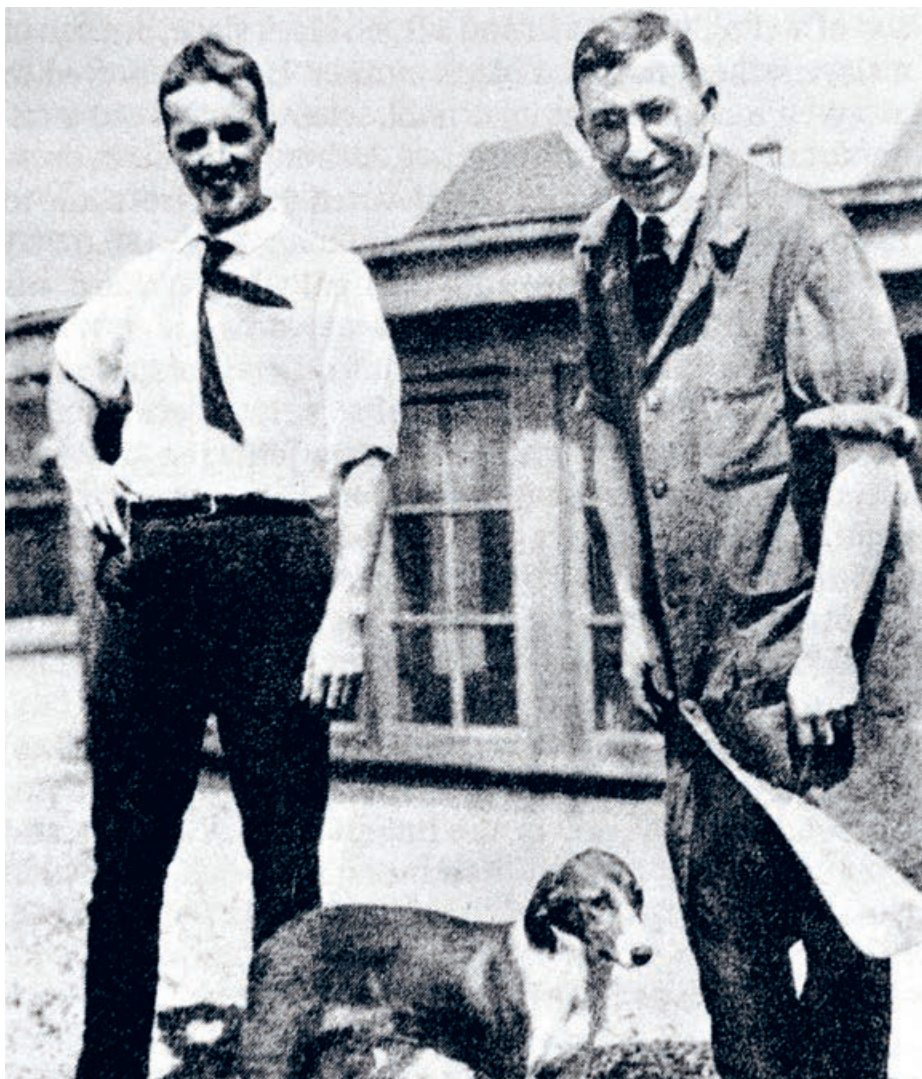
MARTIN HOTVEDT

martin_hotvedt@hotmail.com

Universitetssykehuset Nord-Norge

Hundre år med insulin

*Medicine's finest hour
is the dawn of
its dilemmas (1)*



Charles Best og Frederick Banting på taket til den medisinske bygningen ved University of Toronto med en av de første hundene som ble holdt i live ved insulininjeksjoner etter fjerning av bukspyttkjertelen. Foto: Science Photo Library/NTB

Oppdagelsen av insulinet i Toronto, Canada, for hundre år siden var en av de største begivenhetene i moderne medisinsk historie. Tidligere hadde diagno-

sen diabetes vært ensbetydende med en tidlig død. Nå fremsto insulin som en livreddende behandling for tusener av mennesker. Og oppdagelsen ble behørig belønnet med nobelprisen.

Oppdagelsen

The production of insulin originated in a wrongly conceived, wrongly conducted and wrongly interpreted series of experiments (2)

Medisinsk historie kan være like fascinerende som en detektivroman. En bok som finner en plass i denne sjangeren er *The Discovery of Insulin* av Michael Bliss (3). Skurken er her insulinkrevende diabetes, og denne blir nedkjempet av en gruppe leger

«Men hva har hundre år med insulin lært oss?»

og forskere. Innen gruppen oppstår det bitter strid om fordelingen av byttet, i dette tilfellet nobelprisen i fysiologi eller medisin. «There have been few more fitting awards than that of the 1923 Nobel Prize in medicine for the discovery of insulin», skriver Bliss (3). Men han skriver også videre: «Few awards have generated more controversy.»

Fire menn settes i forbindelse med oppdagelsen av insulinet. Frederick Banting (1891–1941) kom fra en stilling som militærlege. Han var helt uskolert som biokjemiker, men sterkt motivert for å finne årsaken til diabetes. Han tok kontakt med John Macleod (1876–1935), som var professor i fysiologi ved Toronto University. Macleod la til rette for laboratoriearbeidet, men ble aldri dypere engasjert i forsøkene. Han satte Banting i forbindelse med James Bertram

Collip (1892–1965), som var en dyktig biokjemiker. Charles Best (1899–1978), en medisinstudent, ble fjerde medlem av gruppen.

Det er nærmest ufattelig at en forskergruppe som dette skulle makte det som forskere i årene forut forgjeves hadde forsøkt: å løse diabetesgåten. Collip laget et pankreasekstrakt som ble utprøvd på 14-åringen Leonard Thompson. «His life was miraculously saved», heter det. Dette var 11. januar 1922, en merkedag i medisins historie.

Nobelprisen og fordeling av kreditt

Nobelprisen i fysiologi eller medisin for 1923 gikk til Banting, og noe uventet, Macleod. Macleod annonserte at han ville dele sin andel av pengebeløpet med Collip, hvoretter Banting delte med Best.

I konvensjonell medisinsk historie blir oppdagelsen av insulin tilskrevet kanadierne Banting og Best. Men den erfarne danske diabetologen Torsten Deckert er av en annen oppfatning (4):

Collip was without doubt the most original thinker in the group. Thanks to his creativity, perspicacity and industry, he was able to develop an insulin solution suitable for clinical use.

Er diabetesgåten løst?

Etter hundre år med insulin kan det synes upassende å stille spørsmål om diabetesgåten er løst. Men på verdensbasis er det ennå to forhold som gjør situasjonen innen diabetologien problematisk: For det første



Frederick Banting hadde to lidenskaper: medisinsk forskning og maling. I 1925 malte han «The lab» ved University of Toronto-anlegget, der han og Charles Best hadde oppdaget insulin bare noen få år tidligere. Foto: Heffel Fine Art Auction House

må vi, selv nå i år 2020, konstatere at langvarig diabetes, tilsynelatende velbehandlet, ofte medfører utvikling av senkomplikasjoner som rammer en rekke av kroppens organer. For det andre må vi også konstatere at store folkegrupper av praktiske og/eller økonomiske grunner ennå ikke har insulin tilgjengelig. Så diabetesgåten er kan hende likevel ikke helt løst.

Men hva har hundre år med insulin lært oss? Et noe pessimistisk, men realistisk syn tilsier at diabetes type 1 er en sykdom som menneskeheten må leve med. Men de alvorlige senkomplikasjonene kan forebygges ved egeninnsats og ved hjelp av et velfungerende helsevesen.

ODDMUND SØVIK

oddmund.sovik@uib.no

er professor emeritus ved Universitetet i Bergen.

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

LITTERATUR

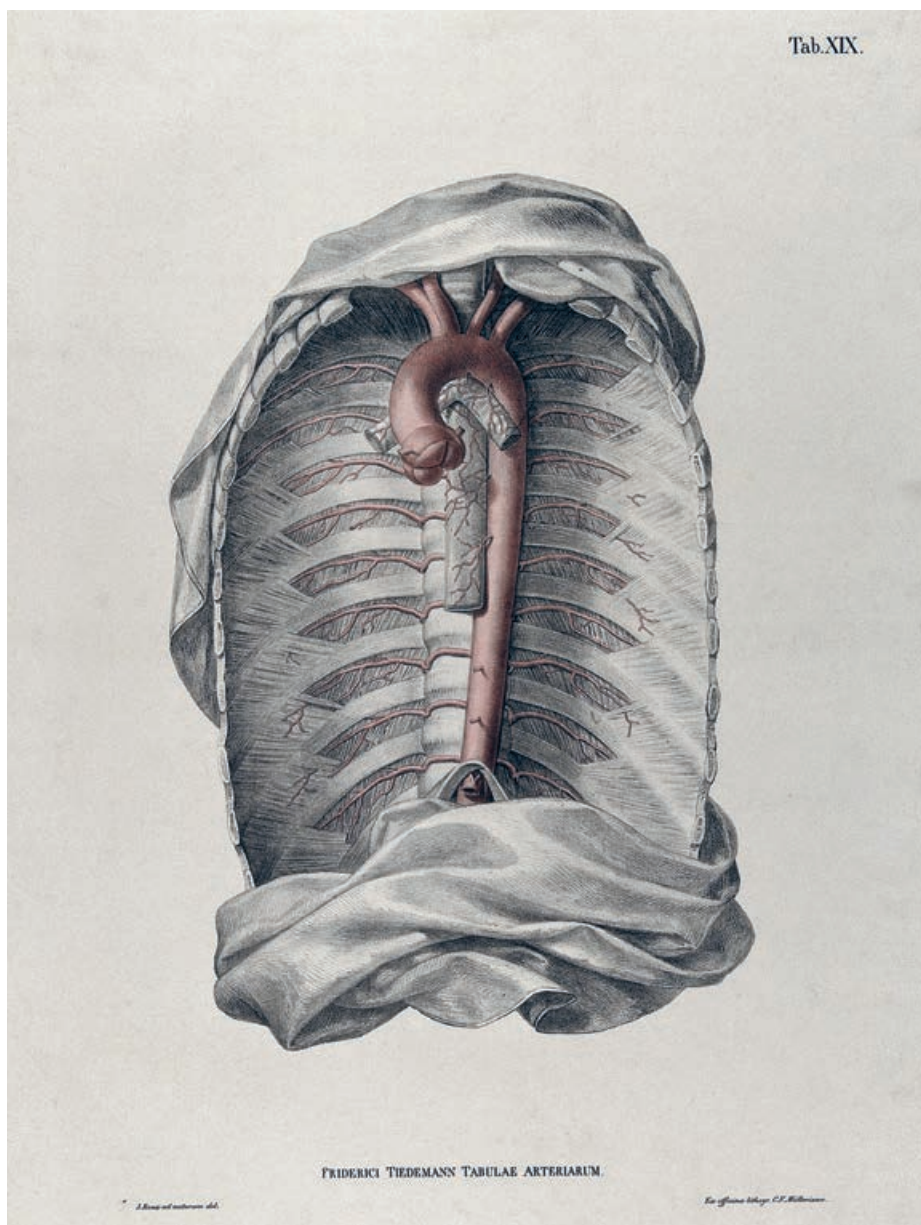
1 The Greatest Benefit to Mankind. A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present. London: Harper Collins, 1997.

2 Roberts F. Insulin. BMJ 1922; 2: 1193–4.

3 Bliss M. The Discovery of Insulin. Chicago, IL: The University of Chicago Press, 1982.

4 Deckert T. H.C. Hagedorn and Danish Insulin. Herning: The Poul Kristensen Publ Co, 2000.

Aorta?



Aortabuen gjør vendereis
Før stammen stuper ned
Gjennom mellomgulvet

På veien ut
Slukte du et rødt
Pulserende spørsmålstegn

Hektet fast i hjertet
Før alle delinger
Før alle fjerne gebet

Så det første blodet gjør
På vei ut i det store kretsløp
Er å forme tegnet for åpenhet

Leukocyttenes uskyld
Erytrocyttens begjær
Fanget i rytmen
Hvor-for, hvor-dan
Hvor-for, hvor-dan

Årene fingrer seg frem
Huden brenner et kapillærsvær
Som venene bringer hjem

Og i det lille kretsløp
Luftes svarene ut
Før en firkamret klokke
Tikker deg rastløst videre

Bare aorta står fast
Med dette ene:
Etter svale svar
Alltid et nytt kroppsvart
Hvor-for, hvor-dan
Hvor-for, hvor-dan

LARS BORGEN

Lars.Borgen@vestreviken.no
Intervensjonsseksjonen
Avdeling for bildediagnostikk
Drammen sykehus
Vestre Viken

Litografi av Jakob Wilhelm Christian Roux fra 1822. Illustrasjon: Wellcome Library

Å være lege og menneske i en pandemi

Vi hadde levd med koronaviruset hengende over oss i nesten syv måneder. Vi hadde ikke sett familie på lenge. Vi hadde vært i begravelse til besteforeldre over skype. Vi hadde i over et halvt år vært konstant redde for å bli smittet og overføre smitte til noen som ikke tålte det.

Lars Saabye Christensen skrev at krig er presens. At krig er nåtid. Pandemi, derimot, er fortid. Det er å huske hvordan ting var før. Et minne om alt det vanlige vi tok for gitt i hverdagen. Det er å grave en tunnel og

«Følelsen av å ha feilet, av å ha mislyktes i den nasjonale dugnaden, var overveldende»

raskt innse at fjell og stein er hardt. Hardere enn vi ante. Det er å innse at det ikke er noen som graver fra den andre siden. Vi merker nesten ikke fremgang fra dag til dag. Kommer vi egentlig noen vei?

Jeg logget inn på helsenorge.no og sjekket svaret. Hjertet sank i brystet og tok heisen

raskt og med tyngde ned i magen. Påvist, stod det. Jeg så bort på samboeren min. «Jeg må ringe jobben med én gang», sa jeg. Faen.

Jeg så for meg visittene de siste dagene. Jeg så meg selv stående over sengen til pasientene, smittebærende med noe de kunne dø av. En ufrivillig trojansk hest inne på sykehuset. Som Erlend Loes Rakel fikk jeg lyst til å gå ut i hagen, åpne luken og spasere rett ned i helvete. Hvor mange hadde jeg smittet? Flere av pasientene mine tålte jo ikke dette. Hvor mange kom til å dø på grunn av meg?

Følelsen av å ha feilet, av å ha mislyktes i den nasjonale dugnaden, var overveldende. «Men du har ikke gjort noe galt.» Jeg så på samboeren min. Ristet på hodet, tårene trillet. Nei, men hadde jeg gjort *alt* jeg kunne for ikke å bli smittet? Følelsen av å ikke ha gjort nok, var gjennomgripende.

Det nyttet ikke å argumentere eller rasjonalisere. Jeg satt jo her som et bevis på min egen utilstrekkelighet. Hver gang jeg forsøkte å følge en noenlunde rasjonell tanke- rekke, ble jeg avbrutt av min egen angst. Enten var jeg et dårlig menneske og hadde tatt smitte med meg utenfra. Eller så var jeg en dårlig lege og var blitt smittet på jobb. Alle tankerekker endte med død og elendig- het. Jeg klarte to oppegående tanker før det kortsluttet. *Alle kan bli smittet – du har vært uheldig.* Tenking utviklet seg til en ubarm- hjertig øvelse i tresteg. Men istedenfor å lande mykt i sanden, landet jeg i avgrun-

nen hver gang. *Alle kan bli smittet – du har vært uheldig ... men ingen andre har blitt smittet, så du må ha vært uforsiktig. Uansvar- lig. Uforsvarlig.* Kanskje covid hadde ødelagt viktige synapser i hjernen?

Jeg sov dårlig og drømte om overskrifter: *Pasient smittet av lege døde*, stod det i VG, eller *Pårørende er rystet: Vi forventet at far var trygg på sykehus.*

«Den børen er bare så mye tyngre å bære når det plutselig er deg selv det gjelder»

Etter noen dager følte jeg meg mer samlet. Meldinger fra kollegaer lyste opp på skjermen min som små lamper og viste vei tilbake til fornuft og rasjonelle tankerekker. Vi står fortsatt midt inne i pandemitunne- len, og noen må fortsette å grave. Noen må tenne lys her inne. Vi vet ikke hvor lenge vi må bli her.

«Denne risikoen, både for å bli smittet og for å smitte andre mens du er på jobb, er jo noe alle helsearbeidere bærer på», sa en kollega. Jeg var enig i det. Den børen er bare så mye tyngre å bære når det plutselig er deg selv det gjelder.

ANONYM

Forfatteren ønsker å være anonym, men vedkom- mendes identitet er kjent for redaksjonen.

Terapitimen

Det var en gang i 1990-årene at en medisinstudent skulle møte sin første virkelige pasient. Rett nok hadde han «tatt opp journal» flere ganger før, men dette var noe helt annet. Nå skulle han gå i dybden, og han skulle for første gang bruke selve samtalen som helbredende instrument.

Studenten, det var meg. Jeg var fylt av spent forventning. Veilederen lot meg lese henvisningen. Der sto det om en middelaldrende kvinne, uføretrygdet på grunn av fibromyalgi og slitenhet. Hun slet psykisk etter at mannen hennes ikke hadde danset med henne i et selskap.

Jeg var dypt skuffet. Hva var dette for noe? Fibromyalgi – en sykdom vi fnøs av? En pasient som «slet psykisk» på grunn av en dans hun ikke fikk? Det hørtes ut som rent tøv! Og så fikk jeg jo bare denne ene sjansen, dette var min eneste mulighet til å trene på terapi. Uflaks! Fordømt uflaks å få en slik pasient tildelt!

«Hvis jeg sier godnatt til mannen min, så svarer han godnatt, hvis jeg ikke sier godnatt, så sier han ingenting»

Hun kom til første time. Jeg ville i en journal ha vurdert å skrive: «Utseende betydelig over alder». Vi satte oss ned, og pasienten begynte å snakke. Hun la ut om livet sitt, nærmest som om jeg ikke var der. Ustoppeleg snakket hun, hele tiden med lukkede øyne. Jeg kunne ha laget grimaser uten at hun la merke til det, og jeg var fristet til å gjøre det. Hun fortalte om smerter overalt i kroppen, om dårlig søvn, om slitenhet, om tretthet. Om barna som nå var voksne, men som fortsatt brukte henne som «servicestasjon», om hvordan hun hadde ordnet og stelt for dem i alle år uten å få takk, om mannen som dro på jobb, kom hjem, spiste middag, satte seg i sofaen, så TV, la seg. Hun fortalte om hvordan ingen la merke til det

hun gjorde i huset, at hun en gang hadde forsøkt å la være å ta oppvasken, og at ingen la merke til det, som om det ikke spilte noen rolle.

Jeg gremmet meg. Så trivielt! Tankene mine begynte å gli bort fra det hun sa, det var vanskelig å følge med. Jeg tenkte på at jeg kunne ha fått en psykotisk, en deprimert eller en manisk pasient, en med noe eks-amensrelevant, men her satt jeg og hørte på tomt prat, til ingen nytte. Jeg syntes virkelig synd på meg selv. Jeg ble rørt av selvmedlidenhet. Tankene gled videre og havnet der de stort sett havnet i den tiden: i kjærlighets-sorg. Jeg hadde nettopp avsluttet et to år langt og turbulent forhold, med store opp- og nedture. Det var en slags lettelse, men mest var det sorg. Jeg følte meg ensom og tvilte på valget jeg hadde gjort. Friheten hadde vist seg å være en pine. I svarte øyeblikk kunne jeg lure på om livet noensinne ville bli bra igjen. Jeg visste at hun allerede hadde fått ny kjæreste – det var vanskelig å innrømme, men det smertet meg dypt. Alt dette holdt jeg helt for meg selv, jeg skammet meg, jeg var jo selv årsak til min egen ulykke.

Den første timen var nesten over. Det følte bortkastet. De andre studentene, hørte jeg, hadde fått skikkelig spennende kasus, tilstander det sto om i lærebøker. Stakkars meg! Jeg gruet meg allerede til neste møte. Pasienten hadde tatt en pause, men satt fortsatt med lukkede øyne. Så begynte hun igjen. Hun fortalte om selskapet. Mannen hennes hadde danset med mange hele kvelden, men han hadde ikke bydd opp henne til dans. Hun var tydelig berørt av dette. Jeg tenkte: Sikkert ikke så pent gjort av ham, men er det mulig å dvele ved en slik bagatell, endog gå i terapi for det?

Plutselig ble pasienten stille. Hun åpnet øynene. Hun så på meg, for første gang. Hun sa ingenting, bare så på meg. Jeg kjente en form for panikk: Skulle jeg si noe? Hva skulle jeg si? Hva hadde jeg å si til henne? Avstanden følte uoverstigelig. Det var tydelig at hun forventet at jeg skulle ta ordet. Hjertet mitt banket: Jeg ante ikke hva jeg skulle si. Hun sukket og sa stillferdig: «Hvis jeg sier godnatt til mannen min, så svarer han godnatt, hvis jeg ikke sier godnatt, så sier han ingenting.» Så ble hun stille igjen.

Så langt i terapien hadde nærmest ingenting skjedd. Nå skjedde alt plutselig veldig fort, på få sekunder. Og det skjedde inne i meg selv, inne i terapeuten. Det var jeg

uforberedt på, og det var kraftig, skremmende. Pasienten hadde jo prøvd å nå inn til meg i over en time. Med sterke og tydelige ord hadde hun fortalt om livet sitt, og jeg hadde ikke tatt til meg noe som helst, jeg hadde vært helt uberørt. Men setningen hun nettopp hadde kommet med, var som et dikt, som stillferdig poesi: «Hvis jeg sier godnatt, svarer han godnatt, hvis jeg ikke sier godnatt, så sier han ingenting.» Denne setningen forsto jeg. Den trengte inn i meg som en skarp pil og traff en indre nerve, som nå dirret. Plutselig kjente jeg at hun

«Slik ble jeg, terapeuten, sittende inntil henne, gråtende, avmektig, til jeg var utmattet og tom for tårer, fortsatt tom for ord»

og jeg var like, hun led under samme sorg og ensomhet som meg selv. Jeg forsto også at det var akkurat slik hele livet hennes var, at ingen så henne, at hun var usynlig. Følelsen av fellesskap forsterket mitt eget tap. Jeg måtte innse at jeg var lik denne personen som jeg hadde sett ned på som en ynkelig skapning. Jeg og en grå dame med fibromyalgi var i samme båt! Kunne jeg falle dypere!

Den neste følelsen som overvældet meg, var skyldfølelse. Dette mennesket hadde jeg foraktet, avskydd. Og så var hun som meg selv. Dårlig samvittighet bølget gjennom meg. Det var ikke til å holde ut. Jeg klarte ikke mer. Jeg var fortapt. Gråten bygde seg opp, og få sekunder etter at hun hadde deklamert setningen som åpnet alt for meg, eksploderte jeg i gråt, voldsomt og krampaktig.

For pasienten må det har vært ubegripeleg. Men hun var en erfaren mor. Hun flyttet stolen sin, satte seg ned ved siden av meg, la armen sin rundt meg og lente seg mot meg. Slik ble jeg, terapeuten, sittende inntil henne, gråtende, avmektig, til jeg var utmattet og tom for tårer, fortsatt tom for ord.

For en terapitime!

For en ynkelig terapeut!

Hvilken misere, hvilken katastrofe!

Når jeg nå, et kvart århundre senere, ser tilbake på denne opplevelsen, vet jeg at det ikke var noen katastrofe. Det var en skatt. Kvinnen ga meg en skatteboks. Som i eventyret er denne kisten uuttømmelig. Et helt liv

har jeg hentet perler fra den, skinnende perler av lærdom. Jeg lærte at pasienten må få fortelle sin historie – ferdig (1). Jeg forsto at å lytte er mer enn å høre ord, det er å delta, sanse, leve, forstå. Jeg så betydningen av blick i en samtale (2–4), at ord kan være mindre viktige enn kroppsspråk (5, 6). Jeg lærte at møtet mellom mennesker kan inneholde magiske øyeblikk. At små, forsiktede og vage ord i en samtale kan ha sprengkraft som åpner stengsler og gir helt nye perspektiv (7–11). Jeg lærte at jeg er et menneske også når jeg har på legefrakken, og at mitt indre er en del av terapien. Det som tilsynelatende handler om den andre, kan handle om en selv. Jeg innså at kilden til å forstå andre er å forstå seg selv (12). Jeg lærte at jeg har fordommer og kan gjøre

andre urett med min forakt. At jeg som lege må behandle pasienten som en som er som meg selv (13). Jeg lærte at kvinner har liv som er forskjellige fra menns. At livshistorier setter seg i kroppen, at lytting kan lindre smerte, at alle har sin historie og kjemper

«Jeg innså at kilden til å forstå andre er å forstå seg selv»

i sine liv. At smerter oppstår i en sammenheng, i et liv med alle dets fasetter. At sykdom er mer enn biologi. Jeg lærte at ord kan helbrede. At de små ting i hverdagen er det som er selve livet, og at ingen smerte er så sår som hverdagssmerten. At et «godnatt» ved sengekanten kan være forskjellen på

å bli sett eller ikke å bli sett, på et liv med eller uten smerter.

Jeg erfarte at de mørkeste nederlag kan bli til noe godt, uten at noe går i stykker. Jeg lærte at man uten å vite det kan ha en engel til gjest (14). Jeg lærte, som keiser Marcus Aurelius har sagt, at «allnaturen har skapt de tenkende vesener for hverandres skyld, for å virke til hverandres gagn» (15).

Så var dette altså virkelig en terapitime.

NJÅL FLEM MÆLAND

nflm@online.no

er lektor ved NTNU, rådgivende lege ved NAV Trøndelag og fastlege ved Hallset legesenter i Trondheim.

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

LITTERATUR

- Levinson W, Gorawara-Bhat R, Lamb J. A study of patient clues and physician responses in primary care and surgical settings. *JAMA* 2000; 284: 1021–7.
- Goodwin C. Conversation organisation: interaction between speakers and hearers. New York, NY: Academic Press, 1981.
- Ruusuvuori J. Looking means listening: coordinating displays of engagement in doctor-patient interaction. *Soc Sci Med* 2001; 52: 1093–108.
- Noordman J, Verhaak P, van Beljouw I et al. Consulting room computers and their effect on general practitioner-patient communication. *Fam Pract* 2010; 27: 644–51.
- Koch R. The teacher and nonverbal communication. *Theory Pract* 1971; 10: 231–42.
- McCroskey JC, Larson CE, Knapp ML. An introduction to interpersonal communication. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1971.
- Rogers MS, Todd CJ. The 'right kind' of pain: talking about symptoms in outpatient oncology consultations. *Palliat Med* 2000; 14: 299–307.
- Morse DS, Edwardsen EA, Gordon HS. Missed opportunities for interval empathy in lung cancer communication. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1853–8.
- Levinson W, Gorawara-Bhat R, Lamb J. A study of patient clues and physician responses in primary care and surgical settings. *JAMA* 2000; 284: 1021–7.
- Zimmermann C, Del Piccolo L, Finset A. Cues and concerns by patients in medical consultations: a literature review. *Psychol Bull* 2007; 133: 438–63.
- Tuckett D, Boulton M, Olson C et al. Meetings between Experts: an approach to sharing ideas in medical consultations. London: Tavistock, 1985.
- Jaspers K. General Psychopathology, Volume 2. Baltimore: The John Hopkins University Press, 1997.
- Casell EJ. The Nature of Healing. The Modern Practice of Medicine. Oxford: Oxford University Press, 2013.
- Bibelen. Hebrerne 13,2.
- Aurelius M. Til meg selv. Niende bok, første avsnitt.

Korona på 71 grader nord

Første beredskapsmøte med helse, politi, brann, utdanning og kommuneledelsen. LIS1 må delta. Det er kun ett punkt på agendaen: korona. Ingen i rommet har håndtert noe liknende tidligere. I hvert fall ikke den ferske turnuslegen.

26. februar

Vi sitter på et hotellrom i Trondheim og venter på hurtigruten. Den skal ta oss til Havøysund i Måsøy kommune i Finnmark. 71 grader nord. To timer unna all annen sivilisasjon. Seks måneder som LIS1 er i vente. På nyhetene kommer beskjeden om at det er påvist korona i Norge. Er vi forberedt?

2. mars

Første arbeidsdag noensinne på fastlegekontor. Nykonstituert kommuneoverlege i Måsøy tar oss godt imot. Omvisning i bygda. Korona preger lunsjpratene, med innslag av værvarsel om storm og stengte veier. Vi aner ikke hva vi har i vente.

9. mars

Koronaviruset brer seg raskt i kongeriket. Kommuneoverlegen tar oss med på rådslag om hvordan vi skal håndtere korona i lille Havøysund. Vi enes om å legge oss på en streng linje. Kommunen har ikke uendelig med vikarer. Vi er sårbare. Det vedtas at alle med luftveissymptomer, nærkontakter, utenlandsreisende og alle husstandsmedlemmer til disse skal i karantene i 14 dager. «Søringkarantene» for alle innreisende fra andre steder enn Finnmark.

12. mars

Norge stenges ned. Legekontoret blir koordinerende enhet for alt koronarelatert. I praksis turnuslegene. De med minst erfaring hva angår pandemihåndtering. Bare å brette opp ermene. Kommuneoverlegen er selvsagt bakvakt. Det blir opprettet kontrollpost ved innkjøringen til Havøysund. Ingen kommer inn til bygda uten god grunn.

13. mars

Det nærmer seg. Korona er påvist i Finnmark. 39 personer settes i hjemmekarantene i Havøysund. Dette er det høyeste tallet på ett døgn. Telefonen slutter aldri å ringe. Karantene, testing, hytteforbud, sårbare grupper. Kan man reise inn i kommunen for å se på reinsdyr? Vi sender hjemmesykepleien hjem til folk for testing.



Illustrasjon: Eva Bee / NTB

Hammerfest sykehus er bekymret for kapasiteten. Veien ut fra bygda er mer stengt enn åpen. Redningshelikopteret lander ikke i snøstorm, og er dessuten ikke klarert for å frakte smittepasienter. Vi står alene. Hotellet i Havøysund vedtas brukt for koronasmittede pasienter som trenger tilsyn. Én sykepleier er i beredskap. I tillegg til LIS1-legen på vakt, da.

18. mars

Det diskuteres stadig om kommunen skal lukkes fullstendig. Ingen reiser ut, ingen reiser inn, foruten de som må. Er dette i så fall lov? Det blir ikke vedtatt.

23. mars

118 personer sitter i karantene på slutten av dagen. 11,7% av kommunens innbyggere. Sykemeldingsstatistikken tør vi ikke tenke på.

2. april

Vi må øve! Vi er ikke klare! Den ene turnuslegen og kommuneoverlegen orkestrerer en simuleringsøvelse. Den andre turnuslegen er den uheldige på vakt. To pasienter med mistenkt korona. Samtidig. Vi har én ambulans. Mye kunne gått bedre. Ble vi bedre forberedt? Uvisst.

3. april

Så skjer det. Kommuneoverlegen ringer LIS1-legen, som selvsagt har vakt. Korona har kommet til Havøysund. Det grøsser nedover ryggen. Pasienten har reist til Havøysund fra Tromsø. Heldigvis har vi Norges strengeste søringkarantene. Pasienten sitter i karantene, men ikke alene. Pasienten går i isolasjon. Hele husstanden tester negativt. Heldigvis. Vi går nesten tom for testpinner. Hva gjør vi nå?

14. april

Andre positive prøvesvar i Havøysund. Grundig smitteoppsporing, men vi blir ikke klokere. Vi aner ikke hvor smitten kommer fra. Villsmitte i lille Havøysund?! Frykten brer seg. LIS1-legene skriver pressemelding.

6. mai

LIS1-legen sendes for å informere første- til fjerdeklasse om koronapandemien. Det kommer uendelig med spørsmål fra nysgjerrige og utålmodige barn. Det svares etter beste evne, men hvordan forklarer man egentlig en åtteåring at han ikke kan få sove over hos bestevennen sin? Kommer bestemor til å dø?

15. mai

Spørsmålene fra skolen slutter ikke å komme. LIS1-legene sendes på nytt for å informere. Denne gangen femte- til tiendeklasse og videregående skole. Énmetersregelen er den mest krevende å få ungdommen til å forstå.

«Vi må øve! Vi er ikke klare!»

18. mai

Koronapandemien er inne i en roligere fase. Norge åpnes litt opp. Kommuneoverlegen letter på karantene-reglene, og vi setter ikke lenger hele husstanden i karantene ved symptomer. Det føles godt å slippe å sykemelde en hel husstand.

15. juli

Telefonhenvendelsene begynner å ta seg opp igjen. Turister kommer fra hele Europa. Folk i bygda er bekymret. Vil vi få nye tilfeller av korona?

10. august

Flere og flere havner i karantene. Grunnet sommerferie og økende turisme befant stadig flere seg ute på nærliggende små øyer i kommunen. Hvordan organiserer man nå testing av personer i hjemmekarantene på steder utenfor Havøysund uten veiforbindelse?

20. august

Det er over for vår del. Seks måneder vi aldri vil glemme. Finnmark svinner bak oss idet MS «Richard With» seiler sørover. Beredskapsplaner, smitteoppsporing og karanteneopplagging overlates til to nye LIS1-leger.

Korona på 71 grader nord. En erfaring for livet.

PER CHRISTIAN WEISETH

pcweiseth@gmail.com

er LIS3-lege i anesthesiologi ved Sørlandet sykehus, Arendal. Han var LIS1-lege ved Akershus universitetssykehus og hadde distriktstjeneste i Måsøy kommune.

HANNE SETH LILLEBERG

er LIS2-lege i indremedisin ved Sykehuset i Vestfold, Tønsberg. Hun var LIS1-lege ved Akershus universitetssykehus og hadde distriktstjeneste i Måsøy kommune.

OLA VASSBØ

er kommuneoverlege i Måsøy kommune.

Økende arbeidsstress hos fastleger fra 2010 til 2019

Endringer i fastlegers arbeidssituasjon gjennom de siste årene kan ha betydning for deres opplevelse av økt arbeidsstress.

Legeforskningsinstituttet (LEFO) gjennomfører regelmessig spørreskjemaundersøkelser på et representativt utvalg yrkesaktive leger. Selvrappert arbeidsstress er blitt undersøkt med en modell der innsats på jobb måles opp mot den belønningen man mottar (*effort-reward imbalance*, ERI). Modellen måler hvordan arbeidstakere opplever en ubalanse mellom innsats på jobb (konstant tidspress, stort ansvar, avbrytelser, økende krav i jobben) og belønning man mottar (endringer i jobben, jobbsikkerhet, opplevelse av å bli respektert i faglige spørsmål, hensiktsmessig inntekt, utsikter til forfremmelse). De som opplever høyt arbeidsstressnivå, løper en større risiko for stressrelaterte lidelser (1, 2).

En nylig publisert studie beskriver opplevelse av arbeidsstress for leger i ulike stillingsgrupper fra 2010 til 2016 og videre til 2019 (3). Den viser at hos fastleger gikk tre av de fire innsatsaspektene (konstant tidspress, stort ansvar, økende krav) signifikant opp, og alle aspektene ved belønning på jobben gikk signifikant ned, mens det ikke var signifikante endringer for andre grupper. For fastleger betød disse endringene en økende ubalanse mellom høy innsats og lav belønning på jobben, som resulterte i en signifikant økning i andelen leger som hadde høyt arbeidsstressnivå (innsats/belønning > 1). Andelen økte fra 10,3 % i 2010 til 27,7 % i 2016 og videre til 40,1 % i 2019. Andelen leger med høyt arbeidsstressnivå var relativt uforandret gjennom denne perioden for sykehusleger (i snitt 26 %), leger i akademiske stillinger (i snitt 15 %) og privatpraktiserende spesialister (i snitt 10 %) (3).

Strukturelle endringer i helsevesenets organisering, som alle har påvirket fastlegenes arbeidshverdag, kan trolig forklare en del av økningen i arbeidsstress: Flere konsultasjoner, voksende krav til dokumentasjon og økt arbeidsvolum på grunn av oppgaveoverføring fra spesialisthelsetjenesten til primærhelsetjenesten er blitt dokumentert (4, 5). Endringer i profesjonskulturen eller rolleforståelsen, der leger nå i større grad forventes å ivareta flere forpliktelser også utenom jobb, kan også påvirke opplevd grad av arbeidsstress (6).

Høyt nivå av arbeidsstress er likevel mindre utbredt i vårt norske utvalg enn det man finner i studier fra andre europeiske land, f.eks. blant sykehusleger i Sveits i 2015–16 (65 %) og blant leger i Tyskland i 2014 (57 %). Arbeidsstress for leger i ulike stillingsgrupper viser et blandet bilde. I en britisk studie anga en høyere andel fastleger enn sykehusleger jobben sin som «ofte eller alltid stressende». I Tyskland var høyt arbeidsstressnivå nær identisk for kirurger og privatpraktiserende spesialister (inkludert allmennleger). En finsk studie fant



Illustrasjon: Andrew Baker / NTB

bare en liten forskjell i selvrappert stress mellom fastleger og sykehusleger, mens en annen finsk studie beskrev arbeidsmiljøet som mer stressende for leger i offentlig sektor enn for leger i privat sektor (3).

Levekårsundersøkelsen om arbeidsmiljø blant sysselsatte i Norge fra 2016 viser at blant ulike yrkesgrupper er det noen (sosialarbeidere, sykepleiere, politimenn) som ligger høyere i selvrappert stressnivå enn leger (som gruppe), og noen som ligger lavere (snakkere, ingeniører, bygningsarbeidere) (7).

Legers opplevelse av arbeidsstress har betydning for folkehelsen. Høyt arbeidsstressnivå blant leger øker risikoen for egne fysiske og psykiske lidelser, noe som kan lede til at de opplever at kvaliteten på pasientbehandlingen påvirkes negativt (1, 2). Å forbedre legers arbeidssituasjon ved å redusere «innsatsfaktorene» og øke «belønningsfaktorene» kan ha positiv innflytelse både på legers egen helse og kvaliteten på pasientbehandlingen (3).

JUDITH ROSTA

judith.rosta@legeforeningen.no
er seniorforsker ved LEFO – Legeforskningsinstituttet.

LITTERATUR

- 1 Siegrist J, Shackelton R, Link C et al. Work stress of primary care physicians in the US, UK and German health care systems. *Soc Sci Med* 2010; 71: 298–304.
- 2 Loerbroks A, Weigl M, Li J et al. Effort-reward imbalance and perceived quality of patient care: a cross-sectional study among physicians in Germany. *BMC Public Health* 2016; 16: 342.
- 3 Rosta J, Bååthe F, Aasland OG et al. Changes in work stress among doctors in Norway from 2010 to 2019: a study based on repeated surveys. *BMJ Open* 2020; 10: e037474.
- 4 Rosta J, Aasland OG, Nylenna M. Changes in job satisfaction among doctors in Norway from 2010 to 2017: a study based on repeated surveys. *BMJ Open* 2019; 9: e027891.
- 5 Normann Birkeli C, Rosta J, Aasland OG et al. Hvorfor velger leger seg bort fra allmennmedisin? *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.19.0597.
- 6 Hertzberg TK, Skirbekk H, Tyssen R et al. Den gode legen – sterk og utholdende. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 1631–4.
- 7 Nasjonal overvåking av arbeidsmiljø. Innsats-belønning-ubalanse. Lest 1.2.2020.

En morbid innhøsting

De engelske begrepene mortality displacement og harvesting effect kan enkelt oversettes med dødelighetsforskyvning og høstingseffekt på norsk. Vi mener at dødelighetsforskyvning er det beste alternativet.

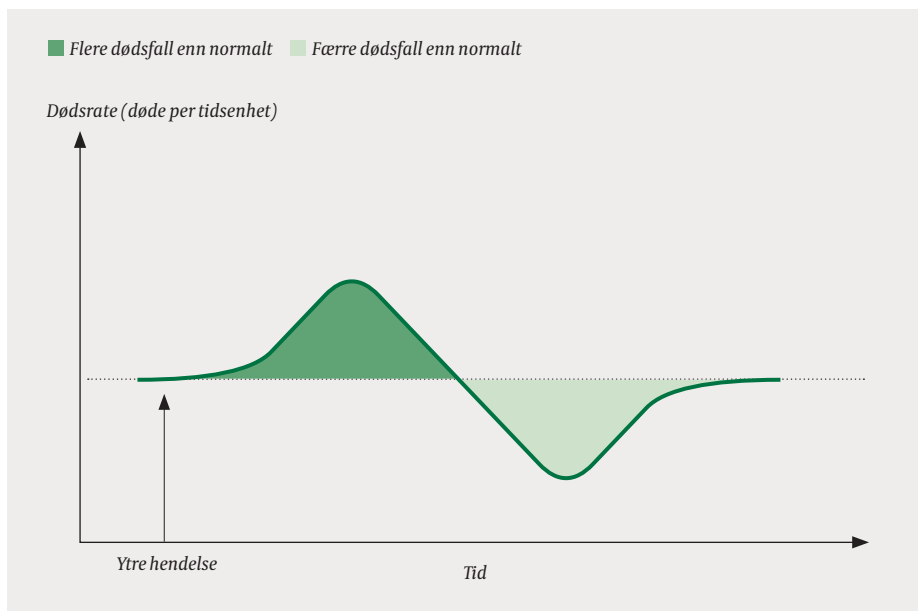
Våren 2020 ble det rapportert om flere dødsfall enn vanlig i mange land, blant annet USA, Belgia og Brasil (1). Begrepet *overdødelighet* brukes gjerne om observasjonen at flere mennesker enn forventet dør i en gitt tidsperiode (2). Under koronavirusepidemien er særlig eldre personer blitt rammet (3). Noen epidemiologier mener overdødeligheten skyldes et fenomen kalt *mortality displacement* eller *harvesting effect* (4, 5). Direkte norske oversettelser er *dødelighetsforskyvning* og *høstingseffekt*.

Dødelighetsforskyvning

Fenomenet dødelighetsforskyvning observeres når flere mennesker enn forventet dør i en gitt tidsperiode, som deretter følges av en tidsperiode hvor færre mennesker dør. Fenomenet oppstår gjerne i forbindelse med en definert hendelse (for eksempel en epidemi), der de som døde i den første tidsperioden (under epidemien), likevel ville ha dødd innen kort tid dersom epidemien ikke hadde funnet sted. Dødelighetsforskyvninger er observert i enkelte befolkninger utsatt for hetebølger (6). Begrepet er med andre ord en direkte beskrivelse av forskyvningen som oppstår i befolkningens dødelighetskurve (figur 1). Fenomenet er lite omtalt og dårlig definert i norske kilder, og vi kjenner ikke til andre norske begreper for fenomenet.

Høstingseffekt?

Å *høste* på norsk (*to harvest* på engelsk) betyr å samle inn årets avling (7). Begrepet høstingseffekt er et morbid bilde på at flere liv går tapt, altså «høstes», over kortere tid enn normalt. Bildebruken er ikke ny, både «mannen med ljåen» og bibelvers inneholder metaforer for døden i form av åkre og avlinger (8, 9).



Figur 1 Dødelighetsforskyvning. En ytre hendelse fører til en periode med overdødelighet (mørkegrønt felt), etterfulgt av en periode med underdødelighet (lysegrønt felt). Stiplet linje representerer en normal dødelighetsrate.

I dag kan det virke upassende å anvende et slikt begrep om mennesker, og det er fare for å misforstå begrepet som et fenomen som oppstår om høsten. Dessuten er det ikke behov for begrepet høstingseffekt når vi allerede har begrepet dødelighetsforskyvning.

«Dødelighetsforskyvning er en god oversettelse av *mortality displacement*»

Konklusjon

Dødelighetsforskyvning er en god oversettelse av *mortality displacement*. Når målgruppen er personer uten medisinsk bakgrunn, mener vi likevel at det er bedre å forklare at flere mennesker med kort gjenværende levetid går tapt som følge av en gitt årsak (for eksempel koronaviruset), og at det i etterkant vil resultere i færre dødsfall enn forventet, for eksempel sammenliknet med tidligere år.

FREDERIK EMIL JUUL

f.e.juul@medisin.uio.no
er ph.d.-stipendiat ved Klinisk effektforskning, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

MATS JULIUS STENSRUD

er lege og førsteamanuensis (tenure track assistant professor) ved École Polytechnique Fédérale de Lausanne.

LITTERATUR

- 1 Dale B, Stylianou N. Coronavirus: What is the true death toll of the pandemic? BBC 18.6.2020. Lest 20.11.2020.
- 2 Surén P. Overdødelighet. Store medisinske leksikon. Lest 20.11.2020.
- 3 Euromomo – Graphs and maps. Lest 12.8.2020.
- 4 Coker R. 'Harvesting' is a terrible word – but it's what has happened in Britain's care homes. The Guardian 8.5.2020. Lest 20.11.2020.
- 5 Forchini G, Løchen A, Hallett T et al. Report 28: Excess non-COVID-19 deaths in England and Wales between 29th February and 5th June 2020. Lest 20.11.2020.
- 6 Kalkstein LS. Health and climate change. Direct impacts in cities. *Lancet* 1993; 342: 1397–9.
- 7 Bokmålsordboka. Høste. Lest 14.10.2020.
- 8 Wikipedia. Mannen med ljåen. Lest 17.8.2020.
- 9 Bibelen. Matt. 13, 36-41. Bibelselskapet, 2011.

Doktor Pusekatt

I forrige nummer fortalte vi om et tilfelle der en velrennomert kirurg endte opp som «fastlege» for en firbeint pasient, og i dette nummer kommer en liten fortelling om en firbeint «lege». Historien dukket opp under Blandede meddelelser i utgave 6/1927 (Tidsskr Nor Lægeforen 1927; 34: 939).

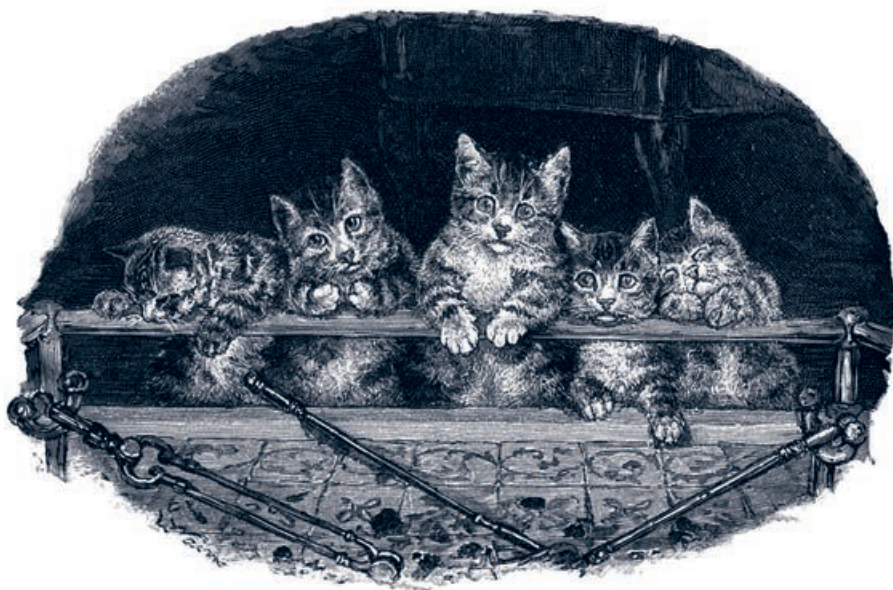
JULIE DIDRIKSEN
Tidsskriftet

Doktorkatten. Som et kuriosum kan fortelles: Ved en dampskibsekspedition ved en vestlandsfjord hadde ekspeditøren sat fra sig i nøstet et traug med en line («bakke») da han kom hjem fra en fisketur og hadde ikke tat av de sildeagn, som ikke var avspist av fisk. En kort tid efter tok han sig en tur ind igjen i nøstet og hørte da en bevægelse borte ved trauget, og i det samme saa han en av nabolagets katter springe av sted

«Dagen efter gik katten omkring uten angel»

skrikende «tsj'et tsj'et», dragende linen efter sig og hoppende til alle verdens hjørner. Den hadde faat en angel fast i munden, og da det ikke var mulig at faa tak i katten, maatte linen kappes. Katten saa man nogen dager gående omkring med angelen i munden; den var saa sky, at den ikke kunde fanges.

Saa saa man den en dag staaende sammen



Illustrasjon: benoitb/iStock

med to-tre katter op mot en væg og blant kattene en fremmed kat, som holdt paa snart at bite i den «beanglede» kats læber snart med manipulationer med labbene trække og rive i angelen. Fra og til hvæsende

skrik fra den saarede kat (da «lokalbedø-ning» av gode grunder ikke blev anvendt). Dagen efter gik katten omkring uten angel.

R. M. Bergh.

Status presens

Lykken finnes i nuet, i en Status Presens, skriver Æsculap-redaksjonen i januar 1950. Teksten beskriver en følelse av at tempoet i verden er for høyt og en lengsel etter «de gode gamle dage». Og med denne siste teksten i Æsculaps jubileumsår, så takker Æsculap for seg og ønsker alle god jul og et godt nytt år! (Æsculap 1950; 30(1): 1).

SYNNE LOFSTAD

synne.lofstad@hotmail.com
Redaksjonssjef i Æsculap

Tolv slag – nytt år!

Atter en gang kom det, dette forunderlige øyeblikket hvor fortid og framtid møtes i et uendelig lite nu. Klokkene kimer, det uler fra havnen, bilhorn tuter, du løfter glasset i kretsen av dine kjære. Og tiden står stille, tanken, alt og kroppen gjennomrisles av en forunderlig følelse av å leve, leve i *nuet*. Men det varer kun så altfor kort. Snart går

«De lykkeligste stunder i vårt liv opplever vi når framdriften trer litt i bakgrunnen og gir plass for nuet»

tankebanene igjen sine vante veier, pendler tilbake og framover, nuet forlattes, fortid og framtid behersker atter vårt sinn. Og det er vel det mest naturlige at målet, håpet og drømmene krever størsteparten av vårt sinn, med fortiden som den nødvendige bakgrunn og målestokk. Det er selvoppholdelsesdriften i mennesket som fordrer dette av oss. Selvfølgelig bør vi være takknemlige for denne driften. Det er den som bringer verden framover, og skal gjøre vår klode et stadig bedre sted å leve på. Men likevel kan ikke komme bort fra at de lykkeligste stunder i vårt liv opplever vi når framdriften trer litt i bakgrunnen og gir plass for nuet. Når man i dag hører eller leser om «de gode, gamle dage», bør ikke dette settes i forbindelse med levestandarden den gang. Den var sikkert lavere. Men uttryket vitner om en annen mentalitet, en lykkeligere tidsånd, sikkert fordi menneskene den i større grad evnet å leve i nuet enn vår generasjon. Men



Året 1948 ønskes velkommen med feiring på en restaurant i Oslo. Foto: NTB

de hadde så god tid dengangen, de hadde «råd» til å leve i nuet. Annerledes med oss. Det økende tempo og konkurransen, rasjonaliseringen, de stigende krav med påfølgende frykt for fremtiden, gir oss ikke tid til å leve i nuet, kun å *oppleve* det en gang iblant. Vi møter dette i alle forhold, i alle yrker og samfunnslag, og ikke minst i våre studieår. Vi kaver og strever etter gode karakterer, først til artium, så til embetseksamen, og det er tanken på fremtiden, kanskje frykten for den, som driver oss. Men når vi

er kommet så langt, jages vi videre, alltid med tanken foran oss, aldri får vi nok, aldri yter vi nok, og målene som skal bringe lykken, synes å bli fjernere og fjernere. Vi ser ikke at lykken ligger like ved siden av oss, at den finnes i nuet, i en Status Presens. Skal vi derfor gi våre lesere et ønske med inni det nye året, så må det nettopp være ønsket om ofte å oppleve nuet, på samme måten som vi opplever det når kirkeklokkene slår de tolv slag og verdenen jubler: Godt nytt år!

Et storverk om kampen mot mikroben



KAMPEN MELLOM MENNESKET OG MIKROBENE

Stig S. Frøland
557 s, ill. Oslo: Dreyers forlag, 2020. Pris NOK 393
ISBN 978-82-8265-519-4

Professor Stig S. Frøland har skrevet et storverk! Dette er en spennende, interessant og grundig oversikt over kampen mot mikroben gjennom hele vår historie. Leseren får en oppdatert fremstilling av den evige duellen mellom mennesket og mikroben og de mange faktorene som påvirker utfallet av den. Boken anbefales til alle, enten de har interesse for historie generelt, for medisinsk historie eller for infeksjonssykdommer. Frøland har et elegant og lettfattelig språk som kan forstås av alle, også de som ikke har medisinsk bakgrunn.

I første del beskrives de ulike duellantene: bakterier, virus, protozoer, sopp, innvollsormer og prioner, og hvordan de smitter oss. Videre beskrives immunforsvaret, vårt forsvar mot infeksjoner, på en lettfattelig måte. Vi leser om hvordan økologi og miljø påvirket kampen mot mikroben. Frøland forklarer hvordan infeksjonene endrer seg med de ulike overgangene i menneskets historie, fra jeger og samler til jordbruk og dyrehold og om hvordan mikrobeutvekslingen mellom den gamle og den nye verdenen fant sted. Vi får vite hvordan infeksjonene påvirket den industrielle revolusjon, den bakterielle revolusjon og den økende globaliseringen.

Kapittel 4 er hovedkapitlet, der Frøland på en spennende måte beskriver de store epidemiene opp gjennom historien – pest, kopper, tyfus, kolera, meslinger og gulfeber. I omtalen av syfilis og tuberkulose får Frøland frem hvordan litteratur og kunst har blitt påvirket av disse sykdommene. Vi kan lese om lepra, malaria, influensa og poliomyelitt, om gåtefulle epidemier og om hvordan epidemier har bidratt til imperiers fall.

Så omtales nye infeksjoner som har oppstått på grunn av immunsvikt, mange som følge av moderne medisinsk behandling. Frøland har i mange år vært landets fremste

ekspert på behandling av immunsviktsykdommer og var den første her i landet som beskrev hiv. Han kan derfor skrive på en både troverdig og lett forståelig måte om kompliserte sykdommer.

Til slutt beskrives utviklingen av vaksiner, antibiotika, antivirale midler og soppmidler. Vi får vite om nye utfordringer fra mikroben og mulige tiltak mot dem. Pandemi-bekjempelse er et dagsaktuelt tema, og at Frølands bok kom i mars 2020, samtidig med covid-19-utbruddet, er spesielt god timing. Meget aktuelt er også temaet om antibiotikaresistens og hvordan vi kan møte den utfordringen ved å ta i bruk nye hjelpemidler, som bakteriofager (bakterievirus), immunterapi og nye vaksiner. Boken avsluttes med å slå fast at kampen mot mikroben er en kamp uten ende.

Meget nyttig er det at boken er utstyrt med en omfattende referanseliste og et praktisk navnerregister med sidehenvisninger. Professor Frøland har skrevet et storverk der han øser av sine imponerende kunnskaper innen både medisin og historie. Boken får min beste anbefaling. Dette er årets julegave til både leg og lærd!

HÅKON SJURSEN

Spesialist i infeksjonsmedisin
Professor emeritus, Universitetet i Bergen

Elegant formidlet om antibiotikaresistens



KRIGEN MOT BAKTERIENE

Erik Martiniussen
Helsekrisen som truer oss og hvordan vi kan løse den.
403 s. Oslo: Forlaget Press, 2020. Pris NOK 349
ISBN 978-82-328-0330-9

Det er vanskelig å legge bort Erik Martiniussens bok. Man blir fasinert av hans fortellerstil, hvordan han leder leseren gjennom en

tett jungel av dagsaktuelle medisinske problemstillinger. Språket er lett og elegant, av og til direkte muntlig når han lar fagpersoner uttale seg. Boken bør derfor være aktuell lesning for store deler av befolkningen.

Faglig står boken på trygg grunn. Martiniussen må ha gjennomgått mengder av oppdatert faglitteratur for å kunne presentere korrekte konklusjoner om antibiotikaresistens – et verdensomspennende medisinske fagfelt – og det at stadig flere infeksjoner, hos både mennesker og dyr, ikke lenger kan behandles med de antibiotikaene vi har til rådighet. Da mirakelmedisinen penicillin ble tatt i bruk etter annen verdenskrig, fikk man en revolusjon i behandlingen av infeksjoner. Barn døde ikke av lungerbetennelser, sårinfeksjoner ble ikke lenger invalidiserende, færre døde i barselbeber, og kirurgiske inngrep ble tryggere. Denne revolusjonen holder på å bli reversert. Bakteriene er blitt motstandsdyktige, resistente.

På en forbilliglig måte klarer Martiniussen å være objektiv: Fakta presenteres uten å gripe til populisme eller skremselspropaganda, leseren kan trekke sine egne konklusjoner, og det holder i mengder. Forfatteren, som er statsviter og journalist, lar også fagfolk innen antibiotikaresistens komme til orde gjennom direkte, muntlige sitater, noe som gir boken faglig forankring og samtidig presenterer dyktige enkeltindivider i vårt fagmiljø.

Dette er en bok som fortjener å bli lest av mange, og som kanskje burde være obligatorisk pensum for alle helsepolitikere og helsebyråkrater. Antibiotikaresistens vil bli en av vår tids største helseutfordringer.

ØRJAN OLSVIK

Professor, Institutt for medisinsk biologi
UiT – Norges arktiske universitet

Fyldig bok for den som kan litt fra før



ANÆSTESI

Lars S. Rasmussen,
Jacob Steinmetz
5. utg. 381 s, tab, ill. København: FADL's forlag, 2020.
Pris DKK 450
ISBN 978-87-93590-95-3

Kirurgisk anestesi ble i *New England Journal of Medicine* omtalt som et av det forrige årtusenets elleve viktigste medisinske gjennombrudd. Denne boka, som er skrevet på dansk, henvender seg til leger i spesialisering og sykepleiere som gir anestesi i Danmark i dag. Den oppsummerer på en over-

siktig måte hvordan faget praktiseres i Norden, og er skrevet av ikke mindre enn 37 danske anestesileger med bred klinisk erfaring.

Boka går bokstavelig talt rett på sak, med preoperativ vurdering. Den som leser bøker fra perm til perm og starter på side én, vil kanskje forvente en mer konvensjonell start med prinsipper for analgesi, søvn og muskelrelaksasjon. Disse kommer – bitvis – i de enkelte kapitlene.

Etter preoperativ vurdering beskrives generelle anesthesiologiske prinsipper: bruk av ultralyd, monitorering, luftveishåndtering, anestesimidler, regional anestesi, væskebehandling og innledning av narkose. Dermed omtales spesielle pasientgrupper (barn, gravide, nyresyke osv.), etterfulgt av oppvåkning, komplikasjoner, postoperativ smertebehandling og teamarbeid. Til slutt omtales anestesilegens mer generelle oppgaver i forbindelse med resuscitering, traumer, intrakranielle katastrofer, sirkulasjonssvikt og respirasjonssvikt. Hvert kapittel innledes med en summarisk oversikt og

slutter med spørsmål til diskusjon (noen også med «fasit»), som kan egne seg til både selvstudium og kollokvier.

Boka har mange gode illustrasjoner i farger. De beste er i form av strektegninger, men det er også mange gode og illustrerende foto (f.eks. ultralyd til kanylering), selv om noen er blitt litt mørke i trykken. Verdt å nevne er at hemoglobin oppgis i enheten mmol/L – i Norge bruker vi fortsatt g/dL (10 g/dL tilsvarer 6,21 mmol/L).

Dette er blitt en solid og oppdatert lærebok. Den er praktisk orientert og med betydelig bredde, faglig tyngde og relevans. Min eneste innvending er at boka er «stykkevis og delt», og kanskje ikke like egnet for de som er ferske i faget. Man må nok ha litt erfaring og overblikk for å sette sammen detaljene til en helhet. Men som noe i nærheten av en nordisk «metodebok» i anestesi synes jeg den har blitt svært vellykket.

EIRIK SKOGVOLL

Overlege, Anestesiavdelingen
St. Olavs hospital

Praktisk og nyttig om helsepedagogikk



HELSEPEDAGOGISKE METODER

André Vågan, red
Teori og praksis. 240 s, tab, ill. Oslo: Gyldendal, 2020.
Pris NOK 339
ISBN 978-82-05-52373-9

Både spesialisthelsetjenesten og de kommunale helsetjenestene er i lovs form pålagt å drive opplæring av pasienter og pårørende. Boka *Helsepedagogiske metoder* har som siktemål å være en kunnskapsbasert og praktisk lærebok i hvordan helsepersonell kan legge til rette for slik opplæring.

Bachelorstudenter i helsefaglig grunnutdanning er angitt som bokas primære

målgruppe, men forfatterne mener at den kan være aktuell for enhver fagperson som arbeider med lærings- og mestringsvirksomhet og i tillegg kan gi nyttig innsikt til brukerrepresentanter og ledere i helse- og omsorgstjenesten.

Boka er inndelt i ti kapitler. Innholdstegnelsen er oversiktlig, med forklarende overskrifter og undertitler som gjør det lett å finne frem. I tillegg gis det i innledningskapitlet et kort sammendrag av alle kapitlenes emner og innhold, noe som gir leseren en rask oversikt over stoffet.

Forfatterne er alle fagpersoner og forskere med bred erfaring fra helseprofesjoner og pedagogikk, noe kapitlenes oppbygning bærer preg av. De benytter seg av velkjent pedagogisk teknikk: en innledning, en presentasjon av hovedtemaets faglige og teoretiske bakgrunn og avslutning med praktiske råd og eksempler. Temaenes hovedpunkter er listet i innrammede tabeller, mens praktiske eksempler og pasienthistorier vises på farget bakgrunn. Hvert kapittel avsluttes med et knippe studiespørsmål og en fyldig referanseliste som muliggjør videre lesning og studium.

Kapitlene tar for seg sentrale begreper

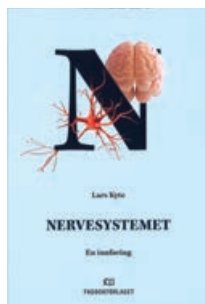
innen kommunikasjon med pasienter og pårørende. Her beskrives en modell for brukermedvirkning og anvendelse av kognitive verktøy for mestring ved kronisk sykdom, det gis gode forklaringer av begrepene empowerment og salutogenese, og det gis oppskrifter for gjennomføring av motiverende intervju og for etablering av god kommunikasjon med pasienter med psykiske helseutfordringer. Sentralt og aktuelt er kapitlet om kultursensitivitet og etablering av tilbud til familier med etnisk minoritetsbakgrunn.

Helsepedagogiske metoder er en hendig og oversiktlig lærebok for alle som i sitt virke får oppgaver knyttet til undervisning og veiledning av pasienter og pårørende. Innholdet er basert på etablert kunnskap, oppdatert forskning og lang erfaring, og den imøtekommer på en god måte forfatterens intensjon om å være en praktisk rettet «kokebok» i pedagogiske metoder for daglig bruk i helse- og omsorgstjenesten.

JAN HENRIK LUND

Overlege, Fag og utvikling
Sykehuset Østfold

Nervesystemet – en grei innføring



NERVESYSTEMET

Lars Kyte
99s, ill. Bergen: Fagboklaget, 2020. Pris NOK 199
ISBN 978-82-450-2695-5

Boken henvender seg til helsefagstudenter og skal dekke de faglige kravene om nervesystemets anatomi og fysiologi i sykepleieutdanningen. For medisinstudenter er innholdet for overfladisk og er vel mer å betrakte som en introduksjon før man begynner den egentlige faglesingen. Kapitelinndelingen er som forventet, med innledende oversikt over nerveceller, hvordan nerveceller leder signaler, synapses og sen-

tralnervesystemet. Det perifere nervesystemet beskrives mer funksjonelt, med nerve-signalenes vei fra huden til storehjernebarken og omvendt, fra storehjernebarken til skjelettmusklene. Også det autonome nervesystemet beskrives på «vanlig måte», med det sympatiske og det parasympatiske nervesystemet og deres virkninger.

Språket er lettfattelig og flyter godt. Noen kliniske eksempler belyser beskrivelsene på en god og illustrerende måte. Kanskje kunne dette virkemiddelet vært brukt enda mer, for jeg vil anta at studentene lettere kan «henge» anatomen og fysiologien på eksempler de vil kunne møte i utøvelsen av faget sitt. I så fall kunne utvelgelsen og beskrivelsen av eksemplene vært enda mer bearbeidet. Kanskje bruke reelle kasuistikker som eksempler? Og for eksempel benytte anledningen til å slå fast at hjerneinfarkt forekommer hyppigere enn hjerneblødning?

Illustrasjonene er viktige, men det slår meg at de er ganske kjedelige. I en tidsalder med animasjoner og datateknikker for det meste, er det vel mulig å lage litt mer stimulerende illustrasjoner? Kanskje til og med henvise til gode og spennende animasjoner på internett? Det kan være krevende å leve

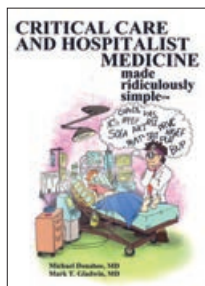
seg inn i aksjonspotensialets dynamikk ved tekstlig beskrivelse og illustrasjoner av de ulike fasene, slik vi måtte i 1980-årene. Gode illustrerende snutter ville neppe ha redusert boksallet.

At det er oppgaver i slutten av boken, er en veldig god idé. Slik de er utformet, er de ganske tradisjonelle og innbyr til fornyet lesing av enkeltkapitler, med ditto gjengivelse. Igjen ville det kanskje økt nysgjerrigheten og forbedret læringsutbyttet om oppgavene tok utgangspunkt i kasuistikker? Og krevde syntese fra ulike kapitler? Oppgavene kan likevel være et godt utgangspunkt for diskusjon og samarbeid studentene imellom.

Jeg er usikker på hva som finnes av andre bøker eller hefter med tilsvarende formål. Denne boken dekker, slik jeg vurderer det, formålet på en god måte. Men den fremstår likevel litt kjedelig og lite egnet til å tirre studentenes engasjement og nysgjerrighet. Det menneskelige nervesystemet er universets ypperste organsystem, og forventningen til omtalen intet mindre!

GUNNAR BOVIM
Nevrolog, NTNU

Informativ, men ufullstendig



CRITICAL CARE AND HOSPITALIST MEDICINE MADE RIDICULOUSLY SIMPLE

Michael Donahoe,
Mark T. Gladwin
388 s, tab, ill. Miami,
FL: MedMaster, 2020.
Pris USD 50
ISBN 978-1-935660-34-7

Boken henvender seg til et bredt publikum, og forfatterne skriver innledningsvis at bokens mål er å tilby nyttig, logisk og strukturert informasjon om vurdering og håndtering av kritisk syke pasienter til alle leger,

uavhengig av erfaringsnivå. Bokens 355 sider (pluss referanser) fordeles på 25 kapitler om alt fra råd for konsis og trygg pasientrapportering, nyttigste tips og viktigste funn ved tolkning av røntgen thorax og bruk av ultralyd i akuttmottaket (POCUS), til håndtering av sentrale kardiologiske og respiratoriske problemstillinger, blødningsforstyrrelser, transfusjonsbehandling, akutt nyresvikt, gastrointestinal blødning, syre-base-forstyrrelser, forgiftninger og situasjoner som krever øyeblikkelig nevrologisk hjelp. Således dekker boken mange, men langt fra alle de viktigste problemstillingene leger vil møte på ved behandling av pasienter i akuttmottaket og på intensivavdelingen.

Forfatterne når langt på vei målet sitt og presenterer problemstillinger på en svært logisk måte. Det store plussset ved boken er nettopp det at den presenterer enkle og raske strategier for vurdering av akuttmedisinske problemstillinger samt egnede tiltak og initialbehandling. Dette gjør at boken er

fornøyelig og engasjerende å lese. Boken er rikt illustrert med bilder og tabeller samt tegninger, men illustrasjonene har noe varierende nytteverdi. Mens boken er ganske god på hjerte- og lungesykdommer, er det mange andre akuttmedisinske tilstander som ikke omtales. Jeg håper at boken vil utvides i kommende utgaver og ta for seg flere temaer, særlig relatert til gastroenterologi og gastrokirurgi, geriatri og infeksjonsmedisin. I reviderte utgaver ville det også vært bra om boken kunne ta for seg symptombasert initialvurdering og -tiltak ved potensielt alvorlige symptomer slik som blant annet tung pust, brystmerter eller magesmerter. Da boken er tekstrik og i stort format, egner den seg ikke til frakkelommen, men anbefales som en inspirerende bok til fordypningsdager.

GRUNDE WIBETOE

Lege i spesialisering, Indremedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

UNIVERSITETET I OSLO

www.med.uio.no/disputaser/



ANDREA LENARTOVA

Chronic lymphocytic leukemia in Norway 1953–2012. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 18.11.2020.

Bedømmelseskommité: Sigurður Yngvi Kristinsson, University of Iceland, Reykjavík, Island, Anders Vik, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet, og Anne Hansen Ree, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Geir Erland Tjønnfjord og Tom Børge Johannesen.

OLIVER HENNING

The patient's perspective on epilepsy – challenges, sexual problems, provision of information and adherence to treatment. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 19.11.2020.

Bedømmelseskommité: Frank Gilliam, University of Kentucky College of Medicine, USA, Eva Kumlien, Akademiska Sjukhuset, Uppsala, Sverige, og Ole Morten Rønning, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Morten Lossius, Cecilie Johannessen Landmark, Bent Træen og Karl Otto Nakken.

BISHWAJIT BHOWMIK

Diabetes and its Association with Cardiometabolic Risk Factors – Identification of High-risk Individuals in a Rural Bangladeshi Population. Utgår fra Institutt for helse og samfunn. Disputas 19.11.2020.

Bedømmelseskommité: Per-Henrik Groop, University of Helsinki, Finland, Sidsel Graff-Iversen, Folkehelseinstituttet, og Odd Aalen, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Tone Kristin Omsland, Gerd Holmboe-Ottesen og A.K. Azad Khan.

SIGRID AUNE DE RODEZ BENAVENT

An ophthalmic acumen – On symptoms and signs in early Multiple Sclerosis. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 24.11.2020.

Bedømmelseskommité: Fiona Costello, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Canada, Jana Midelfart Hoff, Haukeland universitetssykehus, og Torgeir Bruun Wyller, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Elisabeth Gulowsen Celius, Emilia Kerty, Liv Drolsum og Bruno Laeng.

ANTON BAYSA

The role of p66ShcA and TLR9 signaling in myocardial remodeling and innate immune responses. Utgår fra Institutt for medisinske basalfag. Disputas 26.11.2020.

Bedømmelseskommité: Christoph Maack, Universitätsklinikum Würzburg, Tyskland, Anne Jonassen, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Gjøvik, og Hesso Farhan, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Kåre-Olav Stensløkken.

KJERSTI JOHNSRUD

18F-FDG PET imaging of atherosclerotic carotid stenosis. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 26.11.2020.

Bedømmelseskommité: Ulrike Waje-Andreassen, Universitetet i Bergen, Martin O'Connell, Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, Irland, og Jonny Hisdal, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Mona-Elisabeth Rootwelt-Revheim, David Russell og Jan Gunnar Fjeld.

ANUB MATHEW THOMAS

Complement in Sterile Inflammation and Methodological Challenges. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 27.11.2020.

Bedømmelseskommité: Seppo Meri, University of Helsinki, Finland, Lubka Roumenina, INSERM, Frankrike, og Marius Trøseid, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Andreas Barratt-Due.

DANIEL SEMAKULA

Improving critical thinking about treatment claims, evidence and choices. Development and evaluation of an intervention to improve the ability of parents of primary school children in Uganda to critically appraise the trustworthiness of claims about treatment effects and make informed health choices. Utgår fra Institutt for helse og samfunn. Disputas 2.12.2020.

Bedømmelseskommité: Mike Clarke, Queen's University, Belfast, Storbritannia, Birgitte Graverholt, Høgskulen på Vestlandet, og Espen Bjertness, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Atle Fretheim, Andy Oxman og Nelson Sewankambo.

JON OLAV GJENGSTØ HUNDERI

Acute infant bronchiolitis; management and prognosis. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 2.12.2020.

Bedømmelseskommité: Göran Wennergren, University of Gothenburg, Sverige, Thomas Halvorsen, Haukeland universitetssykehus, og Anna Kristina Bjerre, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Håvard Ove Skjerven, Karin C. Lødrup Carlsen og Kai-Håkon Carlsen.

UNIVERSITETET I BERGEN

www.uib.no/info/dr_grad/



HILDE MJELL DONKOR

Predictors of underweight, overweight and obesity, and effect of treatment of obesity in early childhood. Utgår fra Klinisk institutt 2. Disputas 17.11.2020.

Bedømmelseskommité: Jennifer Lyn Baker, Frederiksborgs Hospital, Danmark, Ane Sofie Kokkvoll, Universitetet i Tromsø, og Jørn V. Sagen, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Trond Markestad, Petur Juliusson og Robert Bjerknes.

HILDE YTRE-HAUGE SMELAND

Role of integrin $\alpha 1 \beta 1$ in breast cancer. Utgår fra Institutt for biomedisin. Disputas 19.11.2020.

Bedømmelseskommité: Karin Jirstrom, Lunds Universitet, Sverige, Elin Synnøve Hadler-Olsen, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet, og Arne Tjølsen, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Linda Elin Birkhaug Stuhr, Lars Andreas Akslen, Donald Gullberg og Rolf Kåre Reed.



<http://www.ntnu.no/kalender#tag=disputaserdmf>

ÅSE HAGEN MORSUND

Cognitive impairment in minor Stroke – An observational study of the prevalence of cognitive impairment and emotional symptoms and consequences for social functioning and employment. Utgår fra Institutt for klinisk og molekylær medisin. Disputas 16.11.2020.
Bedømmelseskommité: Reinhold Schmidt, Medical University of Graz, Østerrike, Anette Hysten Ranhoff, Universitetet i Bergen, og Rannveig Sakshaug Eldholm, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.
Veiledere: Halvor Næss, Rune Midgard og Hanne Ellekjær.

MARIA CHARLOTTA BRANDKVIST

The impact of nurture on nature – Genetic propensity for obesity in adolescents and adults and the interplay between genes and the environment during the obesity epidemic: longitudinal findings from the Trøndelag

Health Study (HUNT). Utgår fra Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie. Disputas 23.11.2020.
Bedømmelseskommité: Thorkild I. A. Sørensen, University of Copenhagen, Danmark, Serena Tonstad, Oslo universitetssykehus, og Eivind Ness-Jensen, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.
Veiledere: Gunnhild Åberge Vie, Johan Håkon Bjørngaard og Rønnaug Astri Ødegård.

MARIANNE GOSSÉ

Mycoplasma genitalium. Macrolide-resistance and treatment options. Utgår fra Institutt for klinisk og molekylær medisin. Disputas 27.11.2020.
Bedømmelseskommité: Jørgen Skov Jensen, Statens Serum Institut, København, Danmark, Anne Olaug Olsen, Universitetet i Oslo, og Risa Lonnee-Hoffmann, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.
Veiledere: Brita Solveig Pukstad og Svein Arne Nordbø.

LENA JANITA SKARSHAUG

Patients' use of general practitioners in Norway. Utgår fra Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie. Disputas 4.12.2020.
Bedømmelseskommité: Patrik Midlöv, Lunds Universitet, Sverige, Signe Flottorp, Folkehelseinstituttet, og Torbjørn Øien, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.
Veiledere: Kristine Pape og Johan Håkon Bjørngaard.

MINNEORD

MICHAEL MATZEN



Den 24. september 2020 mottok vi den sørgelige melding at vår kjære kollega og venn Michael Matzen var gått bort.

Michael ble cand.odont. ved Århus Tandlægehøjskole i 1983, og cand.med. ved Århus Universitet i 1986. Han fikk sin plastikkirurg-

giske utdannelse ved Roskilde Amt sykehus og Odense sykehus i perioden 2001-04.

Michael Matzen kom til Rikshospitalet i 2004 og ble overlege ved avdelingen samme år. Med sin dobbelutdannelse som lege og tannlege ble Michael en verdifull ressurs i det multidisiplinære team som hadde ansvaret for behandling av barn med leppe-, kjeve- og ganespalte, og i 2006 ble han seksjonens leder. Hans arbeid var preget av faglig dyktighet og stor arbeidskapasitet, og han hadde en genuin interesse for sitt fag. Michael hadde en spesiell evne til å få kontakt med barna og deres foreldre, og det er mange som har meget å takke ham for. Michael Matzen var en stor ressurs for Rikshospitalet, og han nøt stor respekt fra alle personalgrupper i spalteteamet.

Dessverre ble Michael rammet av en alvor-

lig sykdom i 2014 og reiste tilbake til Danmark, hvor han døde bare 64 år gammel.

Vi vil huske Michael som en god og lojal venn og dyktig medarbeider. Han vil bli dypt savnet.

Våre tanker og dype medfølelse går til hans hustru Helle og deres to barn. Vi lyser fred over hans minne.

FRANK E. ÅBYHOLM, CHARLES FILIP

AINA SCHIØTZ



Foto: Nina Husom

Professor Aina Schiøtz døde 73 år gammel lørdag 31. oktober, etter lang tids sykdom. Vi har mistet en kjær og kunnskapsrik kollega og en sjelden brobygger mellom medisin og historiefaget.

Aina spilte en sentral rolle i forskning på kvinnehistorie og sosialhistorie – men først og fremst på medisin- og helsehistorie. Allerede i hovedfagsoppgaven *Prostitusjonen i Kristiania 1870–1890* fattet hun interesse for medisin og helse i historien. I perioden 1982–89 ledet hun Sekretariatet for kvinneforskning ved Norges allmennvitenskapelige forskningsråd.

Smaken på videre forskning fikk Aina da

Legeforeningens likestillingsutvalg ba henne bidra til hundreårsjubileet for uteksamineringen av Marie Spångberg som Norges første kvinnelige lege. Møtet med historieinteresserte kvinnelige leger ble avgjørende for veivalget. Et engasjement ved Legekårsundersøkelsen, forløperen til LEFO – Legeforskningsinstituttet, og en stipendiatperiode ved Institutt for helseadministrasjon ved Universitetet i Oslo resulterte i en avhandling om distriktslegenes historie, som hun forsvarte for doktorgraden i 2000 og utga som bok i 2003 med tittelen *Doktoreren – distriktslegenes historie 1900–1984*. Samme år kom tobindsverket om det offentlige helsevesenets 400-årige historie, med Aina som redaktør og forfatter av det ene bindet. Hun var da tilknyttet Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin ved Universitetet i Oslo, der hun også påbegynte postdoktorarbeidet om fremveksten av rettsmedisinen.

I 2005 ble hun professor i medisinsk historie ved Institutt for global helse og samfunnsmedisin i Bergen. Hun utvidet stadig sitt medisinhistoriske interessefelt og var en entusiastisk formidler gjennom utallige foredrag og artikler. Kronen på verket kom i 2017 med boka *Viljen til liv*. Bokas betydning kan knapt overdrives. Uten lærebok,

intet fagfelt, blir det ofte sagt. Men dette er ikke bare en lærebok, dette er også et rikt oppslagsverk for alle som er interessert i medisin- og helsehistorie.

Aina bygget bro mellom medisin og historie, mellom leger og faghistorikere. Hun deltok i mange bokkomiteer og var en sjenerøs og konstruktiv leser av manus for kolleger. På tross av sviktende helse var Aina helt til våren 2020 en vesentlig bidragsyter i to store medisinhistoriske forskningsprosjekter. Sist, men ikke minst var hun en vedvarende støtte, både faglig og personlig, for mange av oss som ble interessert i medisinhistorie. Raust bød hun både på seg selv og sin kunnskap i møte med historieinteresserte leger og med historikere med interesse for medisin- og helsehistorie. Vi er mange som har hatt glede av hennes trillende latter, smittende entusiasme og enorme sjenerøsitet.

En ruvende skikkelse i norsk medisinsk historie er borte. Men tekstene hennes vil leve videre – og inspirere stadige nye mennesker med interesse for helse- og medisinhistorie.

ANNE KVEIM LIE, GURI RØRTVEIT, KRISTINE LILLESTØL, ØIVIND LARSEN, OLE GEORG MOSENG, CHRISTOPH GRADMANN, MAGNUS VOLLSET, KETIL SLAGSTAD, PER HAAVE

PER-WILLY ANTONSEN



Per-Willy gikk bort 25. mars 2020, bare 52 år gammel. Han var født og oppvokst i Bodø, på nordsida av byen. Han tok medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø med kull 1991, men vendte tilbake til hjembyen etter endt studie og turnus. Planen var å bli lungelege, men etter ett år på medisinsk avde-

ling startet han i barne- og ungdomspsykiatri i 2000, og der ble han resten av sin yrkeskarriere.

Et par år etter at han hadde fullført spesialiseringen i barne- og ungdomspsykiatri, ble han avdelingsleder og avdelingsoverlege for BUPA ved Nordlandssykehuset. Disse rollene hadde han helt fram til 2017, da han gikk tilbake til en klinisk overlegestilling. Etter mange år i administrasjon og ledelse framstod det som om Per-Willy fikk en ny start da han ble med på etableringen av CL-team ved barneavdelinga i Bodø. Hans engasjement for barns psykiske helse var tydelig, i et miljø der han fikk utvikle og skape nye verktøy, retningslinjer og jobbe tett på barn og deres familier. Det ble så altfor brått slutt. Per-Willy fikk sommeren 2019 påvist glioblastom og døde etter bare sju måneder.

Kollegaer vil huske Per-Willy som et

varmt menneske med et stort hjerte og mye omtanke. Han var ihuga Liverpool-tilhenger, ivrig syklist og tilbrakte mange timer i elva i Beiarn i håp om å få storfisken på kroken. Gårdsbruket på nordsida var viktig for han, og stolt kunne han fortelle om traktorkjøp og årets innhøsting. Latteren og smilet var alltid der, selv om han mange ganger måtte unnskyldte seg for at han ble så lettrørt og måtte felle en tåre i ulike sammenhenger.

Familien var svært viktig for Per-Willy, og våre tanker går til Eva og Bendik. Vi bærer med oss mange gode minner av en god kollega, leder og venn!

You'll never walk alone.

Legegrupper ved Barne- og ungdomspsykiatrisk avdeling, Nordlandssykehuset, Bodø

KAMILLA KVIKSTAD MATHISEN

BJØRN LIND



En bauta i norsk anesthesiologi, professor Bjørn Lind, døde 27.8.2020, rett før sin 100-årsdag. Han var en kliniker- og forskerpioner i alle fire søyler av anesthesiologifaget: prehospitallmedisin, bedøvelse på operasjonsstuene, intensivmedisin og smertebehandling. Bjørn begynte alt i 1950 på Ullevåls anesthesiavdeling og i 1952 og -54 var han eneste anestesilege ved det norske feltsykehuset i Korea, like bak kampsonen. Etter utdanningsstillinger på Haukeland sykehus og Rikshospitalet ble han første og eneste anesthesiolog på Rogaland fylkessykehus og

Stavanger kommunale sykehus i 1956. 1962–87 var han avdelingsoverlege på Sentralsykehuset i Akershus. Han var professor fra 1977.

Bjørn blir husket også for sitt samarbeid med Åsmund Lærdal i utviklingen av Resusci Anne-dukken i 1959. Han dokumenterte at også skolebarn kunne lære munn-til-munn-åndedrett med Anne-dukken, og at legfolk virkelig bruker munn-til-munn-metoden til å redde nærdrukkede. Dette ble publisert i *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* i 1961 og i *JAMA* i 1963 og åpnet verdens øyne for metoden. Alt dette gjorde at Lærdal Foundation etablerte Bjørn Lind-stipendet, som har finansiert mange doktorgrader.

Bjørn var gjesteprofessor i Pittsburgh i 1970–71 og etablerte en bro dit for yngre norske anesthesiologer, ti i alt, som fikk viktig kliniker- og forskererfaring. Bjørn var en god mentor for leger i spesialisering på Sentralsykehuset i Akershus. Hans solide fagkunnskaper og brede kliniske erfaring kombinert med en saklig og vennlig akademisk stil sikret ham stor respekt blant alle kolleger.

Inntil han var 98 år foreleste Bjørn årlig

entusiastisk på kurs for unge anestesileger, blant annet om medisinske fremskritt som han selv var del av fra 1950-årene. Han minnet oss om at fremskritt vi i dag tar for gitt, møtte stor motstand den gang.

Som pensjonist spilte han cello hver formiddag, og han var stolt av sin vinterhage med vinstokker og plantekuvøse med roser tryllet frem fra stiklinger. Han hadde et omfattende nettverk av kolleger og venner, blant dem musikere og hageentusiaster og andre han så lett kom i kontakt med. Han holdt ofte hyggelige festmiddager i sitt hjem, sist bare tre uker før han døde. I den som vanlig elegante talen han holdt da, takket han varmt Liv, kjæresten de siste 20 årene.

For sine mange faglige meritter mottok Bjørn Lind en rekke priser, og han ble utnevnt til Ridder av 1. klasse av St. Olavs Orden.

Vi takker for at vi fikk samarbeide med Bjørn Lind og lyser fred over hans minne.

HARALD BREIVIK, SVEN ERIK GISVOLD,
HILDE NORUM

PER SKJÆVELAND

Røntgenlege Per Skjæveland døde 22.10.2020, 87 år gammel.

Han blei cand.med. ved Universitetet i Bergen i 1959. Fra 1961 arbeidde han ved ulike avdelingar på Haukeland universitetssykehus, bl.a. på Radiologisk avdeling i 1964. Så var han på Radiumhospitalet før han og familien flytta til Stord, der han tok jobben som assisterande overlege (seinare avdelingsoverlege) på Radiologisk avdeling. Per arbeidde der i over 30 år, til han gjekk av som pensjonist.

Fylkessykehuset på Stord var nyetablert som fullverdig lokalsykehus då han kom. Det var avgjerande at kirurgisk og medisinsk avdeling hadde ei velfungerande og påliteleg røntgenavdeling ved sykehuset. Per, som etter kvart overtok som sjef, stod

for denne tenesta på ein framifrå måte, saman med dyktige sjukepleiarar, radiografar og kontorpersonell. Avdelinga hadde ei rivande utvikling i denne perioden. Per var framsynt og såg behovet for at sykehuset sikra seg nye maskinar og hadde oppdatert personell som kunne handsama alt det nye. Ultralyd og CT blei raskt tekne i bruk. Så kom dataalderen for alvor inn i sykehuset. Store røntgenbilete med framkalling i mørkerom blei erstatta med digital biletebehandling. Per var alltid i forkant og arbeidde ivrig også på det feltet.

Han var den av røntgenlegane som budde i nærleiken av sykehuset. Det var difor ikkje sjeldan han vart oppringt og tilkalla på fritida dersom det var kritisk sjuke pasientar. Han var alltid villig og gjorde sitt beste i tenesta.

Han var ein god kollega, triveleg å samarbeida med. Han var svært kunnskapsrik, også utanom legevitskapen. Han var ein tenkjar, aller best lika han seg på biblioteket

heime, der han kunne lesa omgitt av bøker på alle vegger.

Han hadde ein lun humor. På møte mandag morgon opna han alltid med å hengja opp avisutklipp frå lokalavisa eller kommentera at hans favorittlag Bryne hadde vunne forballkampen i helga!

Då han blei pensjonist, ville han læra seg spansk. Han drog til Bergen på forelesningar og sa at det var viktig å trimma hjernefunksjonen og intellektet sjølv om ein er blitt pensjonist.

Han let etter seg kona Arnlaug og sju barn saman med barnebarn og oldebarn. Våre tankar går til dei i sorga og saknet etter ein kjær far og ektefelle.

Vi vil minnst Per Skjæveland i takksemd for det han har betydd for familien, oss som kollegaer, Stord sykehus, og framfor alt – alle pasientane han hadde kontakt med gjennom sitt lange legeliv.

GUNNAR NYSÆTER, JAN INGE SØRHEIM

ROALD OPSAHL



Roald Opsahl ble født i Stavanger i 1933. Han døde 6. oktober i år.

Han tok examen artium i 1952 og medisinsk embetseksamen i Oslo i 1958. I 1966 ble han spesialist i øyesykdommer.

I 1968 giftet han seg med Bente Andenæs. De fikk tre barn sammen.

Som ferdig lege begynte han med spesialisering i bakteriologi ved Rikshospitalet i 1960, før han i en periode på ni måneder var kaptein og lege ved UNEF-sykehuset i Gaza. Da han kom hjem, begynte han sin utdanning som øyelege. Han var assi-

stentlege på Rikshospitalet og Ullevål, deretter reservelege på Ullevål i årene 1968–70. Etter fire år som overlege i Tromsø begynte han på øyeavdelingen i Fredrikstad. I 1992 flyttet Roald og Bente tilbake til Oslo, og Roald begynte igjen på Øyeavdelingen ved Ullevål. Bortsett fra noen måneder som lege i Eritrea var han hos oss til han ble pensjonist i 2002. Til glede for avdelingen fortsatte han å arbeide i flere år etter oppnådd pensjonsalder.

Roald var seksjonsoverlege på Seksjon for barneoftalmologi og strabisme. Han hadde godt lag med barn, og han hadde et spesielt ansvar for barn og voksne med skjeling.

Roald var et utpreget sosialt menneske man ble glad i. Han inviterte ofte avdelingens ansatte hjem til seg. Spesielt husker vi da han tok oss alle med til Rødenes. Bussen hjem gikk sent på natt. Etter elgjakten bød han på stekte elgkaker. Steklukten lå tung i kontorfløyen på øyeavdelingen disse dagene. Skiltet utenfor kontoret hans blinket og viste vei til Roalds Elgbar.

Roald var veilederen man ønsket seg som nyutdannet lege. I tillegg til å lære oss faget, ga han oss viktig hjelp til å takle utfordrin-

gene man møter som nyutdannet lege. Vi følte oss alltid velkommen til hyggelige og uforpliktende samtaler med Roald.

Roald vil bli husket av mange takknemlige pasienter. For oss, som var hans kollegaer på Øyeavdelingen, har han vært med på å gi oss vår identitet.

Våre tanker går til Bente og hans barn og barnebarn.

På vegne av kollegaene på Øyeavdelingen ved Oslo universitetssykehus, Ullevål

KETIL ERIKSEN

HANS ANTON ROSTAD

En dyktig kollega og nestor i norsk kirurgi er gått bort, 90 år gammel.

Hans Rostad tok medisinsk embetseksamen ved Universitetet i Oslo i 1955, før videreutdanning i kirurgi ved sykehusene i Orkdal og Fredrikstad, Aker og Rikshospitalet. Han ble spesialist i generell kirurgi, thoraxkirurgi og karkirurgi og var hele sitt yrkesliv en dyktig, rask og effektiv kirurg.

I 1974 ble han dr.med. på grunnlag av avhandlingen «Central and peripheral nervous control of colonic mobility in the cat» og publiserte i 1981 monografien «Mitral valve replacement. A randomized study comparing the Bjørk-Shiley and Lillehei-Kaster disc valves». Hans vitenskapelige produksjon omfatter til sammen over 100 artikler.

I 1978 ble han fast ansatt som overlege ved Rikshospitalets kirurgiske avdeling A. Ved siden av sitt arbeide som hjertekirurg hadde han ansvaret for karkirurgi og lungekirurgi og var dessuten i alle år en viktig mentor for yngre kirurger.

Han var aktiv i foreningsarbeid både nasjonalt og internasjonalt. I årene 1978–80 var han formann i Norsk kirurgisk forening og ble i 2009 æresmedlem samme sted.

Hans Rostad var i alle år aktiv motstander av tobakk og engasjerte seg i forebygging av tobakksinduserte sykdommer, særlig lungekreft. Ved fylte 70 år sluttet han ved Rikshospitalet, men etter få dager var han engasjert som forsker ved Kreftregisteret. Han tilbragte i mer enn 10 år all ledig tid til å forske på kliniske problemstillinger han hadde vært opptatt av. I et titalls publikasjoner påviste han og medarbeiderne at utredning og behandling av lungekreft ofte var mangelfull og at flere pasienter burde få tilbud om operativ behandling.

Hans var morgenfugl og trente systematisk på vei til og fra jobb. Han syklet Oslo-Trondheim ti ganger, løp over 100 maraton, var aktiv på ski og rulleski, og deltok også i triatlon. Han hadde en nøktern livsstil, men kunne nyte bordets gleder etter søndagens løp, ritt eller renn.

Han giftet seg i 1956 med Bjørg Moxness, også hun utdannet lege. Bjørg har fulgt ham hele livet siden.

Våre tanker går til hans etterlatte ektefelle, de to døtrene, barnebarn og oldebarn.

ARNT E. FIANE, ODD R. GEIRAN,
HARALD L. LINDBERG, ANNE NAALSUND,
JAN L. SVENNEVIG

Legejobber



Foto: Hraun/iStock

Informasjon om priser og formater finner du på [legejobber.no](https://www.legejobber.no)

For rekrutteringstjenester kontakt legejobber@tidsskriftet.no

For annonsering kontakt annonser@tidsskriftet.no

Legejobber.no utvider tjenestetilbudet

Legejobber har rustet opp teamet med rekrutteringsrådgivere og medisinske rådgivere. Vi har nå lansert veilednings- og rekrutteringstjenester for leger. Utforsk dine muligheter ved å registrere deg under MIN PROFIL på Legejobber.no.

Her kan du også lage din egen nedlastbare lege-CV, som er skreddersydd for leger og laget i samarbeid med arbeidsgivere fra kommuner og helseforetak.

Som **JOBBSØKER** kan du på Legejobber.no få hjelp fra en rådgiver til å finne din neste jobb og abonnere på ledige stillinger.

Som **ANNONSØR** kan du på Legejobber.no bestille annonser til både nett og papir.

Har du spørsmål om de nye tjenestene? Kontakt oss gjerne på legejobber@tidsskriftet.no

ALLMENNEMEDISIN

**ID 628 Fastlegeheimel**

Det er ledig fastlegeheimel i Fitjar kommune. Heimelen har eit listetak på 1200 personar, og ei listelengd på 1003 personar. Heimelen er knytta til eigen praksis. For fullstendig utlysningstekst, sjå heimesida til kommunen eller Legejobber.no.

Søknadsfrist: 20.12.2020

Legejobber.no

**Fastlegehjemmel - Tromsdalen Legesenter**

Tromsdalen Legesenter er et veletablert legekantor og er organisert som et kontorfellesskap. Kontoret har 6 fastleger, 4 helsesekretærer og 1 sykepleier/jordmor. For fullstendig utlysning, se kommunens nettside eller Legejobber.no

Søknadsfrist: 20.12.2020

Legejobber.no

**Fastlege
- MediCo Legesenter**

MediCo Legesenter ligger sentralt i sentrum av Ski. I takt med befolkningsveksten i kommunen og dermed økt behov for nye fastleger, utvider nå MediCo Legesenter med en nyopprettet fastlegeliste. For fullstendig utlysning, se kommunens nettside eller Legejobber.no

Søknadsfrist: 03.01.2021

Legejobber.no

**100% stilling som fastlege, alternativt LIS 3 lege**

Hattfjelldal kommune har ledig en 100% stilling som fastlege for snarlig tiltredelse.

For fullstendig utlysningstekst se vår nettside eller Legejobber.no.

Søknadsfrist: 06.01.2021

**Er du fastlege?**

På vegne av Lyngdal legesenter søker vi etter leger til fast stillinger og vikariat. Legekantoret ligger i moderne, velutstyrte kontorer i sentrum av byen, og består av et høyt faglig team med mange allmennlegespesialister.

For fullstendig utlysningstekst, se: Legejobber.no

Søknadsfrist: Snarest

Kontakt:

Marte Rønnestad tlf. 417 01 070

www.legejobber.no

Njål Anderssen tlf. 417 01 070

**Ledig fastlegehjemmel ved Legetorget Lillehammer DA**

Legetorget er et DA, og hjemmelen er tilknyttet et velorganisert 3-legesenter. Ansettelse samt drift av kontoret, er et felles ansvar. Den enkelte lege driver som selvstendig enkeltmannsforetak med egen liste. Det forutsettes at ny fastlege blir med i driftsmodellen DA og inngår samarbeidsavtale med fastlegene.

- Listelengde pr dags dato er 1200 pasienter. Listetaket er satt til 1200 pasienter.
- Variert og stabil pasientpopulasjon.
- Godt faglig miljø med ukentlig internundervisning.
- Stabile, erfarne og dyktige helsesekretærer/sykepleiere som bl.a. har spesialutdanning innen diabetesomsorg, lungesykdommer og røykavvenning.
- Velutstyrt laboratorium.
- EPJ: System X (planlagt å bytte til PriDok i nær fremtid)
- Trivelig og stabilt arbeidsmiljø
- Sentral beliggenhet, gåavstand til togstasjon og bussterminal. Det er flere legetjenester i bygget, som fysioterapeut, hudlege, tannlege og naprapat.

Betingelser for overdragelse avtales med hjemmelshaver, etter sentrale retningslinjer fra legeföreningen. Kommunale oppgaver, inntil 7,5 time pr uke kan bli pålagt hjemmelen. Pr dags dato er det ikke tilknyttet noen kommunale oppgaver til hjemmelen. Hjemmelshaver har plikt til å delta i kommunens legevaksordning. Hjemmelen er ledig fra 01.09.2021.

For utfyllende informasjon og elektronisk søknad, gå til www.lillehammer.kommune.no, under Ledige stillinger

Søknadsfrist: 17.01.2021

Legejobber.no

**Nordre Follo**
kommune**2 Fastlegehjemler**
- Løkkegården legekantor

I over 50 år har Løkkegården Legekantor vært et veldrevet, velutstyrt og stabilt legekantor. Legekantoret er organisert som DA med selskapsavtale og internavtale. Kontoret ligger i Ski sentrum med gangavstand til togstasjonen. For fullstendig utlysning, se kommunens nettside eller Legejobber.no

Søknadsfrist: 03.01.2021

Legejobber.no

**Haugesund**
kommune**Fastlegehjemmel - Haraldsgaten legekantor**

Vi har ledig godt innarbeidet fastlegehjemmel i solopraksis. Hjemmelsinnehaver er selvstendig næringsdrivende med listelengde på 1500 pasienter. For fullstendig utlysning, se kommunens nettside eller Legejobber.no

Søknadsfrist: 04.11.2021

Legejobber.no

**Haugesund**
kommune**Fastlegehjemmel - Solvang legekantor**

En av våre fastleger pensjoneres og overlater sin fastlegehjemmel til yngre krefter. Hjemmelsinnehaver er selvstendig næringsdrivende med en listelengde er 1620 pasient. For fullstendig utlysning, se kommunens nettside eller Legejobber.no

Søknadsfrist: 04.01.2021

Legejobber.no

**Tromsø**
kommune**Lege Medisinsk service**

Helsehuset søker lege i 100% midlertidig stilling til Medisinsk Service avdeling. Stillingen har ett års varighet med ønsket oppstart fra 1. februar 2021. For fullstendig utlysning, se kommunens nettside eller Legejobber.no

Søknadsfrist: 17.12.2020

Legejobber.no

**Larvik**
kommune**Fastlegehjemmel, Nordbyen legesenter**

Det er ledig fastlegehjemmel ved attraktive og populære Nordbyen Legesenter i Larvik for snarlig overdragelse. Variert pasientliste med 1000 pasienter, og god pasienttilgang. Nordbyen Legesenter er en sentral bypraksis som siden 2008 har vært lokalisert til 1. etasje i eget helsehus «Helsenordbyen» på Nanset. Senteret drives som et DA, og det forutsettes at hjemmelen knyttes til Nordbyen legesenter. Senteret har et leieareal på totalt 500 m² - og har leieavtaler med en rekke helseaktører, gang/dør/toalett fasiliteter tilpasset rullestolbrukere. Utendørs rullestolrampe som også benyttes av ambulansse. Gode parkeringsmuligheter.

Vi benytter Infodoc journalsystem og oppdaterte systemer for elektronisk kommunikasjon. Praksisen har moderne utstyr for drift av allmenntlegevirksomhet. Vi har 3 godkjente helsesekretærer og en spesialsykepleier ansatt.

For fullstendig utlysningstekst, se kommunens nettside eller Legejobber.no

Søknadsfrist: 07.01.2021**ÅLESUND**
KOMMUNE**Fastlegeheimel Moa Legesenter**

Ålesund kommune har ein fastlegeheimel ledig for overdraging til ny eigar etter nærmare avtale. Moa Legesenter er ein veldreven og godt etablert 3 legepraksis, ein av heimelsinnehavarane har deleliste.

Rutinert og stabilt hjelpepersonell som består av helsesekretærer i 2,8 stilling. Listestorleik 1300. Journalsystem er CGM allmenn.

Kontaktpersonar:

Marthe P.W. Dalseth, seniorkonsulent, tlf: 986 49 389
Roar Pedersen, lege v. Moa Legesenter AS, tlf: 70 16 46 00 / 481 56 133

For fullstendig utlysning sjå:

www.alesund.kommune.no under "ledige stillingar".

Søknad sendast elektronisk.

Søknadsfrist: 05.01.2021

Annonsering for vikariat i privat allmenntpraksis er nå gratis

Logg inn fra mobil

app.legejobber.no



DEN NORSKE LEGEFORENING

Legejobber

ANESTESIOLOGI

Aurland kommune
-det naturlege valet**2 x 100% faste stillinger som spesialist i allmenntmedisin**

Liker du vakker Vestlandsnatur, jakt, fiske eller klatring i fjellet, bading eller padling på fjorden? Verdensarv kommunen Aurland, med Flåmsbane og Nærøyfjorden har nå ledig 2 faste stillinger som spesialist i allmenntmedisin. Stillingsene har fastlønn, samt fastlønn på legevakt. Vaktbelastning er 12 delt, med tilstedevakt i legevakten sine lokaler ved Lærdal Sjukehus. <https://www.aurland.kommune.no/>

Søknadsfrist: 21.12.2021

Legejobber.no

Betanien Hospital
3722 Skien**Overlege i anestesiologi - Ortopedisk avdeling**

Ved Betanien hospital, Skien er det ledig fast 100% stilling som overlege i anestesiologi fra 01.08.21. Stillingen kan eventuelt fordeles på 2 spesialister etter en avtalt stillingsprosent.

Sykehuset har spesialiteter innen ortopedi, revmatologi og oftalmologi. Sykehuset har en sengepost og ortopedisk avdeling disponere 10 senger, 4 postoperative senger, 3 plasser for dagkirurgi, egen moderne utstyrt operasjonsavdeling med 2 operasjonsstuer og har egen kontortjeneste.

Anestesilegen dekker også øyeavdelingens behov for anestesi.

Arbeidsoppgaver:

Klinisk pasientrettet arbeid ved operasjonsavdelingen/postoperativ og deltagelse i smertebehandling, seleksjon og klarering av pasienter. Legen blir faglig ansvarlig for anestefaget på sykehuset.

Kvalifikasjoner:

Norsk autorisasjon som lege og spesialist i anestesiologi. Søkeren må beherske skandinavisk språk. Det legges vekt på samarbeidsevner, både innad og utad, vilje til initiativ og personlig egnethet.

For fullstendig utlysningstekst og kontaktinformasjon, se vår hjemmeside eller legejobber.no. **Søknadsfrist 13.01.2021**

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

FYSIKALSK MEDISIN OG REHABILITERING

LILLEHAMMER
KOMMUNE**Ledig fastlegehjemmel ved Svingen legesenter AS**

Svingen legesenter AS er et velorganisert og velrennomet fem-legesenter. Den enkelte lege driver privat som enkeltmannsforetak med egen liste. Det forutsettes at ny fastlege blir med i driftsmodellen AS ved å kjøpe avtroppende leges aksjer, og inngår aksjonærvtale med de gjenværende legene på kontoret.

- Listelengde pr dags dato er 950 pasienter. Listetaket er satt til 800 pasienter, kan økes.
- Variert pasientpopulasjon med stor aldersspredning.
- Godt faglig miljø med ukentlig internundervisning.
- Legesenteret er praksissted for Universitetet i Oslo og tilknyttet forskningsnettverket for allmenntmedisin.
- Erfarne og dyktige helsesekretærer.
- Velutstyrt laboratorium.
- EPI: System X
- Trivelig og stabilt arbeidsmiljø
- Sentral beliggenhet, gåavstand til togstasjon og bussterminal.

Betingelser for overdragelse avtales med hjemmelshaver, etter sentrale retningslinjer fra legeforeningen. Kommunale oppgaver, inntil 7,5 time pr uke kan bli pålagt hjemmelen. Pr dags dato er det ikke tilknyttet noen kommunale oppgaver til hjemmelen. Hjemmelshaver har plikt til å delta i kommunens legevaktsordning. (Lillehammer interkommunale legevakt). Hjemmelen er ledig fra 01.06.2021.

For utfyllende informasjon og elektronisk søknad, gå til www.lillehammer.kommune.no, under Ledige stillinger

Søknadsfrist: 17.01.2021

Legejobber.no

**Fysikalsk medisiner**

Vi søker etter spesialist i fysikalsk medisin og rehabilitering i 20-100% stilling.

Vi søker deg som er engasjert, faglig trygg og som ønsker å bidra i vårt arbeid til det beste for pasienten. Som legespesialist vil du være en del av det tverrfaglige rehabiliteringsteamet innen de ulike delytelsene ved Selli Rehabiliteringssenter.

Som lege vil du blant annet delta i tverrfaglige kartleggings-samtaler, legekonsultasjoner, internopplæring, oppfølging av epikriser, tverrfaglige møter, undervisning og oppfølging og sikring av pasientene medisinskfaglig i rehabiliteringsprosessen. I det tverrfaglige teamet inngår fysioterapeuter, sykepleiere, helsefagarbeidere, psykolog, klinisk ernæringsfysiolog og ortopediingeniør.

Ved Selli har vi en kunnskapsbasert tilnærming, der vi sammen med pasientene i fellesskap utformer en rehabiliteringsplan for oppholdet.

Selli Rehabiliteringssenter ligger i Klæbu ca. 19 km fra Trondheim sentrum.

For fullstendig utlysningstekst, se Legejobber.no.

Kontaktperson:

Daglig leder Jørn Sand, jorn.sand@seli.no, tlf. 72834351

www.selli.no

FØDSELHJELP OG KVINNESYKDOMMER

Professor i obstetrik och gynekologi

förenad med anställning som överläkare/specialistläkare vid Region Östergötland

med placering vid Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper

- Mer information på liu.se/jobba
- Sista ansökningsdag 11 januari 2021



Vid Linköpings universitet har vi för vana att tänka nytt. Att ständigt utmana oss själva har varit vår starkaste drivkraft sedan 1975. Nu planerar vi för fler framsteg - i ditt sällskap. Välkommen.

PSYKIATRI

Helse Sør-Øst RHF søker:

- Ledig 100 % avtalehjemmel i psykiatri
 - lokalisert til Lillestrøm
- Ledig 100 % avtalehjemmel i psykiatri
 - lokalisert til Flekkefjord

Fullstendig stillingsannonse og elektronisk søknadsskjema: www.helse-sorost.no/om-oss/ledige-stillinger

Søknadsfrist: 05.01.2021



Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

NEUROLOGI



Helsefort, Trøndelag

Spesialist i nevrologi / fysmed

Vi søker spesialist i nevrologi eller fysikalsk medisin og rehabilitering i fast 40-60 % stilling ved Unicare Helsefort i Indre Fosen kommune. Senteret er lett tilgjengelig fra Trondheim.

Unicare Helsefort har avtale om tverrfaglig spesialisert rehabilitering for pasienter med hjerneslag og traumatisk hjerneskade, CFS/ME, smerte og overvekt. Fra 2021 har senteret også avtale med HELFO om dagrehabilitering til pasienter med MS og Parkinson.

For fullstendig utlysningstekst og lenke til søknadsskjema, se vår nettside eller Legejobber.no.

Kontaktperson: Vidar Johansen, Daglig leder. Telefon: 97780722. E-post: vidar.johansen@unicare.no

Søknadsfrist: snarest

www.unicare.no

RADIOLOGI



Overlege innen radiologi

Enhet Radiologer Klinikk Hammerfest

Vi er en avdeling som i dag består av 5 overleger, 2 LIS leger, 11 radiografer og 3 sekretærer. Avdelingens maskinpark består av MR 1,5 Tesla, CT, Ultralyd, Konvensjonell rgt og gjennomlysning. Vi har Sectra Ris/Pacs, som er felles for alle billeddiagnostiske avdelinger i Helse Region Nord.

Finnmarkssykehuset er inne i en historisk satsing på sykehusbygg og utstyr. Vi har nye sykehus/sykehusbygg i Kirkenes, Alta og Karasjok, og er nå i gang med å bygge nytt sykehus for Vest-Finnmark i Hammerfest.

Vi søker en kompetent radiolog med stor faglig bredde. Du bør være et faglig interessert ja-menneske, og en som kan gi mye i jobben.

Finnmarkssykehuset samarbeider med UiT Norges arktiske universitet om å undervise legestudenter i Finnmark. Derfor kan leger som blir ansatt hos oss også ha mulighet for en bistilling ved universitetet og et akademisk karriereløp i Finnmark.

Finnmarkssykehuset har også egen forskningsavdeling.

Tiltredelse snarest eller etter avtale.

For fullstendig utlysningstekst, se vår nettside eller Legejobber.no.

Søknadsfrist: 17.01.2021

Webcruiter id: 4318425014

ØYESYKDOMMER



Helse Vest RHF (regionalt helseføretak) har det overordna ansvaret for spesialisthelsetenesta i Rogaland og Vestland. Helse Vest RHF eig seks helseføretak; Helse Førde, Helse Bergen, Helse Fonna, Helse Stavanger og Sjukehusapoteka Vest og Helse Vest innkjøp HF, i tillegg til Helse Vest IKT AS. Helseføretaka har om lag 27 300 medarbeidarar, omfattar femti sjukehus og institusjonar, og yter helsetenester til 1,1 million innbyggjarar.

100 % avtaleheimel i augesjukdomar i Sogndal

Full tids avtaleheimel for godkjend spesialist i augesjukdomar er ledig frå 01.05.2021.

Noverande praksis er lokalisert i Sogndal. Det er opning for å kunne lokalisere praksisen annan stad i Indre Sogn, til dømes Lærdal.

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 helseføretaka og Den norske legeforening.

Avtalespesialisten skal bidra til å oppfylle "sørge for" - ansvaret til Helse Vest. Det inneber mellom anna at avtalespesialisten foretar undersøkingar, diagnostikk og behandling i medhald av regionale og nasjonale mål og prioriteringar og lovgiving, jf. punkt 4.1 i rammeavtalen. Avtalespesialisten skal ha eit nært og forpliktande fagleg samarbeid med Helse Førde om oppgåvefordeling og for å sikre rett prioritering og gode pasientforløp. Det blir forventa at avtalespesialisten også tar imot pasientar som vert tilvist frå Helse Førde. Dette vil bli regulert nærare i den individuelle driftsavtalen.

Avtalepraksisen skal i samarbeid med Helse Førde også innrettast i tråd med utviklinga i faget og korleis behovet i befolkninga utviklar seg. Eit alternativ kan vere å lokalisere praksisen i lokaler på Lærdal sjukehus.

Plassering i driftstilskotsklasse vil bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest og aktuell søkjar basert på utgifter til lokalar, 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.

Spørsmål om praksisen kan rettast til Rafal Jan Majlinger, tlf. 98 46 02 69.

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 5. januar



Betanien Hospital
3722 Skien

Avdelingsoverlege - Øyeavdelingen

Ved Betanien hospital, Skien er det ledig fast 100% stilling som avdelingsoverlege ved øyeavdelingen med tiltredelse etter avtale.

Sykehuset har spesialiteter innen ortopedi, revmatologi og oftalmologi. Øyeavdelingen har egen operasjonsavdeling med 2 operasjonsstuer og 1 skiftestue. Avdelingen har egen poliklinikk og disponere 3 senger ved sykehusets sengepost, samt egen sekretær og koordineringsfunksjon. Øyeavdelingen utfører på vegne av Helse Sør-Øst «sørge for ansvaret» innen øyefaget i Telemark og har årlig ca. 14.000 polikliniske konsultasjoner og ca. 200 innleggelse. Avdelingen har et nært og godt samarbeide med avtalespesialistene.

Arbeidsoppgaver:

Planlegge avdelingens virksomhet basert på sykehusets strategi og den faglige utviklingen. Sikre god pasientbehandling og effektive pasientforløp. Personalansvar for 13 årsverk og inngår i sykehusets lederteam.

Kvalifikasjoner:

Norsk autorisasjon som lege og spesialist i oftalmologi. Søkeren må beherske skandinavisk språk. Sykehuset er lite og det legges vekt på samarbeidsevner, både innad og utad, vilje til initiativ og personlig egnethet.

For fullstendig utlysningstekst og kontaktinformasjon, se vår hjemmeside eller legejobber.no. **Søknadsfrist 13.01.2021**

FORSKJELLIGE STILLINGER



Hvaler
kommune

Kommuneoverlege / lege

Hvaler kommune har nå ledig en spennende og viktig nøkkelstilling for deg som ønsker å være lege i Hvaler kommune.

Vi ser frem til din søknad. For fullstendig utlysningstekst, se kommunens nettside eller Legejobber.no

Søknadsfrist: 03.01.2021

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

DEN NORSKE LEGEFORENING

Legeforeningen er en komplett profesjonsforening for alle leger - hele livet. Foreningen tar et helhetsansvar og bidrar til en bedre helsetjeneste ved å jobbe med alle rammebetingelsene for utøvelse av legeyrket. Dette innebærer arbeid med faglige, sosiale og økonomiske interesser, fremme kvalitet i legeutdanningen og den medisinske fagutvikling, fremme medisinsk vitenskap og arbeid med helsepolitiske spørsmål. Legeforeningen har om lag 37 000 medlemmer. Den daglige driften ivaretas av et sekretariat med 180 ansatte som ledes av generalsekretær. Sekretariatet holder til i nyrenoverte lokaler sentralt i Oslo sentrum. Vår generalsekretær gjennom de siste elleve år går av på avtalt pensjonisttidspunkt i juni 2021. Les mer om oss på www.legeforeningen.no



Generalsekretær

Legeforeningen søker en engasjert, strategisk, klok og erfaren leder til en av de mest sentrale og ambisiøse aktørene i norsk arbeidsliv. Foreningen jobber for legenes felles faglige, sosiale og økonomiske interesser, og generalsekretær skal lede sekretariatet slik at foreningen når sine mål. Den som ansettes må kunne håndtere et bredt spekter av oppgaver fra daglig drift av en stor politisk styrt organisasjon til løpende oppgaver som følge av endringer i politiske og samfunnsmessige rammevilkår. Legeforeningen er en kompleks organisasjon med om lag 90 foreningsledd. Generalsekretær er leder for et bredt sammensatt og høykompetent sekretariat.

Sentrale oppgaver vil være

- Lede, organisere og utvikle sekretariatet hensiktsmessig og effektivt ut fra vedtatte mål og økonomiske rammer
- Være bindeledd overfor og yte service og støtte til president, sentralstyre, foreningsledd, medlemmer og øvrige tillitsvalgte
- Intern og ekstern informasjon, relasjonsbygging og annen kontaktskapende virksomhet

Ønsket bakgrunn og erfaring

- Generalsekretær må være lege
- God og relevant erfaring fra lederstilling/funksjon. Dokumenterte resultater som leder
- God innsikt i organisasjonsutvikling, medarbeiderutvikling etc. Erfaring fra utviklings- og endringsprosesser med dokumenterte resultater samt fra ledelse av ledergruppe/r
- Gode forutsetninger for å forstå grensesnittet mellom politikk og administrasjon. God rolleforståelse
- God erfaring fra administrative prosesser, økonomistyring/kontroll og personalledelse
- Nok innsikt/erfaring for å forstå de økonomiske perspektiver knyttet til det omfattende ansvaret for økonomi og disponering av midler
- Gode forutsetninger for å forstå politiske problemstillinger. God samfunnsforståelse/innsikt
- Godt nettverk og bra kontaktflate hos aktuelle målgrupper
- Det er en fordel med organisasjonserfaring og erfaring fra styrearbeid
- Gjerne lederutdanning

Personlige relasjoner/lederstil

- Visjonær og inspirerende «bakspiller» med et strategisk perspektiv og særlig god vurderingsevne
- Tydelig, løsningsorientert og gjennomføringssterk
- Analytisk, trives med komplekse problemstillinger
- Trygg, tillitvekkende, robust, modig og med stor arbeidskapasitet
- Samlende, god rolleforståelse, teamorientert og flink til å delegerere - samt følge opp
- Flink mellommenneskelig og som relasjonsbygger. God lytter, og flink til å kommunisere

For nærmere informasjon om stillingen kontakt gjerne vår rådgiver Per Inge Hjertaker hos Headvisor, tlf. 91 72 96 82. President Marit Hermansen kan også kontaktes på tlf. 91 64 12 39. Søknad sendes senest 17. januar 2021. Søknad sendes digitalt via Headvisor.no.

VIKARIAT I PRIVAT PRAKSIS

Vikariat i privat praksis, Notodden

Vikariat i et år ved Sentrumslegene i Notodden DA, Storgata 40. 3674 Notodden. Stilling framtrer fra 15.02.21.

Sentrumslegene er et veldrevet og innarbeidet 3-lege-praksis organisert som DA med selskapsavtale og i nternavtale. Fratredende lege eier 33 % av DA. Gruppe-praksisen har drevet med samme leger og i ca 7 år dog to legesenter slo seg sammen (Telegatalegesenter og Notodden legesenter).

Kontoret ligger i sentrum av Notodden. Det er kun 25 min. fra Kongsberg eller 45 min. fra Drammen. Legesenteret har 3 ansatte offentlig godkjent helsesekretærer i hhv. 100, 80 og 50% stilling. Det er et godt og stabilt arbeidsmiljø ved senteret. Legesenteret benytter journalsystem webmed. Vi har Norsk helsenett og systematisk internkontroll. Det er mulighet for bestilling av time/reseptor via hjemmesiden vår.

Kontaktperson:

Navn: Siamak Sadeghi
Telefon: 97602250
E-post: siamaksadeghi@hotmail.com

Fullstendig utlysningstekst på Legejobber.no

LEDIGE STIPENDIER – LEGATER – FOND

STIPENDIER FÖR FORSKARE OCH
FORSKARSTUDERANDE FÖR STUDIER
UTOMLANDS INOM HUMAN NUTRITION
OCH STIPENDIER FÖR GÄSTFORSKARE

Henning och Johan Throne-Holsts stiftelse bildades 1976 genom en donation från Aktiebolaget Marabou. Stiftelsens syfte är att främja forskning inom human nutrition och näralliggande vetenskaper i Sverige och Norge. Stiftelsen delar årligen ut 1–2 miljoner SEK.

Under 2021 utlyser stiftelsen följande stipendier för forskning inom human nutrition och näralliggande vetenskaper:

- Postdoc stipendier för forskning utanför den sökandes eget land. Stipendierna kan beviljas företrädesvis inom 6 år efter disputationen och avser att täcka forskarens kostnader för resa och uppehälle under 1-2 år. Bidrag för medföljande kan även ingå.
- Stipendier till postdocs för kortare vistelse vid utländskt forskningscentrum som den sökande eller hemmainstitutionen har samarbete med för att ge möjlighet att genomföra speciella delstudier eller lära speciell teknik.
- Stipendier till forskarstuderande som behöver studera vid ett internationellt ledande centrum som ett led i sin forskarutbildning. Stipendierna beviljas för en period av 3–12 månader.
- Gästforskarstipendium till internationellt framstående forskare som är villig att arbeta i svenska eller norska forskargrupper under 1–6 månader för att stimulera kvaliteten i gruppens forskning.

För ansökningsformulär och ytterligare information se stiftelsens hemsida (www.throneholst.org) eller kontakta Marianne Lindblom, tel +46 70 375 38 34, e-mail info@throneholst.org

Ansökan för 2021 skall inlämnas **senast 1. mars 2021**.

Vikariat i privat praksis, Oslo

Spesialistlegepraksisen er en veldrevet og godt opparbeidet solopraksis med stor pasienttilgang og gode inntjeningsmuligheter uten avtale/refusjon. Grunnet oppnådd pensjonsalder for innehaveren, søkes vikar i 40-70% stilling i en senior-avtale, fra 1. februar 2021, med mulighet for overtagelse ved salg før juni 2021.

Praksisen ble startet i 2010 og har nå stabile pasientlister i tillegg til nye pasienter. Befolkningen i nærområdet, som bla. omfatter bydelene Østensjø, Bjerke og Alna med over 90.000 innbyggere, har ikke gynekolog med driftsavtale i rimelig nærhet.

Praksisen holder til i Helsebygget, Bryn senter (Østensjøveien 79, 0667 Oslo) i nye, lyse og store lokaler. Det er et trivelig samarbeidsmiljø med tre fastleger. Klinik for Alle, holder til samme sted, og det er mulighet for samarbeid med fysioterapeuter innen bekkenbunnsmerter og urogynekologi.

Spesialistlegepraksisen benytter Winmed 3 i tillegg til Pasient Sky, og er velutstyrt med ultralyd/Doppler samt elektronisk kolposkop. Fellesutgifter, inkludert laboratorium og sekretærtjeneste, deles mellom alle legene.

Søkeren må være godkjent spesialist i gynekologi og obstetikk, med norsk autorisasjon.

Skriftlig søknad med CV og referanser vil bli vurdert fortløpende og kan sendes til: Janette Khoury: epost: jakhoury@hotmail.com. Telefon: +47 47335511



ODD FELLOW
MEDISINSK-VITENSKAPELIG FORSKNINGSFOND
og
ASTA OG MIKAEL AKSDALS FOND FOR
MEDISINSK-VITENSKAPELIG FORSKNING

Odd Fellow Ordenen i Norge ønsker å støtte norsk medisinsk forskning med midler.

Forskningsmidler vil bare bli tildelt enkeltforskere, ikke grupper.
Forskningsmidler kan bare brukes til drift, ikke til lønn.

Frist for søknad om støtte til vitenskapelig arbeid fra årets tildeling av forskningsmidler må være oss i hende innen 15. januar 2021. Søknadsskjema fås ved henvendelse til sekretariatet på e-mail odd.fellow@oddfellow.no.

ODD FELLOWS FORSKNINGSFOND FOR
MULTIPEL SKLEROSE-SYKDOMMEN

Forskningsmidler vil bare bli tildelt enkeltforskere, ikke grupper.
Forskningsmidler kan bare brukes til drift, ikke til lønn.

Søknad om støtte til Odd Fellows forskningsfond for MS-sykdommen må være oss i hende innen 15. januar 2021.
E-post: odd.fellow@oddfellow.no.

ANESTESIOLOGI/SMERTEBEHANDLING

MAGNAT MEDISINSKE SENTER
Tverrfaglig avtalehjemlet smerteklinikk

www.magnatcenter.no - Adr. Drammensveien 130, inngang B8
Tlf. 22 60 62 00 - E-post. medisinske@magnat.nhn.no

Ansvarlig spesialist Lars Rustad


Smerteklinikken

Dag A. Kaare. Spesialist i anesthesiologi.
Dr.med. Morten Vinje. Spesialist i anesthesiologi.
Kirkeveien 64 A, 0364 Oslo. Telefon 23 20 28 00. Telefaks 23 20 27 99.



SMERTE-MEDISINSK INSTITUTT
Multidisiplinær avtalehjemlet smerteklinikk
Anestesileger med kompetanseområde smertemedisin
Dr.Med. Tore Hind Fagerlund
Dr. Wenche Sabel
Psykiater: Prof. Lars Tanum
Psykolog: Dr.Psychol Gunnar Rosen
Fysioterapeut: Sara Maria Allen
Adr. Sørkedalsveien 10 D, 0369 Oslo
Tlf. 23 33 42 50 - Mail adr. resepsjon@smi.nhn.no

INDREMEDISIN

Barstad, Johannes E./Barmed AS
A. Tidemandsgt. 20, 2000 Lillestrøm. Arbeids-EKG/24-timers BT/
spirometri/hjerterytmerregistrering mm. Generell indremedisin.
Timebestilling/Kort ventetid/**Tlf. 63 81 21 74**/e-mail: post@barmed.nhn.no
Tilknytning NHH. **Driftsavtale.**

FORSKJELLIGE SPESIALITETER

**RÅDGIVNING OG BEHANDLING AV RUSPROBLEMER**

Et problematisk forhold til alkohol og medikamenter blir kartlagt og utredet som helseproblem. Behandlingsstedet er en livssynsnøytral, ideell stiftelse og har avtale med Helse Sør-Øst. Pasientene betaler egenandel som i spesialisthelsetjenesten ved poliklinisk behandling, ingen betaling ved innleggelser. Klinikken holder til i Apalløkkveien 8, 0956 Oslo. Telefon: 22 90 26 60. Hjemmeside: incognito.no
E-post: kontakt@incognito.no

Vil du annonsere for din spesialistpraksis?

Gå til www.legespesialister.no for gratis registrering på nett.

Ønsker du annonse her? Kontakt oss på post@legespesialister.no, så hjelper vi deg med utforming.



Legespesialister.no
TIDSSKRIFT FOR DEN NORSKE LEGEFORENING

AKTUELT I FORENINGEN

FRA PRESIDENTEN

Et håp for det nye året



MARIT HERMANSEN
PRESIDENT

Mine foreldre ønsket seg snille barn til jul. Jeg har ofte lagt til fred på jord og rolige dager. I år ønsker jeg meg lite smitte og nye vaksiner.

En ting er sikkert, det blir en annerledes jul. For noen blir det mer jobb og lange dager. Jeg håper likevel dere finner rom for mid-dager med de viktigste, om det ikke blir så mye besøk. Turer i nærmiljøet, om det ikke blir så mye reising. Og rikelig med fjas, om det ikke blir så mye fest. Vi må tenke stort og utenfor boksen – og det kan ofte blir bra.

2020 vil bli husket for koronapandemien. Og vi vet enda ikke hvordan historien til slutt vil se ut. Legeforeningen arrangerte en erfaringskonferanse om covid-19 i oktober. Det resulterte i en rapport som ble over-sendt koronakommisjonen og departemen-tet. Vi må lære av hverandre underveis, men også lære for framtida. Konferansen samlet bredden og spissen i den norske helsetjenes-ten. Dette var beretningen om en varslet krise; vi var for dårlig forberedt. Men det var også beretningen om pågangsmot, innovasjon og faglig pionerånd. Vi har måttet tenke stort og utenfor boksen i året som har gått – og det har ofte gått bra.

Landsstyremøtet i starten av desember viste at Legeforeningen leverer på de fleste områder, også under en pandemi. Vi har fått viktige gjennomslag i statsbudsjettet, forhandlet på alle tariffområdene, digitali-sert tillitsvalgtopplæringen og vi har arran-gert over 1000 digitale møter. Vi har hele veien opprettholdt stor aktivitet i Legefor-eningen og hatt mange gode medieoppslag. Og nå forbereder vi oss til valgkampen med kampanjen «Helse og trygghet først».

Da nyheten om vaksinegjennombruddet nådde oss i november, gikk børsene i været og vi øynet håp. Diskusjonene går allerede livlig om hvem som skal ha ansvar for hva, hvem som skal få vaksiner først, bivirknin-ger og effekt. Også denne gangen må vi huske at vi er privilegerte som har en sterk offentlig helsetjeneste og finansielle musk-ler til både å kjøpe og distribuere vaksine-ne. Vi trenger åpenhet og godt samarbeid mel-lom fastlegene og myndighetene, slik at vi får god oppslutning og treffer de som trenger det mest.

Vi er helt avhengige av internasjonalt engasjement og samarbeid for at også de som har dårlig utbygd helsetjeneste og små finansielle muskler, får del i vaksinasjonen. Tilgang til livsnødvendige vaksiner er en menneskerettighet. Global vaksinedekning er helt nødvendig for at vi skal lykkes i å bekjempe pandemien. Norge bidrar gjennom WHO og vaksinealliansen GAVI, men vi trenger også produksjonsmiljøer i Norge som ivaretar våre og verdens fram-tidige behov for vaksiner, medisiner og smittevernustyr.

På vei inn i julehøytiden skal vi stoppe opp og være takknemlige over fellesskapet. Alle har bidratt med stort og smått for å dempe smitten. Vaksinene er på vei, sola har snudd og det er lys i tunellen. Riktig god jul, med håp og tro på et godt nytt år.

– Selv erfarne folk kan gjøre feil. Vi må aldri slutte å være oppmerksomme på det.

Da det stormet som verst rundt den tidligere legen til skilandslaget, Fredrik S. Bendiksen, var støtten fra Legeforeningen god å ha.

Hvis noen spør deg hva du spiste til middag for seks uker siden, hva svarer du da? Sannsynligvis må du bla tilbake i kalenderen. Hvor var du, hva gjorde du, og hvilke vurderinger gjorde du akkurat den dagen som førte til at du valgte å spise akkurat den middagen?

Da den tidligere landslagslegen Fredrik S. Bendiksen forsto at han hadde gitt langrensløper Therese Johaug en krem for infiserte såre lepper som inneholdt det forbudte stoffet clostebol, var det dette han måtte gjøre. Halvtime for halvtime måtte han rekonstruere de aktuelle dagene for å lage en tidslinje han visste var riktig.

Bendiksen hadde heldigvis både kalender og notater, og det var dermed ikke veldig vanskelig å være helt tydelig på hva han hadde gjort og sagt til enhver tid.

– Og jeg innså med en gang at her hadde jeg gjort en feil.

Har gått fire år

Fredrik S. Bendiksen tar imot Aktuelt i foreningen hjemme på Hamar. I det rødmalte huset, med langstrakt utsikt over Hedmarksjorder og E6 i det fjerne, har han bodd sammen med kona siden 1982. To barn har vokst opp i huset, og senere har fem barnebarn løpt ut og inn av dørene. I flere år hadde de også legekontor i underetasjen, der allmennlegen Bendiksen tok imot pasienter.

– Jeg pleier å si at herfra må de bære meg ut, spøker 66-åringen mens han skjenker kaffe.

Det har gått drøye fire år siden livet hans ble snudd på hodet, og den relativt ukjente legen ble betydelig mer kjent for Norges befolkning.

13. oktober 2016 sprakk nyheten om at Therese Johaug hadde avlagt positiv dopingprøve. Sammen med lege Fredrik S. Bendiksen, kommunikasjonssjef i Norges Skiforbund, Espen Graff og leder i langrennskomiteen, Torbjørn Skogstad, satt hun sønderknust på pressekonferansen samme dag og fortalte at hun var uskyldig. Hun hadde stolt på legen sin da han sa at kremen hun hadde brukt for en solbrent leppe, var trygg. Bendiksen tok på seg all skyld, og kunngjorde at

han trakk seg som lege for skilandslaget med umiddelbar virkning.

Fire år senere kan han fortsatt mane frem krystallklare bilder i hodet fra dagene før og under pressekonferansen.

– Det var helt forferdelig. Og surrealistisk. En følelse av at dette skjer ikke meg, men du skjønner jo at det gjør det, sier han.

Verdifull støtte fra Legeforeningen

Allerede før pressekonferansen tok Bendiksen kontakt med Legeforeningen for juridisk bistand. Som medlem kan man få rådgivning og bistand i saker som gjelder utøvelsen av yrket som lege.

– Jeg fikk åpen dør til Legenes hus umiddelbart. I den første samtalen, før pressekonferansen, snakket jeg med rådgivere fra juridisk avdeling og kommunikasjon. Det var nyttig av flere grunner: Jeg fikk fortalt historien min til fagpersoner jeg umiddelbart kjente at ville meg vel. Så fikk jeg fortalt alt i sin helhet og svart på noen oppklarende spørsmål der rådgiverne ikke hang helt med. De trygget meg veldig på at dette var etterrettelig og hang sammen.

«Hvis du kommer i en vanskelig situasjon som lege, så er det profesjonelle rådgivere i Legeforeningen som du kan be om hjelp»

FREDRIK S. BENDIKSEN,
TIDLIGERE LANDSLAGSLEGE

Han fortsetter:

– Og så var jo juridisk avdeling i Legeforeningen med meg hele veien, ved advokatene Jørgen Stålhane og Anders Schrøder Amundsen. Fra avhørene i Antidoping Norge, som for øvrig var ekstremt strukturert og godt gjennomført, til jeg vitnet for Therese i idrettens voldgiftsrett, CAS, i Sveits. Det var godt å ha deres spesialistkompetanse i ryggen.

Fredrik S. Bendiksen hadde ikke noe særlig personlig forhold til fagforeningen sin før denne hendelsen. Han ble studentmedlem på slutten av 70-tallet, og betalte kontingenten fordi han var stolt av yrket og foreningen.

– Litt fleipete har jeg sagt til generalsekretær Geir Riise og president Marit Hermansen at jeg i hvert fall er et av de medlem-

mene som har fått mye igjen for kontingenten, sier Bendiksen, og understreker, mer alvorlig:

– Det er viktig at kollegaene mine vet om at hvis de kommer i en vanskelig situasjon som lege, så er det profesjonelle rådgivere i Legeforeningen som de kan be om hjelp.

Å gjøre feil som lege

Antidoping Norge henla saken mot Bendiksen ettersom han ikke hadde utvist forsett. Den erfarne idrettslegen har i ettertid brukt mye tid på å filosofere over hvordan han kunne gjøre en slik feil. Tankene har gått til legekollegaene som nylig streiket på grunn av for høyt arbeidspres.

– Hvis arbeidspresset ditt er for stort over tid, og kravene hele tiden overstiger det du med rimelighet kan levere, så er min påstand at risikoen for feil øker. Det er den eneste årsakssammenhengen jeg kan se nå, fire år senere. Jeg hadde vært igjennom en helt ekstrem arbeidsperiode med veldig store krav, i tillegg til sykdom i familien som tok mye oppmerksomhet. Det ble rett og slett for mye. Noen av kontrollpunktene som normalt slår inn, gjorde ikke det, sier han og fortsetter:

– Jeg vet ikke om noen som skal ha bedre forutsetninger for å unngå å gjøre en sånn feil enn meg. Men det illustrerer også et sentralt poeng som har vært viktig for meg å få frem: Selv erfarne folk kan gjøre feil. Vi må aldri slutte å være oppmerksomme på det.

Nettopp det å gjøre feil som helsearbeider, har Bendiksen brukt mye tid på å snakke om for kollegaer. Han har holdt flere foredrag om sin opplevelse og tiden etter, blant annet for Overlegeforeningen. Flere erfarne kollegaer kom da bort til ham i etterkant og fortalte om feil de selv hadde gjort, som de ikke hadde snakket med noen andre om før.

– Det er et tankekors for oss som har dette yrket, ofte snakker vi ikke med noen. Fordi vi er så opptatt av at vi skal hjelpe andre og være på tilbudssiden. Jeg tenkte også det i forkant av pressekonferansen, «Dette ordner jeg på egenhånd. Her har jeg oversikten». Han legger til:

– Jeg var ikke forberedt på det som kom etterpå.

Bendiksen kjørte alene hjem til Hamar etter pressekonferansen på Ullevål i Oslo. Han klarte seg fint, helt til han skulle låse seg inn hjemme. Da kom panikkangsten og en kraftig, fysisk reaksjon. Mediepresset var enormt, og i begynnelsen ble det vanskelig



ÆRLIG: – Det er et tankekors for oss som har dette yrket, ofte snakker vi ikke med noen. Fordi vi er så opptatt av at vi skal hjelpe andre og være på tilbudssiden, sier lege Fredrik S. Bendiksen. Foto: Vilde Baugstø.

å gå ut av huset uten å konstant se seg over skulderen. Han og kona begynte å gå forsikrings turer etter mørket hadde senket seg. Han forteller om flere sterke møter med venner og bekjente i denne perioden. Gode klemmer og ekte medfølelse.

Støtte fra kollegaer

En representant fra Legeforeningens støttekollegaordning tok også tidlig kontakt. Støttekollegaordningen er et tilbud om å få prate med en kollega i en periode med ekstra påkjenninger, enten profesjonelt eller privat. På dette tidspunktet hadde allerede en god kollega og kamerat av Fredrik S. Bendiksen koblet ham sammen med en psykiater. Psykiateren hadde selv stått i stormen og kunne lytte og samtidig dele sine råd og erfaringer. De to hadde verdifulle samtaler, forteller Bendiksen.

– Veldig mange har tatt kontakt, både i den akutte fasen og senere. Og så er det noen som du kanskje ville forventet at hadde tatt kontakt, som ikke har gjort det. Det syns jeg var sårt. Men sånn er det i noen

situasjoner i livet, det skiller vannet litt. Det fikk jeg en tydelig erkjennelse av.

Han har bare gode ord å si om sin tidligere arbeidsgiver, Norges Skiforbund.

– Til dags dato har jeg aldri hørt et vondt ord fra noen i Skiforbundet. Ledelsen der har tatt kontakt med jevne mellomrom for å høre hvordan det går. Det har betydd

FREDRIK S. BENDIKSEN (66)

Utdannet cand.med. fra Universitetet i Oslo i 1982, over 20 års arbeid som allmennlege, med idrettsmedisin som spesialfelt.

Vært mangeårig laglege for Storhamar Hockey og Hamarkameratene.

Vært laglege for det norske skøytelandslaget, langrennslandslaget og kvinnelandslaget i fotball.

Var laglege under OL i Atlanta (1996), Torino (2006) og sjefslege for den norske troppen under OL i Sochi (2014).

Fra 1995–2003 arbeidet han for Pfizer Norge, som leder for selskapets medisinske avdeling og deretter som administrerende direktør.

Fra 2006–2011 arbeidet han som Senior Vice President, Research & Development, for Nycomed med base i Sveits og Tyskland.

Æresmedlem, Norsk Idrettsmedisinsk Forening (2007).

IOC Sports Medicine Diploma (2015).

Leger i vitenskapelige stillinger fyller 30 år

masse. De vet jo veldig godt hvor glad jeg var i jobben, og at jeg synes dette var fryktelig tungt. De har vært svært omtensomme.

En omsorgsfull leder

I dag ser han seg ikke lenger over skulderen når han går ute, livet er bedre enn det var for fire år siden. Den tidligere landslagslegen har også vært leder og jobbet med lederutvikling i mange år, og har fortsatt regelmessige samtaler med erfarne ledere i flere bransjer. Folk som har jobbet tett med ham, beskriver Bendiksen som en tillitsvekkende og god samtalepartner, svært dyktig faglig. Som leder har han vært opptatt av å fokusere på sine medarbeideres gode egenskaper. Men det aller viktigste som leder, mener Bendiksen, er å ha et godt hjerte.

– Det handler om omtanke for medarbeiderne dine, å være tydelig, men også la folk få lov til å være gode. Å være glad i mennesker er også en viktig lederegenskap, for det er mennesker vi leder og det er mennesker som skaper resultatene. Det er akkurat det samme som å være en god doktor; å ville folk vel. Og du må være flink til å kommunisere, være etterrettelig og ordentlig. Du må alltid kunne svare på spørsmålet «Hvorfor». Det er også et fellestrekk mellom legeyrket og det å være leder. Klarer du det og folk forstår hva du sier, så trenger de ikke alltid å være enige med deg, men du har i hvert fall latt dem få lov til å forstå hvor du kommer fra.

Dette verdigrunnlaget har Fredrik S. Bendiksen i stor grad tatt med seg fra sin mor.

– Hun var en klok dame med seksårig grunnskole. Hun sa til meg: «Respekter andre mennesker og snakk sant. Hardt arbeid hjelper, og sammen med andre kan du utrette uendelig mye mer enn du kan alene.»

Selv vokste han opp ytterst i havgapet utenfor Harstad på 50- og 60-tallet, i en slekt der de fleste drev med jordbruk eller fiske. Foreldrene ble ifølge ham selv «veldig bekymret» da han fortalte at han ville bli doktor.

– Men sånn ble det nå. Resten er historie. Og jeg har ikke angret en dag på at jeg bestemte meg for å studere medisin, at jeg gjennomførte, og at jeg har fått lov til å ha den lange yrkeskarrieren jeg har hatt. Det er jeg veldig glad for.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Jubileumsåret har bydd på nye utfordringer for legene som jobber med forskning og undervisning.

Siden korona-nedstengningen i mars har yrkesforeningen fått et dytt i retning av en mer digital hverdag.

– Medlemmene våre har gjort en stor innsats for å få på plass fungerende undervisningsopplegg for studentene, sier Marius Widerøe, leder for Leger i vitenskapelige stillinger (LVS).

Han forteller at studentene har vært tilfredse med den digitale praksisundervisningen og at enkelte til og med mener at opplegget nå har blitt bedre. Det blir derfor spennende å se hvordan undervisningen foregår når pandemien er over.

Fokusområder

Widerøe har et drøyt år bak seg som LVS-leder. Han har dannet seg et klart bilde av hva som blir viktig å fokusere på fremover. I dag kombinerer brorparten av vitenskapelige ansatte leger sin akademiske stilling med klinisk stilling. Yrkesforeningen ønsker å øke forståelsen hos lederne i sykehusene og blant kliniske kolleger om at forskning og undervisning er viktig.

– Derfor skal kombinerte stillinger være attraktive. Når samme lege jobber på klinikk, med forskning og undervisning, er det en fordel for både sykehusene og universitetene, opplyser Widerøe og utdyper hvorfor:

– I klinisk arbeid øker kvaliteten når det blir større fokus på evidensbasert medisin og kvalitetsforbedringsarbeid. Medisinstudentene og leger i spesialisering får relevant og godt nivå på undervisningen når legene har kombinerte stillinger.

LVS jobber også for lønnsutviklingen til leger i bistillinger ved universitetene. I tillegg gjennomfører foreningen i år en kartlegging av arbeidsforholdet til medlemmene. Hensikten er å få et systematisk innblikk i de problemstillingene som medlemmene møter i sitt daglige arbeid.

Historien og milepæler

LVS ble dannet som en spesialforening i Trondheim 26. oktober 1990. Tre år senere fikk de status som yrkesforening.

– Det ga oss fast forankring i Legeforeningens



LEDER LVS: Marius Widerøe ønsker at kombinerte forsker- og klinikerstillinger skal være attraktive. Foto: Geir Mogen

gens organisasjon og mulighet til å få hjelp fra sekretariatet og økonomisk støtte, sier Anna Midelfart.

Hun var leder i periodene 1990 til 1994 og fra 2005 til 2009. Midelfart var sentral i organiseringen av de forskningspolitiske konferansene som LVS holdt hvert år.

Før 1994 hadde stipendiatene knyttet til medisin obligatorisk medlemskap i Yngre legers forening. Nå kunne de velge LVS som yrkesforening. Gjennom foreningen fikk legeforskerne en identitet og noen som kjempet for å ivareta lønns- og arbeidsvilkårene deres både overfor myndigheter og arbeidsgiver. Ved årtusenskiftet var antallet medlemmer i overkant av 500. I dag er det 730.

Arbeidet med å rekruttere leger til forskning og å styrke forskningens vilkår, ble etter påtrykk fra LVS, et satsningsområde i Legeforeningen i perioden 2009–2011. De senere år har foreningen hatt fokus på å påvirke myndighetene til å få flere vitenskapelige ansatte over i faste stillinger ved universitetene.

LVS deler hvert år ut Orkidéprisen. Det er en utmerkelse til personer for fremragende innsats for leger i vitenskapelige stillinger i medisin i Norge.

STIG KRINGEN

stig.kringen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Vellykket, digitalt faglandsråd

Faglandsrådet 2020 gikk av stabelen som et digitalt møte på grunn av pandemien. Flere faglige interessante diskusjoner ble løftet, og en resolusjon om overbehandling i livets siste fase ble vedtatt.

3. november var datoen for faglandsrådet 2020, som i hovedsak ble holdt som et digitalt møte. Knappe 20 personer var også til stede i kurs- og konferansesenteret på Legenes hus, som under normale forhold tar 120 personer. De fleste deltok dermed digitalt, og de som var interesserte kunne følge møtet på Facebook.

Legeforeningens fagstyre ble opprettet i 2018. Faglandsrådet arrangeres én gang i året og legger føringer for det medisinsk-faglige arbeidet i foreningen.

– Pandemien har selvsagt preget fagstyrets arbeid. Men jeg mener vi har god styringskurs mot faglandsrådet 2021. En effekt av pandemien er at vi har hatt mer kontakt med Helsedirektoratet. De trenger vår faglige kompetanse – ikke minst under en pandemi, sa leder av fagstyret, Cecilie Risø, da hun åpnet møtet.

Delte ut grunnutdanningspris

Programmet inneholdt en organisatorisk del og en faglig del. Den organisatoriske delen tok blant annet for seg forslag til og valg av valgkomité, utdeling av Legeforeningens grunnutdanningspris og årsberetning.

Ståle Sagabråten, allmennlege og medlem av fagstyret, delte ut den første grunnutdanningsprisen, som består av et diplom og 50 000 kroner.

Den norske legeforenings pris til beste undervisning i medisinsk grunnutdanning skal gå til enkeltpersoner eller fagmiljø som oppleves som gode rollemodeller ved å dele sitt engasjement for faget. Prisen er opprettet for å stimulere til innsats i den norske medisinske grunnutdanningen, og sette fokus på medisinsk grunnutdanning og undervisning som en naturlig del av legerollen.

– Det har kommet inn mange gode nominasjoner. Priskomiteen velger å gi grunnutdanningsprisen til UNNs infeksjonsavdeling, ved Vegard Skogen, Dag Seeger Halvorsen og Gun Grimnes. De er nominert av et helt kull medisinstudenter i Tromsø, sa Sagabråten.

Medisinstudentene begrunnet blant annet sin nominasjon med at legene på infeksjons-



KOMBINASJON: Faglandsrådet 2020 ble i hovedsak arrangert som et digitalt møte, med knappe 20 personer til stede på Legenes hus. Man kunne også følge møtet via Facebook. Foto: Vilde Baugstø

posten gjør en utrolig god jobb i å motivere, engasjere og utdanne medisinstudenter. De forteller om super formidlingsevne, godt humør og en trygg og god læringsarena.

Vegard Skogen takket på vegne av prisvinnerne.

– Takk til medisinstudentene som har nominert oss. Også takk til Legeforeningen for at de har prioritert grunnutdanning. Så vil jeg slå et slag for god undervisning. Det tror jeg er viktig, ikke bare for oss helsearbeidere og studenter, men for alle som bruker helsevesenet, sa Skogen.

Diskuterte Gjør kloke valg

Et av de faglige temaene var Gjør kloke valg, en kampanje for å få ned overbehandling og overdiagnostisering. Ketil Størdal og Stefan Hjørleifsson, henholdsvis talsperson og leder for kampanjen i Norge, orienterte om status.

– I løpet av det siste året har vi fått med oss 11 ulike fagmedisinske foreninger i kampanjen. Denne høsten har Norsk onkologisk forening kommet med sine anbefalinger, og Norsk forening for allmennmedisin og barnelegene har fornyet sine anbefalinger, sa Størdal.

Han viste også til at medisinsk overaktivitet er et felt som både politikere, helseforetakene og media er interesserte i, men at i 2020 har mediebildet naturlig nok vært dominert av koronasituasjonen. Det var planlagt en publikumskampanje våren 2020, men den ble forskjøvet til 2021.

Resolusjon

Også medisinsk overaktivitet i livets siste fase ble diskutert under faglandsrådet. Etter en lang og god diskusjon med flere innledere, vedtok faglandsrådet en resolusjon:

«All helsehjelp skal være basert på gode medisinske, helsefaglige og etiske vurderinger som respekterer og ivaretar pasientens ønsker og rettigheter. Beslutninger om medisinsk behandling skal være faglig forsvarlige og omsorgsfulle. All behandling må være til pasientens beste. Medisinsk overaktivitet i behandling av pasienter i livets siste fase kan forlenge livet, men en forlengelse vil ikke være til pasientens beste dersom behandlingen bare bidrar til å forlenge lidelse. (...)

Muligheten for en verdig avslutning med best mulig livskvalitet skal vektlegges i vurderinger om hva som er til pasientens beste. (...) Beslutninger om behandling i livets siste fase medfører behov for vurdering av medisinske, psykososiale og etiske problemstillinger.

Faglandsrådet oppfordrer alle fagmedisinske foreninger til å fremme anbefalinger for å sikre gode beslutningsprosesser i livets slutfase og å foreslå tiltak innen eget fagfelt for å redusere medisinsk overaktivitet som kan medføre overbehandling i slutfasen.»

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Kartlegger kommuneoverlegenes arbeidssituasjon

Leger i samfunnsmedisinsk arbeid understreker at tilstrekkelig kommuneoverlegeressurser i hver kommune må til for å sikre nødvendig og forsvarlig arbeid.

Under koronapandemien har kommuneoverlegene blitt satt på prøve. Mange har opplevd en voldsom arbeidsbelastning, og en telefon som ringer til alle tider. Behovet for informasjon om situasjonen er utømmelig.

En undersøkelse Legeforeningen har gjort blant 160 kommuneoverleger viser at det i over halvparten av kommunene i Norge kun er én kommuneoverlege. 35 kommuner har mellom to og fire kommuneoverleger, mens i syv kommuner er det flere enn fem. Over seks av ti kommuneoverleger var allerede presset før pandemien.

Må sikre kontinuitet

Helsedirektoratet kartlegger nå kommuneoverlegenes situasjon, og har bedt om innspill fra Leger i samfunnsmedisinsk arbeid (LSA), yrkesforeningen til kommuneoverlegene.

Direktoratet stilte følgende spørsmål: Hva er de største belastningene på kommuneoverlegene i pandemien? Hva er de største ressurs-flaskehalsene, og hva kan direktoratet allerede nå iverksette av tiltak for å avlaste kommuneoverlegene?

LSA har sendt brev til Helsedirektoratet med sine innspill, signert lederen i yrkesforeningen, Kirsten Andrea Toft.

– For å sikre en definert arbeidstid for kommuneoverlegen, og for å definere kommunens ansvar for samfunnsmedisinske beredskapsoppgaver i akuttmedisinske katastrofer og akutt smittevern, bør det etableres forpliktende beredskapsordninger for samfunnsmedisinsk kompetanse i kommunene i «normaltid», skriver Toft i brevet. Hun utdyper:

– Det må i tillegg planlegges ordninger for beredskapsvakt og overtidarbeid ved langvarige krisesituasjoner som den pandemien vi nå står i, samt å sikre kontinuitet i den samfunnsmedisinske kompetansen som bør være tilgjengelig for kommunen gjennom krisen.

Stor arbeidsbelastning

LSA understreker at det kommuneoverlegene opplever som mest tidkrevende i pandemien, er selve arbeidsbelastningen. Dette



TYDELIG: – Å gå i stadig beredskap for en mulig positiv prøve som krever umiddelbar oppstart av smittesporingsarbeid, oppleves belastende for de aller fleste, skriver Kirsten Andrea Toft, leder i LSA, på vegne av yrkesforeningen. Foto: Legeforeningen

gjelder kommuneoverleger i både små og store kommuner, i alle deler av landet.

– Kommuneoverlegene forteller om lite, om noe, fritid, kontinuerlig beredskapsarbeid, der man er tilgjengelig for arbeids-giver 24/7, i måneder i strekk. Det å gå i stadig beredskap for en mulig positiv prøve, som kan bli varslet når som helst på døgnet og krever umiddelbar oppstart av smittesporingsarbeid, oppleves belastende for de aller fleste, skriver Toft.

Hun understreker at mange kommuneoverleger i år ikke har fått tatt ut ferie, og har vært tilgjengelig for arbeidsgiver hver time av døgnet fra mars og fram til i dag. Ofte skjer denne belastningen som følge av kommunens «forventning» til sin kommuneoverlege, og uten forutgående avtaler om avklart arbeidstid eller økt kompensasjon. Avspasering av lange arbeidsdager eller avvikling av ferie er ikke mulig når det ikke er andre kommuneoverleger til å overta jobben ved ens eget fravær.

– Kommuner som ikke ser verdien av arbeidet som egen kommuneoverlege legger ned i denne spesielle tiden, og som er motvillige med tanke på kompensasjon for usedvanlig mye arbeid uten muligheter for avspasering, tærer også på motivasjonen til å være i langvarig beredskap for våre medlemmer, påpeker Toft.

Store nok stillinger

LSA mener det er behov for en stedfortreder for kommuneoverlegen, og særlig i tider

med langvarig krise. De påpeker at det imidlertid er viktig at stedfortreder og andre leger i smittevernarbeid har store nok stillinger for å kunne være tilgjengelig nok for arbeidet pandemihåndteringen krever.

På spørsmål om hvilke tiltak direktoratet allerede nå kan sette i gang, skriver LSA at å få mer ordnende beredskapsvaktforhold er det viktigste tiltaket for å bedre kommuneoverlegens situasjon kortsiktig.

– Vi får nå meldinger fra våre medlemmer om at flere kommuner nedskalere beredskapen betydelig. Dette gjør det mye mer krevende å øke beredskapen igjen under lokale og regionale utbrudd, skriver Toft.

LSA påpeker at det er avgjørende å øke stillingsstørrelsen til kommuneoverlegene.

– Det må være tilstrekkelig kommuneoverlegeressurser i hver kommune til å sikre nødvendig og forsvarlig samfunnsmedisinsk arbeid. LSA mener det må være minimum 50 prosent stilling i alle kommuner og 100 prosent stilling i kommuner fra 5000 innbyggere.

Toft og LSA avslutter brevet med å understreke at de er glade for at temaet utredes av Helsedirektoratet, og at de gjerne stiller på digitale møter for å drøfte både kortsiktige og langsiktige tiltak videre.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Prisdrøys til leger

Legeforeningen deler hvert år ut flere priser til leger som har utmerket seg innenfor ulike områder.

Utdelingen skjer vanligvis på landsstyremøtet. På grunn av pandemien blir det imidlertid ingen formell utdeling før landsstyremøtet i 2021, men prisvinnerne mottar fortsatt prisene og premien i år.

Lederprisen

Legeforeningens lederpris deles ut til en lege som er, eller nylig har vært, leder. Vedkommende skal ha vist god evne til dialog med ansatte med tydelige faglige og økonomiske mål for virksomheten. Lederprisen 2020 går til professor Jørund Straand ved institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo (UiO). Straand har vært leder for Avdeling for allmennmedisin ved UiO siden 2011.

Straand betegnes som en bauta i det allmennmedisinske forskningsmiljøet. Han har løftet allmennmedisin fra et sideprosjekt ved UiO til et hovedfag. Straand har i tillegg til lederoppgavene ved UiO og egen forskning, deltatt aktivt i spesialistutdanningen i allmennmedisin.

Kvalitetspriser

Legeforeningen deler ut kvalitetspriser innenfor primær- og spesialisthelsetjenesten. Prisene skal stimulere til kvalitetsarbeid i helsetjenesten, med vekt på pasientfokus. Kommuneoverlege i Molde, Cato Innerdal, er vinner av kvalitetsprisen for primærhelsetjenesten. Innerdal har vært en pådriver for

å redusere forskrivning av A- og B-preparater på en systematisk måte, som har resultert i 20 prosent nedgang.

Kvalitetsprisen for spesialisthelsetjenesten går til prosjektgruppen for Kvalitet i behandling av tykktarmskreft, Helse Nord, ved Trond Dehli. Prosjektet har vært viktig for å sikre lik behandling ved alle gastrokirurgiske enheter i helse Nord, og nettverksbyggingen blant deltakerne har vært av stor betydning.

Marie Spångberg og forebyggende medisin

Marie Spångberg-prisen er opprettet for å stimulere kvinnelige leger til vitenskapelig innsats. I 2020 går denne prisen til Maria Skytioti, som førsteforfatter på artikkelen *Internal Carotid Artery Blood Flow Response to Anesthesia, Pneumoperitoneum, and Head-up Tilt during Laparoscopic Cholecystectomy. Anesthesiology* (2019), som er en del av introduksjonen av ny teknologi og nye behandlingsmetoder innen kirurgi.

Legeforeningens pris for forebyggende medisin har som formål å vekke interesse for forebyggende medisin. I 2020 går prisen til Tone Hakvåg Rønning, Ellen Karine Grov og Torben Wisborg for artikkelen «Dødsfall og personsaker ved bruk av ATV og snøscooter i Nord-Norge i 2013-14». Studien gir verdifull kunnskap om ulykker knyttet til bruk av motoriserte terrengkjøretøy, og er et godt utgangspunkt for videre arbeid med å iverksette forebyggende tiltak.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling



**DEN NORSKE
LEGEFORENING**

SENTRALSTYRET 2019–2021

President Marit Hermansen
Visepresident Anne-Karin Rime
Kristin Kornelia Utne
Clara Bratholm
Ole Johan Bakke
Nils Kristian Klev
Marit Karlsen
Frøydis Olafsen
Geir Arne Sunde

SEKRETARIATSLEDELSEN

Generalsekretær Geir Riise
Samfunnspolitisk avdeling,
avdelingsdirektør Jorunn Fryjordet
Jus og arbeidsliv, avdelingsdirektør
Lars Duvaland
Medisinsk fagavdeling, avdelings-
direktør Kari Jussie Lønning
Økonomi- og administrasjons-
avdelingen, avdelingsdirektør
Erling Bakken

POSTADRESSE

Den norske legeforening
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

BESØKSADRESSE

Christiania Torv 5
Telefon: 23 10 90 00
Faks: 23 10 90 10

Oversikt over sentralstyrets
e-postadresser, se
legeforeningen.no/sentralstyret
Ansattes e-postadresser finnes på
legeforeningen.no/kontakt



UTDELING: Vinnerne av Legeforeningens priser vil få en offisiell utdeling på landsstyremøtet i 2021. Bildet viser president Marit Hermansen på scenen under landsstyremøtet i 2019. Foto: Thomas Barstad Eckhoff/Legeforeningen

Faglige medarbeidere

Tidsskriftets faglige medarbeidere representerer ulike medisinske spesialiteter og fagområder. De benyttes ved behov for medisinske råd, kommentarer og vurderinger, blant annet ved fagfellevurdering av vitenskapelige manuskripter. Mer informasjon om deres bakgrunn finnes på www.tidsskriftet.no

Andreassen, Ole A.
Aurlien, Dag
Austad, Joar
Bachmann, Ingeborg Margrethe
Backe, Bjørn
Bakken, Inger Johanne
Bartnes, Kristian
Berentsen, Sigbjørn A.
Berg, Tore Julsrud
Bergan, Stein
Berild, Dag
Berntsen, Erik Magnus
Berntsen, Gro Karine Rosvold
Birkeland, Kåre Inge
Bjørner, Trine
Bramness, Jørgen Gustav
Brantsæter, Arne Broch
Bratlid, Dag
Brattebø, Guttorm
Braut, Geir Sverre
Bretthauer, Michael
Brodal, Per Alf
Brustugun, Odd Terje
Braarud, Anne-Cathrine
Bøhmer, Ellen
Chaudhry, Farrukh Abbas
Christiansen, Rolf Espen Falk
Claudi, Tor
Dale, Ola
Dietrichs, Espen
Døllner, Henrik
Ebbing, Cathrine
Ellingsen, Christian Lycke
Engelsen, Bernt
Eri, Lars-Magne
Eskild, Anne
Faiz, Kashif
Flottorp, Signe Agnes
Flægstad, Trond
Fredheim, Olav Magnus
Fretheim, Atle

Frich, Jan
Fønnebo, Magne Vinjar
Førde, Reidun
Gilbert, Mads
Gilhø, Nils Erik
Gisvold, Sven Erik
Gradmann, Christoph
Grimsrud, Tom Kristian
Grydeland, Thomas B.
Gulbrandsen, Pål
Gulseth, Hanne Løvdal
Hagve, Tor-Arne
Hannestad, Yngvild Skåtun
Hanoa, Rolf
Hansen, John-Bjarne
Hartmann, Anders
Hasle, Gunnar
Haug, Jon Birger
Haugen, Trine B.
Haugaa, Kristina H.
Helland, Åslog
Hilt, Bjørn
Hjartåker, Anette
Hjelmesæth, Jøran Sture
Hofmann, Bjørn
Hokland, Bjørn M.
Holme, Øyvind
Holmøy, Trygve
Houge, Gunnar
Hunskår, Steinar
Husebekk, Anne
Høye, Anne
Høye, Sigurd
Høymork, Siv Cathrine
Haave, Per
Haaverstad, Rune
Ihle-Hansen, Hege
Iversen, Ole-Erik
Jacobsen, Geir Wenberg
Jakobsen, Jarl Åsbjørn
Jenum, Anne Karen

Johansen, Rune
Johansen, Truls E. Bjerklund
Juel, Niels Gunnar
Jørgensen, Anders Palmstrøm
Kerty, Emilia
Kirkengen, Anna Luise
Kiserud, Torvid Waldemar
Kran, Anne-Marte Bakken
Kristiansen, Ivar Sønbo
Krohg-Sørensen, Kirsten
Krohn, Jørgen Gitlesen
Kurz, Kathinka Dæhli
Kvestad, Ellen
König, Marton
Kørner, Hartwig
Lang, Astri M.
Larsen, Alf Inge
Larsen, Øivind
Lassen, Kristoffer
Lie, Anne Kveim
Lillebø, Kristine
Lærum, Ole Didrik
Løberg, Magnus
Madsen, Steinar
Mahesparan, Rupavathana
Manner, Ingjerd W.
Meisingset, Tore Wergeland
Meland, Eivind
Midelfart, Anna
Mørch, Kristine
Nakken, Karl Otto
Nakstad, Per Hjalmar
Nessa, John N.
Nestaas, Eirik
Nielsen, Rune
Nilsen, Kristian Bernhard
Nissen-Meyer, Lise Sofie H.
Nordbo, Svein Arne
Nordrehaug, Jan Erik
Nylenna, Magne
Olsen, Anne Olaug
Paulssen, Eyvind J.
Paus, Benedicte
Pihlstrøm, Lasse
Prescott, Trine
Pukstad, Brita Solveig
Raknes, Guttorm
Randsborg, Per-Henrik
Ranhoff, Anette Hylene

Reed, Wenche
Reiso, Harald
Retterstøl, Kjetil
Risnes, Kari Ravndal
Risøe, Cecilie
Rogne, Tormod
Rosvold, Elin Olaug
Ræder, Johan C.
Rørtveit, Guri
Salvesen, Kjell Åsmund
Salvesen, Rolf
Samersaw-Lund, Miriam May Brit
Sandberg, Mårten
Simonsen, Gunnar Skov
Skjeldestad, Finn E.
Slørdal, Lars Johan
Solberg, Steinar K.
Sorteberg, Angelica
Spigset, Olav
Staff, Annetine
Steinsvåg, Sverre K.
Stray-Pedersen, Asbjørg
Sundsford, Arnfinn S.
Søreide, Kjetil
Tanbo, Tom G.
Thommessen, Bente
Tjønnfjord, Geir E.
Tysnes, Ole-Bjørn
Uhlig, Tillmann Albrecht
Ulvestad, Elling
Valeur, Jørgen
Viste, Kristin
Vettrhus, Morten
Wallenius, Marianne
Wergeland, Ebba
Westin, Andreas Austgulen
Wiseth, Rune
Wold, Cecilie Bendiksen
Wyller, Torgeir Bruun
Zahl, Per-Henrik
Zeiner, Pål
Øiesvold, Terje
Øksengård, Anne Rita
Ørstavik, Kristin
Øymar, Knut
Aasen, Tor
Aasland, Olaf
Aasly, Jan
Aavitsland, Preben



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

TIDSSKRIFTETS FORMÅL

Legeforeningen utgir Tidsskrift for Den norske legeforening som medlemsblad og medisinskvitenskapelig tidsskrift. Tidsskriftet skal:

- › være et organ for medisinsk utdanning som stimulerer til faglig vedlikehold og fornyelse for legen som allmenn kliniker
- › stimulere til medisinsk forskning og fagutvikling
- › bidra til holdningsdanning hos legene
- › videreutvikle etiske og kulturelle idealer i den medisinske tradisjon
- › fremme den helsepolitiske debatt

© Tidsskrift for Den norske legeforening

Gjengivelse av artikler, tabeller og illustrasjoner krever som hovedregel skriftlig tillatelse fra forfatterne og redaksjonen, og med Tidsskrift for Den norske legeforening som kildeangivelse.

For alle vitenskapelige artikler innsendt etter 1.1.2020 gjelder åpen tilgang-lisensen CC BY-ND 4.0. Artiklene vil være merket med denne lisensen. Bilder, illustrasjoner og andre elementer er også omfattet av lisensen dersom ikke annet er angitt i bildeteksten. Dersom elementer er rettighetsbelagt, må man kontakte rettighetshaver for gjenbruk.

REDAKSJONEN

Sjefredaktør Are Brean
Assisterende sjefredaktør Ragnhild Ørstavik
Redaksjonssjef Cathrine Idsøe
Digitalsjef Einar Ryvarden
Markedssjef Ellen Bye Knutsen
Vitenskapelig redaktør Siri Lunde Strømme
Publiseringsredaktør Martine Rostadmo
Medisinske redaktører
Lars Frich, Petter Gjersvik, Inge Rasmus Groote, Mette Kalager, Lise Skogstad Loftsgaard, Sofie Paus, Tor Rosness, Øyvind Stople Sivertsen, Kari Tveito, Liv-Ellen Vangsnes
Produksjonssjef Berit Seljebotn
Visuelt ansvarlig Lotte Grønneberg
Grafisk designer Hilde Lorentzen
Journalister Lisa Dahlbak Jacobsen, Irene Thoresen Rønold
Manusredaktører
Marit Fjellhaug Been, Stig Rognes
Tekniske redaktører Julie Didriksen, Gunn Marit Seberg, Paulina Ślusarczyk
Redaksjonskonsulent
Jorunn B. Kvarme
Markedskoordinatorer
Njål H. Anderssen, Tina Bjørnstad
Faste medarbeidere
Haakon B. Benestad, Kristoffer Brodwall, Kathrine Frey Frøslie, Ruth Halsne, Martin Hotvedt, Rita Gamlem Kristiansen, Charlotte Lunde, Stian Lydersen, Kåre Moen, Petter Morten Pettersen, Are Hugo Pripp, Jannike Reymert, Jo Røislien, Rune Skogheim, Eva Skovlund, Ketil Slagstad, Marianne Riksheim Stavseth, Mats Julius Stensrud, Christina Svanstrøm, Elisabeth Swensen, Magne Thoresen, Kari Toverud, Marit Tveito
Redaksjonskomité
Jeanette Solheimslid Bjørke-Bertheussen, Mette Brekke (leder), Cathrine Ebbing, Ane Brandtzæg Næss, Torben Wisborg

KONTAKT

Besøksadresse
Christiania Torv 5, Oslo

Postadresse
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

Sentralbord: 23 10 90 00
www.tidsskriftet.no

redaksjonen@tidsskriftet.no
annonser@tidsskriftet.no
oversettelse@tidsskriftet.no
stetoskopet@tidsskriftet.no

Utgiver
Den norske legeforening
Generalsekretær Geir Riise

Opplag 33 900
Antall utgivelser 18 numre per år
ISSN 0029-2001

Grafisk produksjon 07 Media

I NESTE NUMMER

Atrieflimmer og åpen hjertekirurgi

*Metallioner i blodet ved hofte-
protese*

Trombocytopeni hos kritisk syke

Nevrosyfilis

Neonatal abstinenssyndrom

Stillhet som virkemiddel



REDAKTØRANSVAR

Tidsskriftet redigeres etter redaktørplakaten, og alt som publiseres representerer forfatterens synspunkter. Disse samsvarer ikke nødvendigvis med redaksjonens eller Den norske legeforenings offisielle synspunkter med mindre dette kommer særskilt til uttrykk.



Tidsskriftet er medlem av Committee on Publication Ethics (COPE) - www.publication-ethics.org. Vi følger retningslinjene derfra og fra Vancouver-gruppen (International Committee of Medical Journal Editors) - www.icmje.org. Tidsskriftet er medlem av Den Norske Fagpresses Forening (www.fagpressen.no) og Tidsskriftforeningen (www.tidsskriftforeningen.no).



Dymista® - en klasse for seg¹

Flutikasonpropionat/azelastinhydroklorid

- Signifikant mer effektiv symptomlindring enn nasalt steroid alene til pasienter med allergisk rhinitt²
- Effekt på både nese- og øyesymptomer²
- Effekt etter 5 minutter^{*3}

* Innslettende effekt målt etter skåring av totale nesesyntomer (TNSS).

Steroid
+
antihistamin

Dymista®

flutikasonpropionat/azelastinhydroklorid



Utvalgt sikkerhetsinformasjon (basert på SPC godkjent av SLV: 31.05.2018)⁴

Indikasjoner: Symptomlindring ved moderat til alvorlig sesongrelatert og helårlig allergisk rhinitt hvis monoterapi med enten intranasalt antihistamin eller glukokortikoid ikke er tilstrekkelig.

Forsiktighetsregler: Nøye overvåking av pasienter med synsforandringer eller med tidligere økt okulært trykk, glaukom og/eller katarakt.

Bivirkninger: Svært vanlige (>1/10): Neseblod. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Hodepine, dysgeusi (ubehagelig smak) og ubehagelig lukt.

C Dymista «Meda»

Lokalt antihistamin + kortikosteroid.

ATC-nr.: R01A D58

T NESESPRAY: 1 dose Inneh.: Azelastinhydroklorid tilsv. azelastin 125 µg, flutikasonpropionat 50 µg, dinatriumedetat, glyserol, mikrokrystallinsk cellulose, karmellosennatrium, polysorbat 80, benzalkoniumklorid, fenyletylalkohol, renset vann. **Indikasjoner:** Symptomlindring ved moderat til alvorlig sesongrelatert og helårlig allergisk rhinitt, hvis monoterapi med enten intranasalt antihistamin eller glukokortikoid ikke er tilstrekkelig. **Dosering: Voksne og ungdom ≥12 år:** Regelmessig bruk er viktig for full terapeutisk effekt. Kontakt med øynene må unngås. En spray i hvert nesebor 2 ganger daglig (morgen og kveld). Behandlingsvarighet bør være i overensstemmelse med allergiutløsningsperioden. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever- og nyrefunksjon:** Data foreligger ikke. **Barn <12 år:** Anbefales ikke da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. **Eldre:** Dosejustering er uønskelig. **Administrering:** Til nasal bruk. Flasken bør ristes forsiktig før bruk i ca. 5 sekunder ved å vende den opp og ned. Før første gangs bruk må sprayen klargjøres ved å trykke pumpen ned og slippe 6 ganger. Etter >7 dager siden bruk, må den klargjøres på nytt. Etter at nesen er pusset skal oppløsningen sprøytes inn i hvert nesebor mens hodet bøyes fremover. Spraytuppen tørkes av og beskyttelseheften settes på plass etter bruk. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdstoffene. **Forsiktighetsregler:** Systemiske effekter av nasale kortikosteroider kan forekomme, særlig ved bruk i høye doser over lang tid. Mulige systemiske effekter kan omfatte Cushings syndrom, Cushinglignende trekk, adrenal suppresjon, veksthemming hos barn og unge, katarakt, glaukom, og mer sjeldent, en rekke psykiske eller adferdsmessige effekter, som omfatter psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon og aggresjon (særlig hos barn). Ved alvorlig leversykdom er det sannsynlig at systemisk eksponering for flutikasonpropionat er økt. Dette kan medføre høyere forekomst av systemiske bivirkninger og forsiktighet bør utvises. Behandling med høyere doser enn anbefalt kan medføre klinisk signifikant adrenal suppresjon. Ved bruk av doser som er høyere enn anbefalt, bør det vurderes å bruke ytterligere systemiske kortikosteroider i perioder med stress eller elektiv kirurgi. Det er rapportert veksthemming hos barn som får intranasale kortikosteroider i godkjente doser. Det anbefales at veksten hos ungdom overvåkes regelmessig. Ved hemmet vekst, skal dosereduksjon vurderes. Nøye overvåking er påkrevet hos pasienter med synsforandringer eller med tidligere økt okulært trykk, glaukom og/eller katarakt. Synsforstyrrelser kan forekomme ved bruk av systemiske og topiske kortikosteroider. Ved symptomer som tåkesyn/andre synsforstyrrelser skal pasienten vurderes for henvisning til øylege for evaluering av mulige årsaker, som grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs koroidretinopati (CSCR). Hvis det foreligger grunn til å tro at binyrefunksjonen er nedsatt, skal det utvises forsiktighet ved overføring av pasienter fra systemisk steroidbehandling til Dymista. Hos pasienter med tuberkulose, enhver type ubehandlet infeksjon eller som nylig har gjennomgått kirurgisk inngrep, eller fått skade på nese eller munn, skal mulige fordeler med behandling veies opp mot mulig risiko. Inneholder benzalkoniumklorid som kan forårsake iritasjon av neselinnen og bronkospasme. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se R01A D58. **Flutikasonpropionat:** Det er rapportert klinisk signifikante interaksjoner ved samtidig bruk av ritonavir, med systemiske kortikosteroidbivirkninger. Samtidig bruk av CYP3A-hemmere, inkl. kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske kortikosteroidbivirkninger. Kombinasjon bør unngås med mindre fordel oppveier økt risiko. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter. Under normale omstendigheter er det lave plasmakonsentrasjoner av flutikasonpropionat etter intranasal dosering pga. omfattende first pass-metabolisme og høy systemisk clearance via CYP3A4 i tarm og lever. Klinisk signifikante interaksjoner er derfor lite sannsynlig. Det tilrådes forsiktighet ved samtidig administrering av en potent CYP3A4-hemmer (f.eks. ketokonazol), pga. potensielt økt systemisk eksponering av flutikasonpropionat. **Azelastinhydroklorid:** Anbefalte nasale doser fører til svært lav systemisk eksponering. Det skal likevel utvises forsiktighet ved samtidig bruk av sedativa, alkohol eller legemidler med virkning på sentralnervesystemet, da sedativ effekt kan øke. **Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet:** Det er ingen eller begrenset data om bruk av azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat hos gravide. Bør bare brukes under graviditet hvis potensiell fordel oppveier potensiell risiko for fosteret. **Amming:** Det er ukjent om nasalt administrert azelastinhydroklorid/metabolitter eller flutikasonpropionat/metabolitter utskilles i morsmelk. Bør bare brukes ved amming hvis potensiell fordel oppveier potensiell risiko for den nyfødte/spedbarnet. **Fertilitet:** Begrenset data. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Neseblod. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Hodepine, dysgeusi (ubehagelig smak) og ubehagelig lukt. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Ubehag i nesen (inkl. neserirrasjon, stikking, kløe), nysing, nesetørhet, hoste, tørr hals, halsirrasjon. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Munntørhet. Svært sjeldne (<1/10 000): Hypersensitivitet, inkl. anafylaktiske reaksjoner, angioødem (hevsel i ansikt eller tunge og hudutslett), bronkospasme, svimmelhet, søvnløshet, glaukom, økt intraokulært trykk, katarakt, nasal septumperforasjon, slimhinneerosjon, kvalme, utslett, kløe, elveblest, fatigue (tretthet, utmattelse), svakhet. **Ukjent frekvens:** Tåkesyn, neseseår. Systemiske effekter kan forekomme, særlig ved bruk i høye doser over lang tid. Det er rapportert veksthemming hos barn som får nasale kortikosteroider. Det er mulig med veksthemming hos ungdom også. I sjeldne tilfeller er det observert osteoporose ved bruk av nasale kortikosteroider over lang tid. **Overdosering/forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering etter utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhets, forvirring, koma, takykardi og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelet mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger: For azelastin R01A D03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper: Klassifisering:** H - antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanisme:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virkningsmekanismer og viser synergistiske effekter mhp. forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Flutikasonpropionat er et syntetisk trifluorert kortikosteroid med svært høy affinitet til glukokortikoidreseptoren, og med potent antiinflammatorisk virkning. Azelastin har potent, langtidsvirkende antihistaminisk effekt, og har mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer syntese eller frigjøring av kjemiske mediatorer kjent for å være involvert i tidlige og sene stadier av allergiske reaksjoner, f.eks. leukotriener, histamin, plateaktiverende faktor (PAF) og serotonin. Lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter. Absorpsjon: Etter intranasal administrering av 2 doser i hvert nesebor, er gjennomsnittlig C_{max} 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for flutikasonpropionat, og gjennomsnittlig AUC er 4217 ± 2618 pg/ml pr. time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml pr. time for flutikason. T_{1/2} etter en enkelt dose er 0,5 time for azelastin og 1 time for flutikason. **Proteinbinding:** Flutikasonpropionat: 91%. Azelastin: 80-90%. **Fordeling:** Flutikasonpropionat: Vd_d ca. 318 liter. Azelastin: Stort Vd. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat: Eliminasjonshastigheten over lang tid. **Overdosering/forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering etter utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhets, forvirring, koma, takykardi og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelet mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger: For azelastin R01A D03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper: Klassifisering:** H - antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanisme:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virkningsmekanismer og viser synergistiske effekter mhp. forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Flutikasonpropionat er et syntetisk trifluorert kortikosteroid med svært høy affinitet til glukokortikoidreseptoren, og med potent antiinflammatorisk virkning. Azelastin har potent, langtidsvirkende antihistaminisk effekt, og har mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer syntese eller frigjøring av kjemiske mediatorer kjent for å være involvert i tidlige og sene stadier av allergiske reaksjoner, f.eks. leukotriener, histamin, plateaktiverende faktor (PAF) og serotonin. Lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter. Absorpsjon: Etter intranasal administrering av 2 doser i hvert nesebor, er gjennomsnittlig C_{max} 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for flutikasonpropionat, og gjennomsnittlig AUC er 4217 ± 2618 pg/ml pr. time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml pr. time for flutikason. T_{1/2} etter en enkelt dose er 0,5 time for azelastin og 1 time for flutikason. **Proteinbinding:** Flutikasonpropionat: 91%. Azelastin: 80-90%. **Fordeling:** Flutikasonpropionat: Vd_d ca. 318 liter. Azelastin: Stort Vd. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat: Eliminasjonshastigheten over lang tid. **Overdosering/forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering etter utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhets, forvirring, koma, takykardi og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelet mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger: For azelastin R01A D03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper: Klassifisering:** H - antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanisme:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virkningsmekanismer og viser synergistiske effekter mhp. forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Flutikasonpropionat er et syntetisk trifluorert kortikosteroid med svært høy affinitet til glukokortikoidreseptoren, og med potent antiinflammatorisk virkning. Azelastin har potent, langtidsvirkende antihistaminisk effekt, og har mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer syntese eller frigjøring av kjemiske mediatorer kjent for å være involvert i tidlige og sene stadier av allergiske reaksjoner, f.eks. leukotriener, histamin, plateaktiverende faktor (PAF) og serotonin. Lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter. Absorpsjon: Etter intranasal administrering av 2 doser i hvert nesebor, er gjennomsnittlig C_{max} 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for flutikasonpropionat, og gjennomsnittlig AUC er 4217 ± 2618 pg/ml pr. time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml pr. time for flutikason. T_{1/2} etter en enkelt dose er 0,5 time for azelastin og 1 time for flutikason. **Proteinbinding:** Flutikasonpropionat: 91%. Azelastin: 80-90%. **Fordeling:** Flutikasonpropionat: Vd_d ca. 318 liter. Azelastin: Stort Vd. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat: Eliminasjonshastigheten over lang tid. **Overdosering/forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering etter utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhets, forvirring, koma, takykardi og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelet mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger: For azelastin R01A D03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper: Klassifisering:** H - antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanisme:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virkningsmekanismer og viser synergistiske effekter mhp. forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Flutikasonpropionat er et syntetisk trifluorert kortikosteroid med svært høy affinitet til glukokortikoidreseptoren, og med potent antiinflammatorisk virkning. Azelastin har potent, langtidsvirkende antihistaminisk effekt, og har mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer syntese eller frigjøring av kjemiske mediatorer kjent for å være involvert i tidlige og sene stadier av allergiske reaksjoner, f.eks. leukotriener, histamin, plateaktiverende faktor (PAF) og serotonin. Lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter. Absorpsjon: Etter intranasal administrering av 2 doser i hvert nesebor, er gjennomsnittlig C_{max} 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for flutikasonpropionat, og gjennomsnittlig AUC er 4217 ± 2618 pg/ml pr. time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml pr. time for flutikason. T_{1/2} etter en enkelt dose er 0,5 time for azelastin og 1 time for flutikason. **Proteinbinding:** Flutikasonpropionat: 91%. Azelastin: 80-90%. **Fordeling:** Flutikasonpropionat: Vd_d ca. 318 liter. Azelastin: Stort Vd. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat: Eliminasjonshastigheten over lang tid. **Overdosering/forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering etter utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhets, forvirring, koma, takykardi og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelet mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger: For azelastin R01A D03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper: Klassifisering:** H - antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanisme:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virkningsmekanismer og viser synergistiske effekter mhp. forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Flutikasonpropionat er et syntetisk trifluorert kortikosteroid med svært høy affinitet til glukokortikoidreseptoren, og med potent antiinflammatorisk virkning. Azelastin har potent, langtidsvirkende antihistaminisk effekt, og har mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer syntese eller frigjøring av kjemiske mediatorer kjent for å være involvert i tidlige og sene stadier av allergiske reaksjoner, f.eks. leukotriener, histamin, plateaktiverende faktor (PAF) og serotonin. Lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter. Absorpsjon: Etter intranasal administrering av 2 doser i hvert nesebor, er gjennomsnittlig C_{max} 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for flutikasonpropionat, og gjennomsnittlig AUC er 4217 ± 2618 pg/ml pr. time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml pr. time for flutikason. T_{1/2} etter en enkelt dose er 0,5 time for azelastin og 1 time for flutikason. **Proteinbinding:** Flutikasonpropionat: 91%. Azelastin: 80-90%. **Fordeling:** Flutikasonpropionat: Vd_d ca. 318 liter. Azelastin: Stort Vd. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat: Eliminasjonshastigheten over lang tid. **Overdosering/forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering etter utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhets, forvirring, koma, takykardi og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelet mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger: For azelastin R01A D03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper: Klassifisering:** H - antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanisme:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virkningsmekanismer og viser synergistiske effekter mhp. forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Flutikasonpropionat er et syntetisk trifluorert kortikosteroid med svært høy affinitet til glukokortikoidreseptoren, og med potent antiinflammatorisk virkning. Azelastin har potent, langtidsvirkende antihistaminisk effekt, og har mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer syntese eller frigjøring av kjemiske mediatorer kjent for å være involvert i tidlige og sene stadier av allergiske reaksjoner, f.eks. leukotriener, histamin, plateaktiverende faktor (PAF) og serotonin. Lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter. Absorpsjon: Etter intranasal administrering av 2 doser i hvert nesebor, er gjennomsnittlig C_{max} 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for flutikasonpropionat, og gjennomsnittlig AUC er 4217 ± 2618 pg/ml pr. time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml pr. time for flutikason. T_{1/2} etter en enkelt dose er 0,5 time for azelastin og 1 time for flutikason. **Proteinbinding:** Flutikasonpropionat: 91%. Azelastin: 80-90%. **Fordeling:** Flutikasonpropionat: Vd_d ca. 318 liter. Azelastin: Stort Vd. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat: Eliminasjonshastigheten over lang tid. **Overdosering/forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering etter utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhets, forvirring, koma, takykardi og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelet mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger: For azelastin R01A D03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper: Klassifisering:** H - antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanisme:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virkningsmekanismer og viser synergistiske effekter mhp. forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Flutikasonpropionat er et syntetisk trifluorert kortikosteroid med svært høy affinitet til glukokortikoidreseptoren, og med potent antiinflammatorisk virkning. Azelastin har potent, langtidsvirkende antihistaminisk effekt, og har mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer syntese eller frigjøring av kjemiske mediatorer kjent for å være involvert i tidlige og sene stadier av allergiske reaksjoner, f.eks. leukotriener, histamin, plateaktiverende faktor (PAF) og serotonin. Lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter. Absorpsjon: Etter intranasal administrering av 2 doser i hvert nesebor, er gjennomsnittlig C_{max} 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for flutikasonpropionat, og gjennomsnittlig AUC er 4217 ± 2618 pg/ml pr. time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml pr. time for flutikason. T_{1/2} etter en enkelt dose er 0,5 time for azelastin og 1 time for flutikason. **Proteinbinding:** Flutikasonpropionat: 91%. Azelastin: 80-90%. **Fordeling:** Flutikasonpropionat: Vd_d ca. 318 liter. Azelastin: Stort Vd. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat: Eliminasjonshastigheten over lang tid. **Overdosering/forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering etter utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhets, forvirring, koma, takykardi og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelet mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger: For azelastin R01A D03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper: Klassifisering:** H - antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanisme:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virkningsmekanismer og viser synergistiske effekter mhp. forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Flutikasonpropionat er et syntetisk trifluorert kortikosteroid med svært høy affinitet til glukokortikoidreseptoren, og med potent antiinflammatorisk virkning. Azelastin har potent, langtidsvirkende antihistaminisk effekt, og har mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer syntese eller frigjøring av kjemiske mediatorer kjent for å være involvert i tidlige og sene stadier av allergiske reaksjoner, f.eks. leukotriener, histamin, plateaktiverende faktor (PAF) og serotonin. Lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter. Absorpsjon: Etter intranasal administrering av 2 doser i hvert nesebor, er gjennomsnittlig C_{max} 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for flutikasonpropionat, og gjennomsnittlig AUC er 4217 ± 2618 pg/ml pr. time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml pr. time for flutikason. T_{1/2} etter en enkelt dose er 0,5 time for azelastin og 1 time for flutikason. **Proteinbinding:** Flutikasonpropionat: 91%. Azelastin: 80-90%. **Fordeling:** Flutikasonpropionat: Vd_d ca. 318 liter. Azelastin: Stort Vd. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat: Eliminasjonshastigheten over lang tid. **Overdosering/forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering etter utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhets, forvirring, koma, takykardi og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelet mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger: For azelastin R01A D03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper: Klassifisering:** H - antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanisme:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virkningsmekanismer og viser synergistiske effekter mhp. forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Flutikasonpropionat er et syntetisk trifluorert kortikosteroid med svært høy affinitet til glukokortikoidreseptoren, og med potent antiinflammatorisk virkning. Azelastin har potent, langtidsvirkende antihistaminisk effekt, og har mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer syntese eller frigjøring av kjemiske mediatorer kjent for å være involvert i tidlige og sene stadier av allergiske reaksjoner, f.eks. leukotriener, histamin, plateaktiverende faktor (PAF) og serotonin. Lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter. Absorpsjon: Etter intranasal administrering av 2 doser i hvert nesebor, er gjennomsnittlig C_{max} 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for flutikasonpropionat, og gjennomsnittlig AUC er 4217 ± 2618 pg/ml pr. time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml pr. time for flutikason. T_{1/2} etter en enkelt dose er 0,5 time for azelastin og 1 time for flutikason. **Proteinbinding:** Flutikasonpropionat: 91%. Azelastin: 80-90%. **Fordeling:** Flutikasonpropionat: Vd_d ca. 318 liter. Azelastin: Stort Vd. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat: Eliminasjonshastigheten over lang tid. **Overdosering/forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering etter utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhets, forvirring, koma, takykardi og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelet mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger: For azelastin R01A D03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper: Klassifisering:** H - antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanisme:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virkningsmekanismer og viser synergistiske effekter mhp. forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Flutikasonpropionat er et syntetisk trifluorert kortikosteroid med svært høy affinitet til glukokortikoidreseptoren, og med potent antiinflammatorisk virkning. Azelastin har potent, langtidsvirkende antihistaminisk effekt, og har mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer syntese eller frigjøring av kjemiske mediatorer kjent for å være involvert i tidlige og sene stadier av allergiske reaksjoner, f.eks. leukotriener, histamin, plateaktiverende faktor (PAF) og serotonin. Lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter. Absorpsjon: Etter intranasal administrering av 2 doser i hvert nesebor, er gjennomsnittlig C_{max} 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for flutikasonpropionat, og gjennomsnittlig AUC er 4217 ± 2618 pg/ml pr. time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml pr. time for flutikason. T_{1/2} etter en enkelt dose er 0,5 time for azelastin og 1 time for flutikason. **Proteinbinding:** Flutikasonpropionat: 91%. Azelastin: 80-90%. **Fordeling:** Flutikasonpropionat: Vd_d ca. 318 liter. Azelastin: Stort Vd. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat: Eliminasjonshastigheten over lang tid. **Overdosering/forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering etter utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhets, forvirring, koma, takykardi og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelet mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger: For azelastin R01A D03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper: Klassifisering:** H - antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanisme:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virkningsmekanismer og viser synergistiske effekter mhp. forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Flutikasonpropionat er et syntetisk trifluorert kortikosteroid med svært høy affinitet til glukokortikoidreseptoren, og med potent antiinflammatorisk virkning. Azelastin har potent, langtidsvirkende antihistaminisk effekt, og har mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer syntese eller frigjøring av kjemiske mediatorer kjent for å være involvert i tidlige og sene stadier av allergiske reaksjoner, f.eks. leukotriener, histamin, plateaktiverende faktor (PAF) og serotonin. Lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter. Absorpsjon: Etter intranasal administrering av 2 doser i hvert nesebor, er gjennomsnittlig C_{max} 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for flutikasonpropionat, og gjennomsnittlig AUC er 4217 ± 2618 pg/ml pr. time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml pr. time for flutikason. T_{1/2} etter en enkelt dose er 0,5 time for azelastin og 1 time for flutikason. **Proteinbinding:** Flutikasonpropionat: 91%. Azelastin: 80-90%. **Fordeling:** Flutikasonpropionat: Vd_d ca. 318 liter. Azelastin: Stort Vd. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat: Eliminasjonshastigheten over lang tid. **Overdosering/forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering etter utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhets, forvirring, koma, takykardi og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelet mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger: For azelastin R01A D03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper: Klassifisering:** H - antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanisme:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virkningsmekanismer og viser synergistiske effekter mhp. forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Flutikasonpropionat er et syntetisk trifluorert kortikosteroid med svært høy affinitet til glukokortikoidreseptoren, og med potent antiinflammatorisk virkning. Azelastin har potent, langtidsvirkende antihistaminisk effekt, og har mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer syntese eller frigjøring av kjemiske mediatorer kjent for å være involvert i tidlige og sene stadier av allergiske reaksjoner, f.eks. leukotriener, histamin, plateaktiverende faktor (PAF) og serotonin. Lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter. Absorpsjon: Etter intranasal administrering av 2 doser i hvert nesebor, er gjennomsnittlig C_{max} 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for flutikasonpropionat, og gjennomsnittlig AUC er 4217 ± 2618 pg/ml pr. time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml pr. time for flutikason. T_{1/2} etter en enkelt dose er 0,5 time for azelastin og 1 time for flutikason. **Proteinbinding:** Flutikasonpropionat: 91%. Azelastin: 80-90%. **Fordeling:** Flutikasonpropionat: Vd_d ca. 318 liter. Azelastin: Stort Vd. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat: Eliminasjonshastigheten over lang tid. **Overdosering/forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering etter utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhets, forvirring, koma, takykardi og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelet mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger: For azelastin R01A D03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper: Klassifisering:** H - antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanisme:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virknings