



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING



Syk av mykobakterier

Årets
tidsskrift
2018

Lungeinfeksjon forårsaket av ikke-tuberkuløse mykobakterier

Overforbruk av antibiotika mot pneumoni på sykehus

Mer kreft blant norskfødte enn blant innvandrere

Andre boller?



ARE BREAN
SJEFREDAKTØR

«Her er null kontinuitet som kan bygge et pasient-lege-forhold over tid, preget av trygghet, nærhet og åpenhet. I stedet møter du en stim av engangsleger som bare innbyr til fjernkontakt. De kjenner deg ikke, heller ikke sykdommen din annet enn i glimt.» Dette skrev Per Fugelli i 2011 om leger på sykehus. Lite ante han om at han samtidig beskrev forretningsidéen til det svenske selskapet Kry: video-baserte engangskonsultasjoner mellom tilfeldige innringere og en stor pool av leger. På bare fire år har Kry vokst til et milliardforetak.

Nå driver selskapet aggressive reklamefremstøt i Norge. Plakater, avisinnlegg og sponsede Instagram- og blogginnlegg etterlater alle det samme inntrykket: Fastlegene er lite tilgjengelige og evig forsinkede. Fremtiden er todimensjonalt flimrende leger uten oppfølgingsansvar. Eller «nå er det andre boller», som det heter i «influenseren» Funkygines Kry-sponsede blogginnlegg.

«Du blir etterlatt i en Kafka-aktig uro. Du føler deg som et fremmedlegeme i verden», fortsatte Fugelli om engangslegene. Den gamle forkjemperen for kontinuitet i legerelasjonen hadde rett. Heller ikke i den digitale fremtiden blir det gode boller uten tid og kjærlighet.

LES I DETTE NUMMERET

Lungeinfeksjon med ikke-tuberkuløse mykobakterier

Frem til 1950-årene ble ikke-tuberkuløse mykobakterier stort sett regnet som apatogene. Med nye molekylære metoder har flere og flere ikke-tuberkuløse mykobakterier blitt identifisert. Funn av slike mykobakterier i luftveiene er ikke ensbetydende med relevant infeksjon. Symptomene er oftest uspesifikke. Diagnose og behandling må baseres på en grundig vurdering av kliniske, radiologiske og mikrobiologiske funn. Behandlingen er langvarig og sammensatt av flere antibiotika og kan ha dårlig effekt og mange bivirkninger.

SIDE 1832

Overforbruk av antibiotika mot pneumoni

Helsedirektoratet har gitt ut nasjonale retningslinjer for bruk av antibiotika i sykehus. Følges de? En gjennomgang av journalene til 70 pasienter innlagt med pneumoni ved Ullevål sykehus i 2015 tyder på at det brukes for mye bredspektrede antibiotika, at penicillinosene er for høye, og at behandlingens lengden er for lang. De fleste pasientene fikk justert sin behandling til mer smalspektrede antibiotika når mikrobiologisk prøvesvar forelå. Studien tyder på at dagens retningslinjer for antibiotikabruk ikke følges godt nok i klinisk praksis.

SIDE 1818

Kreftutvikling og befolkningssammensetning

Befolkningen i Norge endrer seg – rundt én av sju innbyggere i landet er nå innvanderer. Fra 1990 fulgte aldersstandardiserte insidensrater for all kreft samlet hos norskfødte og i totalbefolkningen hverandre noenlunde jevnt. For perioden 2012–16 var ratene for den norskfødte delen av befolkningen 2 % høyere enn de nasjonale ratene. Ratene for melanom og livmorhalskreft var 6–8 % høyere, mens raten for leverkreft var 3–4 % lavere. Tallene tyder på at fødeland er en viktig faktor for utvikling av kreft.

SIDE 1824

FORSIDE



Illustrasjon © Henrietta Nyvang / Agent Molly & Co

Ikke-tuberkuløse mykobakterier lever naturlig i jord og vann, og så langt er det identifisert 186 arter. Lenge ble disse bakteriene regnet for ikke å være patogene, og det var først på 1950-tallet at man ble klar over at de kan forårsake infeksjoner hos mennesker. Diagnostiseringen er vanskelig, og behandlingen langvarig.

Hvordan vil oppvarmingen av kloden påvirke mangfoldet av bakterier, både patogene og apatogene? I 2016 døde en 12 år gammel gutt og 20 andre ble hospitalisert som følge av et miltbrannutbrudd på Jamalhalvøya nordvest i Sibir. Miltbrannbakterien, *Bacillus anthracis*, er en grampositiv, sporedannende stavbakterie. Teorien er at miltbranninfiserte reinsdyr som hadde ligget begravet i permafrosten i over 75 år, hadde tint opp som følge av menneskeskapte klimændringer og deretter smittet nomadebefolkningen. Over 2 300 reinsdyr måtte slaktes. Samtidig kan man spørre: Hvor mange uoppdagete arter av mikroorganismer og planter som kan brukes til å bekjempe sykdom, vil bli utryddet før vi rekker å ta dem i bruk?

Henrietta Nyvang, som har laget forsideillustrasjonen til denne utgaven av Tidsskriftet, lar fjellene og elvene velte inn i lungene. Det er som om vi et øyeblikk blir minnet på at vi er ett med naturen.

Fra redaktøren

- 1795 Ikke begge. Alle kjønn.
Ketil Slagstad

DEBATT

Kommentarer

- 1798 Antipsykotika i mer enn 2 år?
Jørgen G. Bramness, Jan Ivar Røssberg
Tilsvaret: *Geir Smedslund, Camilla Stoltenberg*
- 1800 Erfaringer med elektronisk blodbanksystem på Rikshospitalet
Bjarte G. Solheim, Jan L. Svennevig
- Myokardfibrose ved medfødt hjertefeil
Thomas Möller, Charlotte de Lange
Tilsvaret: *Torvald Espeland og medarbeidere*

1801 Rettelser

Debatt

- 1804 Hvor er helsepersonell i rusdebatten?
John Melhus
- 1805 Nye anbefalinger for objektiv undersøkelse av søvn og søvnforstyrrelser
Morten Engstrøm, Sigurd Aarrestad, Guttorm Eldøen, Anders Alme, Trond Bjørge, Harald Miljeteig, Bjørn Bjorvatn, Stine Knudsen, Solfrid Indrekvam, Kristian Bernhard Nilsen
- 1808 Gjeninnfør reservasjonsadgang for fastleger
Morten Magelssen
- 1810 Spiral er ikke et abortmiddel
Tilde Broch Østborg
- 1812 Spiralnektdommen – en samvittighetssak?
Mari Marte Tingelholm

VITENSKAP

Fra andre tidsskrifter

- 1814 Ikke statin til friske eldre
Stor variasjon i diarésykdom i Afrika
- 1815 Peroral eller intravenøs antibiotika ved endokarditt?

Originalartikler

- 1818 Behandling av pneumoni oppstått utenfor sykehus
Andrea Gran Berild, Didrik Erichsen, Dag Berild
- 1824 Krefutvikling og befolknings sammensetning i Norge 1990–2016
Kirsti Vik Hjerkind, Inger Kristin Larsen, Bjørn Møller, Giske Ursin

Oversiktsartikler

- 1832 Lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier
Hallgeir Tveiten, Arne Broch Brantsæter, Anne Torunn Mengshoel
- 1842 Doparesponsive dystonier
Hans Randby, Cathrin Lytomt Salvador, Mari Oppebøen, Inger Marie Skogseid, Jeanette Koht

Kort kasuistikk

- 1850 Postoperativt lungeødem forårsaket av øvre luftveisobstruksjon
Ingvild Haram Stige, Sigurd Torvik Heian, Thomas Alexander Bremnes

Medisinen i bilder

- 1854 Okklusjon av Percherons arterie
Arnild Østerås Bøgseth, Jelena Zugic Soares, Ragnhild Undseth, Jørgen Valeur

Medisin og tall

- 1855 Analyser av data fra randomiserte studier
Eva Skovlund, Stian Lydersen

MAGASIN

Intervju

- 1858 Pensjonistdager med Olav Duun
Jannike Reymert

Essay

- 1864 Medisinen mellom linjene
Ketil Slagstad

Internasjonal medisin

- 1870 Mot en helhetlig og humanistisk psykiatri – lærdommer fra Italia
Veronica Vaage-Kowalzik, Armin Vaage-Kowalzik

Legelivet

- 1873 Legelivet sett gjennom retrospektoskopet
Karl Otto Nakken

Tidligere i Tidsskriftet

- 1874 Hvor farlig er det å pendle?

Språkspalten

- 1876 Skjellet og sjelen
Erlend Hem

Anmeldelser

- 1877 Bøker

Ph.d.-disputaser

- 1879 Avlagte doktoravhandlinger

Minneord

- 1881 Minneord

ANNONSER

- 1883 Legejobber
- 1886 Kurs og møter
- 1887 Spesialister

AKTUELT I FORENINGEN

Fra presidenten

- 1889 Fredsprisen anerkjenner legers humanitære arbeid
Marit Hermansen

Aktuelt

- 1890 Ortopedi – et fag for alle, i hele landet
- 1891 Kartlegger fastlegesituasjonen i kommunene
- 1892 Leger i front for en atomvåpenfri verden
- 1893 Står på i kampen mot atomvåpen
- 1894 Helsehistorie i nytt format
- 1895 Nytt prestisjetungt verv til Anna Stavdal

Eliquis «Bristol-Myers Squibb, Pfizer»

Antitrombotisk middel.

ATC-nr.: B01A F02

TABLETTER, filmdrasjerte 2,5 mg og 5 mg: *Hver tablett inneh.:* Apiksaban 2,5 mg, resp. 5 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: 2,5 mg: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 5 mg: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).
Indikasjoner: *Tabletter 2,5 mg og 5 mg:* Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NVHA klasse II).
Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av residiverende DVT og LE (VTET) hos voksne (se forsiktighetsregler for hemodynamisk ustabile LE-pasienter).
Tabletter 2,5 mg: Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.
Dosering: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF): Normaldosering: 5 mg 2 ganger daglig. Behandlingen bør fortsettes over en lang periode.
Behandling av DVT og LE: Normaldosering: 10 mg tatt oralt 2 ganger daglig i de første 7 dagene, etterfulgt av 5 mg tatt oralt 2 ganger daglig. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør være basert på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig gjennomgått kirurgi, traumer, immobilisering).
Forebygging av residiverende DVT og LE (VTET): Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. Når forebygging av residiverende DVT og LE er indisert, bør dosen på 2,5 mg 2 ganger daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med apiksaban 5 mg 2 ganger daglig eller med en annen antikoagulant (se SPC for mer informasjon). Samlet behandlingsvarighet bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordel med behandling mot risiko for blødning.
Forebygging av VTE hos voksne ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi: Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig.
1. dose 12-24 timer etter kirurgisk inngrep. Tidspunkt må bestemmes ut fra vurdering av potensiell fordel av tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse og risiko for post-kirurgisk blødning. Etter elektiv hofteprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 32-38 dager. Etter kneprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 10-14 dager.
Overgang fra/til andre preparater: Endring fra parenterale antikoagulantia til Eliquis (og omvendt) kan gjøres ved neste planlagte dose; disse legemidlene bør ikke administreres samtidig. Ved endring av behandling fra vitamin K-antagonist (VKA) til Eliquis bør warfarin eller annen VKA-behandling seponeres og Eliquis igangsettes når internasjonalt normalisert ratio (INR) er <2. Ved endring fra Eliquis til VKA-behandling bør administrering av Eliquis fortsettes i minst 2 dager etter start av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering bør en INR-prøve tas før neste planlagte dose av Eliquis. Samtidig administrering bør fortsettes inntil INR er ≥2. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Ingen dosejustering nødvendig. Brukes med forsiktighet ved forhøyede leverenzymr eller forhøyet totalbilirubin. Nedsatt nyrefunksjon: Ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon uten andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt) er dosejustering ikke nødvendig. Men ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin ≥133 μmol/liter forbundet med alder ≥80 år eller kroppsvekt ≤60 kg, er dosereduksjon nødvendig, 2,5 mg 2 ganger daglig anbefales. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR 15-29 ml/minutt) gjelder følgende anbefalinger: Ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF: Laveste dose, 2,5 mg 2 ganger daglig. For behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residiverende DVT og LE (VTET) eller ved forebyg-ging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp): Apiksaban brukes med forsiktighet. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med CICR <15 ml/minutt, eller hos pasienter på dialyse, og apiksaban er derfor ikke anbefalt. Barn og ungdom <18 år: Ingen data tilgjengelig. Eldre: NVAF: Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier). VTET og VTE: Ingen dosejustering nødvendig. Dosereduksjon ved spesielle kriterier: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF: Til pasienter med minst 2 av følgende karakteristika; alder ≥80 år, kroppsvekt ≤60 kg, eller serumkreatinin ≥133 μmol/liter, anbefales 2,5 mg 2 ganger daglig. Pasienter som gjennomgår konvertering: Apiksabanbehandling kan startes opp eller fortsettes hos pasienter med NVAF som kan ha behov for konvertering. Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, bør minst 5 doser apiksaban 5 mg 2 ganger daglig (2,5 mg 2 ganger daglig hos pasienter som oppfyller kriteriene for dosereduksjon (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier og Nedsatt nyrefunksjon)) gis før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulasjon. Dersom konvertering er nødvendig før 5 doser apiksaban kan gis, bør en metningsdose på 10 mg gis, etterfulgt av 5 mg 2 ganger daglig. Doseringsregimet bør reduseres til en metningsdose på 5 mg etterfulgt av 2,5 mg 2 ganger daglig dersom kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier og Nedsatt nyrefunksjon). Metningsdosen bør gis minst 2 timer før konvertering. Før konvertering bør det bekreftes at apiksaban er tatt som foreskrevet. Beslutninger vedrørende behandlingsoppstart og -varighet bør ta hensyn til etablerte anbefalinger i retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling hos pasienter som gjennomgår konvertering. Administrering: Svelges med et glass vann. Kan tas med eller uten mat. Kan knuses eller oppløses i vann, 5% dekstrose i vann (D5W) eller peplejuice, eller blandes med peplemos og gis umiddelbart. Kan knuses og oppløses i 60 ml vann eller D5W og gis umiddelbart gjennom nasogastrisk sonde. Knuste tabletter er stabile i vann, D5W, eplejuice og peplemos i opptil 4 timer.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Aktiv, klinisk signifikant blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Lesjoner eller tilstand som vurderes som signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastrointestinal blødning, tilstedeværelse av ordnartede svulster med høy risiko for blødning, nylig hjerne-, spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intracerebrale vaskulære misdannelser. Samtidig behandling med noen andre antikoagulantia f.eks. ufraksjonert heparin (UHF), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, dabigatran etc.) unntatt under spesifikke forhold rundt bytte av antikoagulantbehandling, eller når UHF er gitt ved doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentralvenøst eller arterielt kateter.
Forsiktighetsregler: Blødningsrisiko: Pasienter overvåkes nøye for tegn til blødning. Brukes med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødninger. Behandling må avbrytes ved alvorlige blødninger. Kombinasjon med acetylsalisylsyre må anvendes med forsiktighet pga. potensielt høyere blødningsrisiko. Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig monitorering av eksposering, kan en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-analyse være nyttig ved spesielle tilfeller hvor informasjon om apiksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. overdose og akuttkirurgi. Mekaniske hjerteklaffer: Bruk av Eliquis er ikke anbefalt. Kirurgi og invasive prosedyrer: Eliquis bør seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi eller elektive prosedyrer ved moderat eller høy risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan ekskluderes eller hvor risikoen for blødning er uakseptabel. Eliquis bør seponeres minst 24 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer ved lav risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor enhver blødning som oppstår er forventet å være minimal, på et ukritisk område og som kan enkelt håndteres. Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes, bør forsiktighet utvises mht. økt blødningsrisiko. Denne blødningsrisikoen bør veies opp mot behovet for operasjonen. Eliquis bør igangsettes på nytt så fort som mulig etter invasive prosedyrer eller kirurgisk operasjon forutsatt at den kliniske situasjonen tillater det og tilstrekkelig homeostase er etablert. Midlertidig seponering: Seponering av apiksaban pga. aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer øker risikoen for trombose. Avbrytelse av behandling bør unngås, og dersom apiksaban må seponeres midlertidig for noen grunn, bør behandlingen gjenopptas så raskt som mulig. Spinal/epiduralanestesi eller punksjon: Når neuroaksial anestesi (spinal/ epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i faresonen for å utvikle epidural- eller spinalt hematom, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av innlagt epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apiksaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienter med jevnlig overvåkes for tegn og symptomer på neurologisk svekkelse (f.eks. nummenhet eller svakhet i beina, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom neurologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før neuroaksial intervensjon må legen vur-dere mulig nytte mot risiko hos antikoagulerde pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av apiksaban samtidig med innlagt epidural eller intratekalkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov, og basert på generelle PK-data, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 × halveringstiden) mellom siste dose av apiksaban og fjerning av kateter, og minst én dose bør utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apiksaban kan gis minst 5 timer etter at kateteret er fjernet. Erfaring med neuroaksial blokad e er begrenset, og ekstra forsiktighet anbefales ved bruk ved neuroaksial blokad e. Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi: Ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått under disse kliniske forholdene. Pasienter med aktiv kreft: Effekt og sikkerhet ved behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residiverende DVT og LE (VTET) ved aktiv kreft er ikke fastslått. Nedsatt nyrefunksjon: Se Dosering. Eldre: Økende alder kan øke blødningsrisikoen. Forsiktighet utvises ved samtidig administrering av acetylsalisylsyre hos eldre, pga. potensielt høyere blødningsrisiko. Kroppsvekt: Lav kroppsvekt (<60 kg) kan øke blødningsrisikoen. Nedsatt leverfunksjon: Apiksaban er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Bør brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Pasienter med forhøyede leverenzymr ALAT/ASAT >2 × ULN eller total bilirubin ≥1,5 × ULN var ekskludert i kliniske studier. Brukes med forsiktighet i denne populasjonen. Før behandlingsstart bør det utføres en leverfunksjonstest. Hoftebroddskirurgi: Ingen data foreligger, og bruk er ikke anbefalt. Laboratoriparametre: Små og varierende forandringer i koagulasjonstester ved forventet terapeutisk dose. Hjelpestoffer: inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon.
Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bør interaksjonsanalyse. Hemmere av CYP3A4 og P-gp: Samtidig behandling med preparater som er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og hiv-proteasehemmer (f.eks. ritonavir) anbefales ikke, da det kan føre til en fordobling i AUC og 1,6 × økning i Cmax for apiksaban. Aktive substanser som ikke anses som sterke CYP3A4- og P-gp-hemmere (f.eks. diltiazem, naproxen, klaritromycin, amiodaron, verapamil, kinidin), er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av apiksaban i mindre grad, og ingen dosejustering er nødvendig. Diltiazem 360 mg 1 gang daglig, ga 1,4 og 1,3 × økning i hhv. gjennomsnittlig AUC og Cmax for apiksaban. Naproxen 500 mg enkeltdose, ga 1,5 og 1,6 × økning i hhv.gjennomsnittlig AUC og Cmax for apiksaban. Klaritromycin 500 mg 2 ganger daglig, ga 1,6 og 1,3 × økning i hhv. gjennomsnittlig AUC og Cmax for apiksaban. Induktører av CYP3A4 og P-gp: Samtidig ad-ministrering med sterke CYP3A4- og P-gp-induktører (rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av apiksaban. Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktører av både CYP3A4 og P-gp, bør imidlertid apiksaban brukes med forsiktighet for forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, og for forebygging av residiverende DVT og LE. Apiksaban er ikke anbefalt for behandling av DVT og LE hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktører av både CYP3A4 og P-gp, da effekten kan bli påvirket. Antikoagulantia, plateaggregasjonshemmere, SSRI/SNRI og NSAID: Pga. økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert. Samtidig bruk av plateahemmere øker risikoen for blødning. Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med SSRI eller SNRI eller NSAID, inkl. acetylsalisylsyre. Etter operasjoner er andre midler som hemmer blodplateaggregering eller andre antitrombotiske midler ikke anbefalt ved samtidig bruk av apiksaban. Hos pasienter med atrieflimmer og tilstander som krever mono- eller dobbelterapi med platehemmer, bør en nøye vurdering av potensiell fordel mot potensiell risiko utføres før denne behandlingen kombineres med apiksaban. Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban. Legemidler forbundet med alvorlige blødninger som ikke er anbefalt samtidig med apiksaban, er f.eks. trombolytiske agens, GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tienopyridin, dipyridamol, dekstran, sulfinyprazon, vitamin K-antagonister og andre orale antikoagulantia. Aktivt kull: Administrering av aktivt kull reduserer apiksabaneksponering.
Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Ingen data på bruk hos gravide. Anbefales ikke under graviditet. Amming: Utskilles i melk hos dyr. Det er uklart om apiksaban eller metabolitter utskilles i human morsmelk. Risiko for nyfødte og spedbarn kan ikke utelukkes. En beslutning må tas om ammingen skal opphøre eller behandlingen med apiksaban skal avsluttes. Fertilitet: Studier på dyr viste ingen effekt på fertilitet.
Bivirkninger: Forebygging av VTE hos voksne som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp): Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymf e: Anemi. Gastrointestinale: Kvalme. Hjerte/kar: Blødning, hematom. Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymf e: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, hematochezi. Hjerte/kar: Hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Immunsytemet: Pruritus. Kjønnsganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning. Lever/galle: Unormal leverfunksjonstest, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod, økt γ-GT, økt ALAT. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Blødninger etter operasjon (inkl. hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter), sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkl. hematom på snittstedet), operasjonsblødninger. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Rektalblødning, tannkjøttblødning. Immunsytemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem og anafylaksi. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Øye: Blødning i øyet.
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymf e: Anemi. Gastrointestinale: Kvalme, gastrointestinal blødning, rektalblødning, tannkjøttblødning. Hjerte/kar: Blødninger, hematom, hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Lever/galle: Økt γ-GT. Luftveier: Nese-blødning, Nyre/urinveier: Hematuri. Øye: Blødning i øyet (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymf e: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Hemoroidblødninger, blødning i munn, hrematochezi. Hjerte/kar: Intraabdominal blødning. Hud: Hudutslett. Immunsytemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem, anafylaksi, pruritus. Kjønnsganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning. Lever/galle: Unormal leverfunksjonstest, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod, økt ALAT. Luftveier: Hemoptyse. Neurologiske: Hjerneblødning. Undersøkelser: Okkult blod. Øvrige: Blødning på administreringsstedet, traumatisk blødning, blødninger etter operasjon (inkl. hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter), sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkl. hematom på snittstedet), operasjonsblødninger. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Retroperitoneal blødning. Luftveier: Blødning i luftveiene. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning.
Behandling av DVT og LE, og forebygging av residiverende DVT og LE (VTET): Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymf e: Anemi, trombocytopeni. Gastrointestinale: Kvalme, gastrointestinal blødning, blødning i munn, rektalblødning, tannkjøttblødning. Hjerte/kar: Blødninger, hematom. Hud: Hudutslett. Kjønnsganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning. Lever/galle: Økt γ-GT, økt ALAT. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Hemoroidblødninger, hematochezi. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Retroperitoneal blødning. Luftveier: Blødning i luftveiene. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning.
Overdosering/Forgiftning: Overdose kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandling avsluttes og årsaken utredes. Passende behandling, f.eks. kirurgisk hemostase eller transfusjon av frisk, frossent plasma bør vurderes. Hvis livstruende blødning ikke kan kontrolleres ved disse metodene, kan administrering av protrombinkomplekskonstrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa vurderes. Ved alvorlige blødninger bør det vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist, avhengig av lokal tilgjengelig hjelp. Se Giftinformasjonsens anbefalinger B01A F02 på www.felleskatalogen.no.
Pakning og priser: 2,5 mg: 10 stk. (blister) kr 163,00. 20 stk. (blister) kr 289,80. 60 stk. (endose) kr 786,90. 168 stk. (blister) kr 2138,10.
5 mg: 14 stk. (blister) kr 213,70. 28 stk. (blister) kr 391,20. 56 stk. (blister) kr 740,70. 100 stk. (endose) kr 1294,20. 168 stk. (blister) kr 2139,60. 168 stk. blisterpakning (2,5 mg) har sol/måne-symbol på brettene, 100 stk. blisterpakning er en institusjonspakning.
Refusjon: *Refusjonsberettiget bruk kun 2,5 mg:* Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått hofte- eller kneprotesekirurgi.
Refusjonsberettiget bruk 2,5 og 5mg: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder f.o.m. 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (f.o.m. NVHA klasse II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter.
Refusjonskoder: ICPC -20 Tromboseprofylakse ved kirurgi, K78 Atrieflimmer/flutter, K93 Lungeemboli, K94 Dyp venetrombose, **ICD** -20 Tromboseprofylakse ved kirurgi, I26 Lungeemboli, I48 Atrieflimmer og atrieflutter, I80 Flebitt og tromboflebitt, I82 Annen emboli og trombose i vener.
Refusjonsvilkår ICPC -20 og **ICD** -20: 136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

Sist endret: 09.08.2018



Eliquis[®]
apixaban

BEHANDLING
av DVT og LE

FOREBYGGING
av residiverende
DVT og LE

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

Praktisk og nyttig informasjon ved bruk av ELIQUIS¹

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

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

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

legejobber.no

Norges mest komplette stillingsportal for leger

UTVALGTE STILLINGER

GJØVIK KOMMUNE

Fastlegehjemmel

Frist 11. des.

ÅLESUND KOMMUNE

Fastlegehjemmel

Frist 4. des.

FREDRIKSTAD KOMMUNE

Fastlegehjemmel

Frist 4. des.

LØDINGEN KOMMUNE

1-2 fastlegehjemler

Frist 11. des.

OSLO KOMMUNE BYDEL GRÜNERLØKKA

Fastlegehjemmel

Frist 2. des.

ST. OLAVS HOSPITAL HF

Engasjement for
allmennlege, geriatri

Frist 2. des.

VESTRE VIKEN

Lege i spesialisering/
overlege, onkologi

Frist 1. des.

SYKEHUSET ØSTFOLD HF

Overlege, rus og
avhengighetsmedisin

Frist 2. des.

SYKEHUSET TELEMARKE HF

Overlege, barne- og
ungdomspsykiatri

Frist 1. des.

VID VITENSKAPELIGE HØYSKOLE

Professor i helsefag/
akuttmedisin

Frist 2. des.

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

Ikke begge. Alle kjønn.

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Biologisk sett befinner vi oss alle på et spekter av kjønn, der mann og kvinne er ytterpunktene. Autoritære statsledere forneker biologisk kunnskap for å tekkes religiøse og konservative velgere.

Kjønnsforskere og historikere har lenge argumentert for hvordan kjønn er historiske, kulturelle og sosiale konstruksjoner (1, 2). Kjønn har til ulike tider blitt definert ut fra navn, sosiale roller, seksualitet, ytre genitalia, indre genitalia, kromosomer og gener – for å nevne noen markører. I over 100 år har medisinen diagnostisert kjønnsvarianter som avvik. Leger har gjennom diagnostisering, utredning og behandling av transpersoner trukket opp kjønnsnormalitetens grenser – hva som er en mann og hva som er en kvinne (3). Da man i det første tiåret av 1900-tallet stadfestet at X- og Y-kromosomene fordeles ved befruktningen, la man samtidig grunnlaget for moderne forståelse av kromosomer som *den* avgjørende faktoren for kjønnsutvikling (4). Oppdagelsen av SRY-genet (sex-determining region Y) på Y-kromosomet i 1990, genet som koder for testisdeterminerende faktor, ble avgjørende for en genetisk forståelse av hvordan gonadeutviklingen medieres gjennom kromosomene (5).

«Økende genetisk innsikt i kjønnsutviklingens biologi har i de senere år slått sprekker i tokjønnsmodellen på flere plan»

Økende genetisk innsikt i kjønnsutviklingens biologi har i de senere år slått sprekker i tokjønnsmodellen på flere plan. For det første vet vi nå at gonadeutviklingen ikke styres av SRY-genet alene, men snarere gjennom flere gener og molekylære mekanismer i et nettverk som inkluderer epigenetiske mekanismer (6). Utviklingen av gonader og genitalia er altså ikke et spørsmål om tilstedeværelsen av ett spesielt gen, men et resultat av en balanse mellom ulike faktorer (7). For det andre forekommer intersex- og kjønnsutviklingsvarianter (differences of sex development, DSD) – der det ikke er vanlig samsvar mellom kromosomer, gonader og genitalia – hyppigere enn antatt: i sin videste definisjon hos 1 av 100 (8). For det tredje er det vist at DNA og celler gjennom fosterlivet blir utvekslet

mellom mor og foster begge veier over placenta. DNA og celler kan siden vedvare hos både barn og voksne (såkalt mikrokimerisme). DNA og celler fra mor kan påvises hos menn, og celler fra guttefostre hos mor. Mannlig kimerisme er påvist i hjernen til kvinner (9). Det er uklart i hvilken grad slik kimerisme spiller en rolle i sykdomsutvikling. Muligens vil vi i fremtiden bedre skjønne sammenhenger mellom biologisk kjønnsvariasjon, sykdom og tilpasset medisinsk behandling. Uansett foreligger det en økende mengde kunnskap om kjønnes biologiske kompleksitet og bevis for at tokjønnsmodellen ikke finner støtte i biologien (10).

Denne kunnskapen fornægtes nå på høyeste nivå over hele verden. Trump-administrasjonen forsøker å endre lovene slik at kjønn blir definert på biologisk basis med utgangspunkt i genitalia eller genetisk testing. Med et pennestrøk utdefineres transpersoner og personer med kjønnsinkongruens eller ikke-binær kjønnsidentitet. Ungarns president Viktor Orbán har forbudt kjønnsforskningsprogrammer ved landets universiteter fordi «folk er født som enten mann eller kvinne» (10). Brasil har nylig valgt en misogyne og selverklært stolt homofob president, som har lovet å bekjempe «gender ideology» (11). Mønsteret er at autoritære, heteroseksuelle, aldrende menn diskriminerer minoriteter i ønsket om å tekkes velgerne. I deres verdensbilde er det ikke plass til den menneskelige kompleksiteten som faktisk kjennetegner samfunnene de er satt til å styre. Men renhetstankegangen som dels er fundert i nasjonalkonservatisme og dels i religiøs fundamentalisme, finner ikke gjenklang i vitenskapen.

Transpersoner over hele verden blir stigmatisert og marginalisert, og lider under mangel på adgang til nødvendig helsehjelp. Retten til selv å bestemme juridisk kjønn, som ble innført i Norge i 2016, er et viktig skritt på veien til å sikre god helsehjelp til personer av alle kjønn (12). Som en ytterligere styrking av minoriteters rettigheter, og som en anerkjennelse av biologisk kunnskap, er det på tide å innføre en tredje kjønnskategori, slik flere andre land allerede har gjort (12). Som leger bør vi spre kunnskap om kjønnsbiologiens kompleksitet og kjønns mangfoldets normalitet. Målet bør være et samfunn der alle kan leve godt med sine ulike kropper og kjønn.



KETIL SLAGSTAD

ketil.slagstad@tidsskriftet.no

er lege og medisinsk redaktør i Tidsskriftet.

Foto: Sturlason

LITTERATUR

- 1 Laquer T. Making Sex: Body and Gender from the Greeks to Freud. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1990.
- 2 Butler J. Gender Trouble: Feminism and the Subversion of Identity. New York, NY: Routledge, 1990.
- 3 Lie AK, Slagstad K. Diagnosens makt. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi:10.4045/tidsskr.18.0438.
- 4 Brush SG, Nettie M, Stevens and the discovery of sex determination by chromosomes. Isis 1978; 69: 163–72.
- 5 Sinclair AH, Berta P, Palmer MS et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature 1990; 346: 240–4.
- 6 Capel B. Vertebrate sex determination: evolutionary plasticity of a fundamental switch. Nat Rev Genet 2017; 18: 675–89.
- 7 Ainsworth C. Sex redefined. Nature 2015; 518: 288–91.
- 8 Arboleda VA, Sandberg DE, Vilain E. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 603–15.
- 9 Chan WF, Gurnot C, Montine TJ et al. Male microchimerism in the human female brain. PLoS One 2012; 7: e45592.
- 10 Fausto-Sterling A. Why sex is not binary. The New York Times 25.10.2018.
- 11 Aragão J. Bolsonaro assina compromisso em defesa da vida e contra a ideologia de gênero. Gospelprime 11.10.2018.
- 12 Brean A. Hun, han, hen – og alle andre. Tidsskr Nor Legeforen 2015; 135: 1919.

Jevtana «sanofi-aventis» *Cytostatikum, taksan*. ATC-nr.: L01C D04 KONSENTRAT OG VÆSKE TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 60 mg/1,5 ml: 1 sett inneh.: I) Hetteglass (1,5 ml nominelt volum, 1,83 ml fyllevolum): Kabazitaxel 60 mg, polysorbat 80, sitronsyre. II) Hetteglass (4,5 ml nominelt volum, 5,67 ml fyllevolum): Etanol 96%, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Jevtana i kombinasjon med prednison eller prednisonol er indisert for behandling av voksne med kastrasjonsresistent metastatisk prostatakreft som tidligere har gjennomgått et behandlingsregime med docetaxel. **Dosering:** Bruk bør innskrenkes til avdelinger som er spesialisert i administrering av cytostatika, og bør bare gis under tilsyn av lege med erfaring i bruk av kjemoterapi mot kreft, se for øvrig Forsiktighetsregler. **Premedisinering:** Følgende bør gis minst 30 minutter før hver administrering av kabazitaxel for å redusere risikoen for og alvorlighetsgraden av hypersensitivitet: Antihistamin (deksklorfeniramin 5 mg eller difenhydramin 25 mg eller tilsv.), kortikosteroid (deksametason 8 mg eller tilsv.) og H2-antagonist (ranitidin eller tilsv.). Antiemetisk profylakse anbefales (oral eller i.v.). Tilstrekkelig hydrering må sikres under hele behandlingen for å unngå komplikasjoner som nyresvikt. **Anbefalt dosering:** 25 mg/m² gitt hver 3. uke, kombinert med oral prednison eller prednisonol 10 mg daglig under hele behandlingen. **Dosejustering:** Dosen bør justeres ved følgende bivirkninger:

Bivirkning	Dosejustering
Langvarig nøytropeni grad ¹ ≥3 (lengre enn 1 uke) til tross for egnet behandling, inkl. G-CSF	Utsett behandlingen inntil nøytrofiltallet er >1500 celler/mm ³ , reduser deretter dosen til 20 mg/m ² .
Febril nøytropeni eller nøytropen infeksjon	Utsett behandlingen inntil bedring eller tilfriskning, og inntil nøytrofiltallet er >1500 celler/mm ³ , reduser deretter dosen til 20 mg/m ² .
Diaré grad ¹ ≥3 eller vedvarende diaré til tross for egnet behandling, inkl. væske- og elektrolyttsubstitusjon	Utsett behandlingen inntil bedring eller tilfriskning, reduser deretter dosen til 20 mg/m ² .
Perifer neuropati grad ¹ >2	Utsett behandlingen inntil bedring, reduser deretter dosen til 20 mg/m ² .

¹ Grad iht. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 4.0).

Dersom pasienten fortsatt opplever noen av disse bivirkningene ved 20 mg/m² vurderes, ev. bør behandlingen avsluttes. Data for doser <20 mg/m² er begrenset. **Spesielle pasientgrupper:** *Nedsatt leverfunksjon:* Kabazitaxel metaboliseres i stor grad i lever. Ved total bilirubin >1 til <1,5 × ULN, eller ASAT >1,5 × ULN, reduseres dosen til 20 mg/m², og gis med forsiktighet og nøye overvåkning. Ved total bilirubin >1,5 til <3 × ULN reduseres dosen til 15 mg/m²; begrensede effektdata er tilgjengelig. Ved total bilirubin >3 × ULN skal ikke kabazitaxel gis. *Nedsatt nyrefunksjon:* Kabazitaxel utskilles minimalt via nyrene. Ingen dosejustering er nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon som ikke krever dialyse. Pasienter med nyresykdom i sluttfasen må behandles med forsiktighet og monitoreres grundig under behandlingen. *Barn og ungdom <18 år:* Bruk er ikke relevant. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. *Eldre:* Ingen spesifikk dosejustering er anbefalt. **Tilberedning/Håndtering:** Det er viktig å utføre tilberedningsprosedyren korrekt. Hetteglassene med konsentrat og oppløsningsvæske inneholder et ekstra fyllevolum. Hele innholdet av oppløsningsvæsken på 5,67 ml skal tilsettes konsentratet i første fortykning for at konsentrasjonen av kabazitaxel i premiks skal bli 10 mg/ml. Se SPC eller pakningsvedlegg for detaljer og bruksanvisning. **Blandbarhet:** Preparatet må ikke blandes med andre legemidler unntatt de som brukes til fortykning. Infusjonsbeholdere av PVC og infusjonssett av polyuretan må ikke brukes under tilberedning og administrering av infusjonsvæsken. **Administrering:** Gis som 1-times i.v. infusjon. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for kabazitaxel, andre taksaner eller noen av hjelpestoffene, inkl. polysorbat 80. Nøytrofiltall <1500/mm³, alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin ≥3 × ULN), samtidig vaksinerings med gulfebevaksine. **Forsiktighetsregler:** *Hypersensitivitetsreaksjoner:* Alle pasienter må premedisineres. Pasienten bør overvåkes nøye mht. hypersensitivitetsreaksjoner, særlig under 1. og 2. infusjon. Hypersensitivitetsreaksjoner kan inntreffe i løpet av noen få minutter etter oppstart av infusjonen, og fasiliteter og utstyr for behandling av hypotensjon og bronkospasme må derfor være tilgjengelig. Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, inkl. generalisert utslett/erytem, hypotensjon og bronkospasme, kan inntreffe og krever umiddelbar seponering av kabazitaxel og hensiktsmessig behandling. *Benmargssuppresjon:* Benmargssuppresjon manifesterer som nøytropeni, anemi, trombocytopeni eller pancytopeni kan oppstå. *Nøytropeni:* Profylakse med G-CSF kan gis iht. gjeldende retningslinjer for å redusere risikoen for eller håndtere nøytropenikomplikasjoner (febril nøytropeni, vedvarende nøytropeni eller nøytropen infeksjon). Primærprofylakse med G-CSF bør overveies ved klinisk høyrisiko, f.eks. alder >65 år, redusert funksjonsevne, tidligere episoder med febril nøytropeni, omfattende tidligere strålingsfelter, dårlig ernæringsmessig status, eller annen alvorlig komorbiditet, som predisponerer for økte komplikasjoner av vedvarende nøytropeni. Profylakse med G-CSF begrenser incidens og alvorlighetsgrad av nøytropeni. Ukjentlig måling av fullstendig blodtall er helt nødvendig under 1. behandlingsssyklus og deretter for hver behandlingssyklus, slik at dosen kan justeres hvis nødvendig. Dosen bør reduseres dersom febril nøytropeni eller vedvarende nøytropeni inntreffer til tross for hensiktsmessig behandling. Behandlingen bør ikke gjenopptas før nøytrofiltallet er økt til ≥1500/mm³. *Gastrointestinale lidelser:* Abdominal smerte og ømhet, feber, varig forstoppelse, diaré, med eller uten nøytropeni kan være tidlige tegn på alvorlig GI-toksisitet og krever rask behandling. GI-blødning, perforering, ileus, kolitt, inkl. fatal utfall, er sett. Forsiktighet anbefales ved høy risiko for GI-komplikasjoner, f.eks. nøytropeni, eldre, bruk av NSAID, antitrombotika, eller antikoagulantia, strålebehandling i bekkenet og tidligere GI-sykdom. *Kvalme, oppkast, diaré og dehydrering:* Ved diaré kan pasienten behandles med et vanlig brukt anti-diarrøikum. Diaré kan forekomme oftere hos pasienter som tidligere har gjennomgått stråling i mage-/underlivsregionen. Dehydrering er vanligst hos pasienter ≥65 år. Hensiktsmessige tiltak skal iverksettes for å rehydrere pasienten og for å overvåke og korrigere serumelektrolyttinnvæet, spesielt kalium. Behandlingsutsettelse eller dosereduksjon kan være nødvendig ved diaré grad¹ ≥3. Ved kvalme eller oppkast kan vanlig bruk antiemetikum gis. *Perifer neuropati:* Perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati (f.eks. parestesi, dysestesi) og perifer motorisk neuropati er sett. Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved symptomer på neuropati som smerte, brennende følelse, prikking, nummenhet eller svakhet. Legen bør vurdere tilstedeværelse eller forverring av neuropati før hver behandling. Behandling bør utsettes inntil bedring av symptomene. Dosen bør reduseres fra 25 mg/m² til 20 mg/m² ved vedvarende perifer neuropati grad¹ >2. *Nyresvikt:* Nyresykdom er rapportert i forbindelse med sepsis, alvorlig dehydrering pga. diaré, oppkast og obstruktiv uropati. Nyresvikt (inkl. fatal) er sett. Hensiktsmessige tiltak må igangsettes for å identifisere årsak og iverksette intensiv behandling av pasienten. Tilstrekkelig hydrering må sikres gjennom hele behandlingsforløpet. Pasienten bør rådes til å umiddelbart rapportere enhver signifikant endring i daglig urinvolum. Serumkreatinin bør måles ved baseline, ved hver blodtelling, og dersom pasienten rapporterer endring i urinutskillelse. Behandlingen bør stoppes ved nyresvikt grad¹ ≥3. *Respiratoriske sykdommer:* Interstitiell pneumoni/pneumonitt og interstitiell lungesykdom (inkl. fatal) er sett. *Hjertearytmier:* Hjertearytmier er rapportert, takykardi og atrieflimmer er vanligst. *Eldre (≥65 år):* Kan ha større sannsynlighet for å få enkelte bivirkninger, inkl. nøytropeni og febril nøytropeni, utmattelse, feber, diaré, obstipasjon, asteni, dyspné, UVI, dehydrering og svimmelhet. *Anemi:* Anemi er sett. Hemoglobin og hematokrit bør kontrolleres før behandling og ved tegn eller symptomer på anemi eller blodtap. Forsiktighet anbefales ved hemoglobin <10 g/dl og hensiktsmessige tiltak bør iverksettes etter klinisk indikasjon. *Hjelpestoffer:* Oppløsningsvæsken inneholder 573,3 mg 96% etanol, tilsv. 14 ml øl eller 6 ml vin. Skadelig for alkoholi-kere. Må tas i betraktning ved høyrisiko grupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi. *Evne til å kjøre bil og bruke maskiner:* Pasienter bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever bivirkninger som utmattelse og svimmelhet. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. In vitro-studier har vist at kabazitaxel hovedsakelig metaboliseres via CYP3A (80-90%) og hemmer CYP3A. *CYP3A-hemmere:* Sterke CYP3A-hemmere forventes å øke konsentrasjonen av kabazitaxel, og samtidig bruk bør unngås. Forsiktighet utvises ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere. *CYP3A-induktører:* Sterke CYP3A-induktører forventes å redusere konsentrasjonen av kabazitaxel, og samtidig bruk bør unngås. Samtidig bruk av johannesurt (prikkerikum) bør unngås. *OATP1B1-substrater:* OATP1B1-substrater, som statiner, valsartan og repaglinid, anbefales ikke gitt 12 timer før til 3 timer etter infusjon. *Vaksiner:* Vaksinerings med en levende eller levende svekket vaksine bør unngås hos pasienter som er immunkompromitterte av kjemoterapeutika, pga. risiko for alvorlige eller fatale infeksjoner. Drepte eller inaktiverede vaksiner kan gis, responsen kan imidlertid være redusert. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Dystudier har vist reproduksjonstoksisitet ved maternotoksiske doser og at kabazitaxel krysser placentabarrieren. Kan forårsake føtal skade, og anbefales ikke brukt under graviditet eller av kvinner som kan bli gravide. *Amming:* Utskillelse av kabazitaxel og metabolitter i morsmelk er påvist hos dyr. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes ved amming. *Fertilitet:* Dystudier har vist at kabazitaxel påvirker reproduksjonssystemet hos hannrotter og hannhunder. En effekt på fertilitet kan ikke utelukkes hos menn. Pga. mulige effekter på menns kjønnseller og potensiell eksponering via seminalvæske, bør menn som behandles bruke sikker prevensjon i hele behandlingsperioden og inntil 6 måneder etter siste dose. Pga. potensiell eksponering via seminalvæske, bør menn som behandles unngå å tenne annen person kommer i kontakt med ejakulat gjennom hele behandlingsperioden. Menn anbefales å søke råd om lagring av spermier før behandlingen. **Bivirkninger:** Se SPC for utfyllende opplysninger. *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymf: Nøytropeni, anemi, leukopeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast, konstipasjon, abdominale smerter. Hud: Alopeci. Luftveier: Dyspné, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerte, artralgi. Nevrologiske: Dysgeusi. Nyre/urinveier: Hematuri. Stoffsifte/ernæring: Anoreksi. Øvrige: Utmattelse, asteni, feber. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymf: Febril nøytropeni. Gastrointestinale: Dyspepsi, smerter i øvre del av magen, hemoroider, gastroøsofageal reflukssykdom, rektal blødning, tørr munn, oppblåst mage. Hjerte/kar: Atrieflimmer, takykardi, hypotensjon, dyp venetrombose, hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, hetetokter, flushing. Hud: Tørr hud, erytem. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Infeksiøse: Septisk sjokk, sepsis, cellulitt, urinveisinfeksjon, influensa, cystitt, øvre luftveisin-feksjon, herpes zoster, candidiasis. Kjønnorganer/bryst: Bekkensmerter. Luftveier: Orofaryngeal smerte, pneumoni. Muskel-skjelettsystemet: Smerte i ekstremitetene, muskelspasmer, myalgi, muskel-skjelett-brystsmerte, smerter i flanken. Nevrologiske: Perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, svimmelhet, hodepine, parestesi, letargi, hypostesi, isjias. Nyre/urinveier: Nyresvikt, inkl. akutt nyresvikt, dysuri, renal kolikk, pollakisuri, hydronefrose, urinretensjon, urininkontinens, obstruksjon i urethra. Psykiske: Uro, forvirring. Stoffsifte/ernæring: Dehydrering, hyperglykemi, hypokalemi. Undersøkelser: Vektnedgang, ASAT-økning, transaminaseøkning. Øre: Tinnitus, vertigo. Øvrige: Perifer ødem, inflammasjon i mucosa, smerte, brystsmerte, ødem, kuldegysninger, uvelhet. Øye: Konjunktivitt, økt tåreflod. *Sjeldne (≥1/1000 til <1/1000):* Nyre/urinveier: Cystitt pga. radiation recall-fenomen, inkl. hemoragisk cystitt. *Svært sjeldne (<1/1000), ukjent:* Gastrointestinale: Kolitt, enterokolitt, gastritt, nøytropen enterokolitt, blødning, perforering, ileus, tarmobstruksjon. Luftveier: Interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom. **Overdosering/Forgiftning: Symptomer:** Forverring av bivirkninger som benmargssuppresjon og gastrointestinale lidelser. **Behandling:** Overvåkning på spesialavdeling, og terapeutisk G-CSF så fort som mulig. Symptomlindrende tiltak. Se Giftinformasjonens anbefalinger for taksaner L01C D side c. **Oppbevaring og holdbarhet:** Skal ikke oppbevares i kjøleskap. **Etter åpning:** Hetteglassene med konsentrat og oppløsningsvæske må brukes umiddelbart. Se SPC eller pakningsvedlegg for oppbevaring og holdbarhet etter fortykning. **Pakninger og priser:** 1 sett (hettegl.) 51053,00 kr. **Sist endret:** 18.04.2017 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag) **Basert på SPC godkjent av SLV:** 22.01.2018



JEVTANA[®]
(cabazitaxel)

**ARE YOU CONSIDERING
JEVTANA[®] FOR YOUR PATIENTS?**

SOME MAY NEED A 2ND TAXANE¹

Timely use of JEVTANA after docetaxel can deliver a significant improvement in overall survival (OS).^{1,2}

JEVTANA provided a 69% relative increase in the probability of survival at 2 years in the TROPIC study compared with mitoxantrone (27% vs 16%, respectively).²

JEVTANA in combination with prednisone or prednisolone is indicated for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen.

In the TROPIC study the most common toxic effects of JEVTANA were hematologic; the most frequent hematologic grade 3 or higher adverse events (AEs) were neutropenia, leukopenia, and anemia. The most common nonhematologic grade 3 or higher AE was diarrhea.

References:

1. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-1154.
2. Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2402-2408.

SANOFI GENZYME 

SANOFI-AVENTIS NORGE AS

Professor Koths Vei 5-17 · 1366 Lysaker · Norway

Antipsykotika i mer enn 2 år?

Geir Smedslund og Camilla Stoltenberg skriver i en debattartikkel i Tidsskriftet om en kunnskapsoppsummering (1) fra Folkehelseinstituttet om effekt og bivirkninger ved langtidsbehandling med antipsykotika (2). De konkluderte med at mortaliteten etter bruk av antipsykotika i mer enn to år var litt lavere, men at pasienter uten antipsykotika fungerte bedre arbeidsmessig. Resultatene for reinnleggelser og bivirkninger var det vanskeligere å tolke. Årsakssammenhenger kunne ikke fastslås.

«Er det riktig å avvise effekten av et medikament etter 2 år når man vet at det er effektivt i 2 år, slik Smedslund og Stoltenberg så å si gjør?»

Smedslund og Stoltenberg hevder at det siden antipsykotika ble tatt i bruk for ca. 60 år siden ikke er utført en eneste placebo-kontrollert studie på disse legemidlene. Vi går ut fra at dette er en skrivefeil, da det er utført svært mange slike undersøkelser som viser de positive resultatene av legemidlene (3, 4). Referansen de bruker skriver riktignok at slike studier ikke er gjort i de senere årene fordi det ville være uetisk og umulig (5), men studien konkluderer med, og det er viktig i denne sammenheng, at det er lite støtte for negative langtidseffekter av antipsykotika.

Er det riktig å avvise effekten av et medikament etter 2 år når man vet at det er effektivt i 2 år, slik Smedslund og Stoltenberg så å si gjør? For mange av våre legemidler er det ikke gjort randomiserte kontrollerte forsøk over så lang tid, men det er jo ikke det samme som at medikamentene ikke virker etter 2 år.

Har Smedslund og Stoltenberg noen hypoteser om hvorfor antipsykotika eventuelt skulle slutte å virke etter en viss tid? I så fall burde de ha kommet med slike teoretiske betraktninger i sitt innlegg. På bakgrunn av en liten debattartikkel (6) anfører de at hyppigere tilbakefall ved seponering av antipsykotika kan skyldes hypersensitiviseringsyndromet (abstinens). Smedslund og Stoltenberg ville ved nærmere undersøkelser funnet at dette har lite støtte i nyere empirisk litteratur (7, 8).

Er det nødvendig med placebokontrollerte undersøkelser for å kunne trekke konklusjoner? Forfatterne etterlyser gode helseregistre, og det skal vi ikke argumentere mot. Det er likevel interessant at de først i innlegget skriver at observasjonsstudier, basert på registre, har så mange systematiske skjevheter at de har lite troverdighet, mens de på slutten argumenterer for at vi må ha bedre slike registre. Selv om de etterlyser bedre studier fra bedre registre blir det litt paradoksalt å bruke denne rapporten som i liten grad bruker observasjonsstudier (1), til å argumentere for helseregistre til å gjennomføre nettopp observasjonsstudier.

Bruk av antipsykotiske legemidler er én viktig grunnpilar i behandlingen av alvorlige psykiske lidelser. Selvsagt ikke alltid, til alle eller hele tiden. Vi må ta i bruk all kunnskapen vi kjenner til når vi skal gi råd til pasientene. Da må vi basere oss på en rett tolkning av den beste eksisterende kunnskap, noe vi synes både kunnskapsoppsummeringen (1) og kommentaren i tidsskriftet (3) kommer til kort i forhold til.

JØRGEN G. BRAMNESS

er seniorforsker ved Nasjonal kompetansetjeneste for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse (N-ROP) og professor II, Institutt for klinisk medisin, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.

JAN IVAR RØSSBERG

Ingen av forfatterne har oppgitt interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Smedslund G, Siqveland J, Kirkehei I et al. Langtidsbehandling med antipsykotika hos personer med schizofrenispektrumlidelser: en systematisk oversikt. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018.
- 2 Smedslund G, Stoltenberg C. Hva vet vi om langtidsvirkninger av antipsykotika? Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0729.
- 3 Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013; 382: 951–62.
- 4 Zhu Y, Li C, Huhn M et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27: 835–44.
- 5 Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW et al. The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia. Am J Psychiatry 2017; 174: 840–9.
- 6 Gøtzsche PC, Young AH, Crace J. Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? BMJ 2015; 350: h2435.
- 7 Emsley R, Nuamah I, Gopal S et al. Relapse After Antipsychotic Discontinuation in Schizophrenia as a Withdrawal Phenomenon vs Illness Recurrence: A Post Hoc Analysis of a Randomized Placebo-Controlled Study. J Clin Psychiatry 2018; 79: 4.
- 8 Taylor MJ, Yim S. Is there rebound psychosis on withdrawal of antipsychotic medication in schizophrenia? Schizophr Res 2018; S0920-9964(18)30341-4 akseptert for publisering.

G. SMEDSLUND OG C. STOLTENBERG SVARER

Folkehelseinstituttet publiserte i september en rapport om langtidsbehandling med antipsykotika (1). Psykiaterne Jørgen G. Bramness og Lars Ivar Røssberg var blant fagfellene på prosjektplanen og på selve

rapporten. Nå har de satt søkelyset på noen punkter ved vår debattartikkel (2), og vi ønsker derfor å komme med noen oppklaringer.

For det første har vi ikke konkludert med at mortaliteten var lavere hos de som brukte antipsykotika. Vår konklusjon var derimot at vi har svært lav tillit til alle resultatene om langtidsvirkninger. I den finske studien som fant lavere mortalitet knyttet til antipsykotika (3), var de 64 prosentene som døde på sykehus mens de gikk på antipsykotika ikke tatt med i studien (4). Derfor kan det i realiteten være høyere dødelighet knyttet til antipsykotika, noe som virker vel så sannsynlig gitt at legemidlene øker risikoen for metabolsk syndrom, diabetes og hjerte-kar-sykdom (5).

Vi ser at det kan feiloppfattes når vi skriver at det ikke har blitt utført en eneste randomisert studie der en gruppe pasienter ikke brukte antipsykotika. Men vi kjenner ikke til at det i løpet av mer enn 60 år med antipsykotika er gjort en eneste placebo-kontrollert randomisert studie av antipsykotikanaive pasienter med førstegangspykose. Vi vil være takknemlige hvis Bramness og Røssberg kan vise oss en slik studie. De mange studiene som Bramness og Røssberg nevner dreier seg om studier hvor pasienter som allerede har respondert på antipsykotika, har blitt randomisert til å slutte brått eller fortsette med legemidlene (6, 7). Dette er altså ikke studier som kan fange opp effekten av å bruke antipsykotika, de kan bare undersøke effekten av å slutte etter å ha brukt dem. Vi antar at Bramness og Røssberg mener at det er uetisk at en gruppe pasienter skal randomiseres til å ikke få antipsykotika. Det er minst like god grunn til å hevde at det er uetisk *ikke* å undersøke effekten av et legemiddel i randomiserte studier. Artikkelen som Bramness og Røssberg nevner som konkluderer med at det er liten støtte for negative langtidseffekter av antipsykotika (8), er for øvrig skrevet av åtte

psykiatere med det formål å gjennomgå kritikken mot langtidsbehandling med antipsykotika. Denne artikkelen har blitt kritisert for å utelate en rekke studier hvor det har gått best med pasientene uten antipsykotika (9).

«Med mange legemidler er det slik at man over tid trenger høyere dose for å oppnå samme effekt, eller at man må bytte til et sterkere medikament»

Vi hevder for øvrig ikke i rapporten vår at antipsykotika er effektivt på kort sikt. Men dersom det stemmer at de har en kortsiktig effekt, så er det ikke usannsynlig at denne effekten reduseres over tid. Med mange legemidler er det slik at man over tid trenger høyere dose for å oppnå samme effekt, eller at man må bytte til et sterkere medikament. Mange pasienter som bruker antipsykotika forteller at bivirkningene øker over tid. Det kan kanskje illustreres med en vanlig bivirkning: Hvis årlig vektøkning er ca. 6 kg vil pasienten ha lagt på seg 18 kg etter 3 år og 60 kg i løpet av 10 år. Tilsynelatende kan det fremstå som en bivirkning som er like sterk hele tiden, men fordi den summer seg opp er belastningen mye større etter 10 år enn etter 3 år.

Det er rart at Bramness og Røssberg skriver at vår rapport i liten grad benytter observasjonsstudier når de har vært med på prosessen hele veien fra planlegging til ferdig rapport. Faktum er at vi *bare* inkluderte observasjonsstudier i rapporten. Det er ikke noe selvmotsigende i at vi hevder at studier basert på utilstrekkelige registre har liten troverdighet samtidig som vi etterlyser bedre registre. Bedre registerdata er avgjørende for å styrke kunnskapsgrunnlaget om

legemiddelbehandling for psykoselidelser og generelt. Særlig er det viktig å få på plass et direkte personidentifiserbart legemiddelregister, slik regjeringen har planlagt. Men også bedre data om hvordan det går med pasienter som bruker antipsykotika over tid er viktig.

Forskere i tidligere Nasjonalt kunnskaps-senter for helsetjenesten, nå område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet, har i mange år utarbeidet kunnskapsoppsummeringer på et stort antall fagområder innenfor helse- og velferdsområdet. Vi ser at det ofte blir diskusjoner om tiltak i psykiatrien, og vi vil være spesielt oppmerksomme på dette fremover. Vi ser nå også nærmere på prosessen for fagfelle-vurdering av våre kunnskapsoppsummeringer og inviterer alle til dialog om dette.

GEIR SMEDSLUND

er dr.philos. og forsker ved Folkehelseinstituttet.

CAMILLA STOLTENBERG

Ingen av forfatterne har oppgitt interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Smedslund G, Siqveland J, Kirkehei I et al. Langtidsbehandling med antipsykotika hos personer med schizofrenispektrumlidelser: en systematisk oversikt. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018.
- 2 Smedslund G, Stoltenberg C. Hva vet vi om langtidsvirkninger av antipsykotika? Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138: .
- 3 Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet 2009; 374: 620–7.
- 4 De Hert M, Correll CU, Cohen D. Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. Schizophr Res 2010; 117: 68–74.
- 5 De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Nat Rev Endocrinol 2011; 8: 114–26.
- 6 Leucht S, Cipriani A, Spinelli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013; 382: 951–62.

- 7 Zhu Y, Li C, Huhn M et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 835–44.
- 8 Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW et al. The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 840–9.
- 9 Whitaker R. Psychiatry defends its antipsychotics: A case study of institutional corruption <https://www.madinamerica.com/2017/05/psychiatry-defends-its-antipsychotics-case-study-of-institutional-corruption/> (5.11.2018).

Erfaringer med elektronisk blodbanksystem på Rikshospitalet

Tine Torsvik Steinsvåg påpeker at det i Norge ikke finnes oversikt over grunner til at pasienter får transfusjonsbehandling eller hvor mye blod som blir gitt ved ulike diagnoser og operasjoner. Hun viser at oversikt kan oppnås ved kobling av data fra sykehusets blodbanksystem, ProSang, et svensk system som mange norske blodbanker bruker, og sykehusets pasientadministrative system (1).

På Rikshospitalet ga et elektronisk blodbanksystem, introdusert i 1980, de større avdelingene månedlige oversikter over transfunderte blodprodukter. Fra 1987 ble kostnaden på produktene inkludert i oversiktene samtidig som det ble innført avdelingsvis økonomisk belastning for blodprodukter. Avdelingenes medisinske ledelse fikk i tillegg månedlige oversikter over transfusjoner gitt til respektive pasienter. Samtidig ble hemoterapeutisk rådgivning intensivert og blodsparende teknikker innført. Disse tiltak førte til at antall transfusjoner ble redusert med over 50 % samtidig som antall innleggelser holdt seg stabilt mens antall kompliserte pasienter økte (2).

Ved Thoraxkirurgisk avdeling ved samme sykehus er det siden 1992 registrert blødnings- og blodtransfusjoner gitt i forbindelse med hjerte-, lunge- og karkirurgi, spesifisert

på ferskt fullblod, røde blodlegemer, plasma og trombocyttkonsentrater. Disse data kunne kvalitetssikres mot blodbankens oversikter og ble månedlig publisert på sykehusets hjemmeside og brukt i en rekke forskningsprosjekter. Transfusjonsdata ble registrert i Datacor 1992–2016 og i TKAbase fra og med 2017 (3).

Etter at Røde Kors og Rikshospitalets Blodsenter ble nedlagt i 1996 og Blodbanken i Oslo på Ullevål sykehus overtok måtte oversiktene frem til 2004 utarbeides manuelt ut fra lister som Blodbanken i Oslo genererte. Da Rikshospitalet rundt årtusenskiftet hadde utgifter for blodprodukter på over 50 millioner kroner ble det i prosjektet «Kjøp Smart» i 2004 utarbeidet rutiner som overførte elektronisk genererte regnskapsdata fra ProSang på Blodbanken i Oslo til Styringsdata på Rikshospitalet. Dermed kunne blodoversiktene til avdelingene fra 2005 utarbeides elektronisk, nå også med diagnoser og prosedyrekoder. Etter fusjonen av Rikshospitalet og Ullevål sykehus er imidlertid Styringsdata skiftet ut med Ullevål sykehus sin løsning, og blodproduktoversikter er nedprioritert, slik at avdelingene på Rikshospitalet etter 2012 har mistet oversikten de hadde over forbruk og transfusjonspraksis.

Vårt håp er at artikkelen til Steinsvåg vil bidra til at Norge, i likhet med de andre skandinaviske land, får systemer som gir oversikt over transfusjonspraksis på pasientnivå som internasjonale blodsparende og pasientgunstige retningslinjer forutsetter (4, 5).

BJARTE G. SOLHEIM

er professor emeritus i hemoterapi og dr.med.

JAN L. SVENNEVIG

Ingen av forfatterne har oppgitt interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Steinsvåg TT, Dimoski T, Solheim BG et al. Transfusjonspraksis i Sørlandet sykehus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2018; 138: 1527–32.
- 2 Solheim BG, Leivestad T, Hanssen LE. Endringer i blodforbruk-betydningen av ressursmessige og økonomiske forhold. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 61–5.
- 3 Svennevig JL, Bech J, Karlsen H et al. Fra virksomhetsregistrering til klinisk informasjonssystem. Utvikling av Datacor-systemet ved Kirurgisk avdeling A, Rikshospitalet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 1057–9.
- 4 Carson JL, Guyatt G, Oliveri R et al. Clinical practice guidelines from the AABB. Red blood cell trans-

fusion thresholds and storage. *JAMA* 2016; 316: 2025–35.

- 5 Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA et al. Six-month outcomes after restrictive or liberal transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med* 2018; 379: 1224–33.

Myokardfibrose ved medfødt hjertefeil

Torvald Espeland og medarbeidere har skrevet en verdifull og interessant oversikt over myokardfibrose, men utelater å nevne et viktig kardiologisk fagfelt ved myokardfibrose, nemlig medfødte hjertefeil hos både barn og voksne (1). Medfødt hjertefeil forekommer hos ca. 1 % av nyfødte. Langtidskomplikasjoner hos undergrupper med medfødte hjertefeil rammer derfor et betydelig antall pasienter, ofte i relativt ung alder.

«Myokardfibrose er en viktig faktor for utvikling av nedsatt myokardfunksjon ved ervervede og medfødte hjertesykdommer»

I flere tiår har man hatt kunnskapen om fibroseutvikling som en bekymringsverdig langtidskomplikasjon tross kirurgisk reparasjon av hjertefeilen tidlig i livet (2). Fibroseutviklingen synes hos disse pasientene ikke kun å være knyttet til hjertefeilens alvorlighetsgrad eller cyanose, men også til genetiske faktorer. Myokardfibrose er en viktig medvirkende årsak til hjertesviktutvikling hos voksne med medfødte hjertefeil (3). Hos pasienter med enkel ventrikkel bidrar tidlig fibroseutvikling sannsynligvis til pumpevikt i barnealder (4).

MR-undersøkelse med T1-mapping og beregning av ekstracellulært volum kan gi unik informasjon om myokard og grad av diffus fibrose, men er noe mer komplisert å bruke enn angitt i artikkelen. Metoden for T1-mapping er maskinspesifikk og ennå ikke

helt standardisert for klinisk bruk. T1-relaksjonstiden påvirkes av flere faktorer og forskjellige tekniske parametre, og ekstracellulært volum anses som en mer robust parameter. Derfor er det anbefalt å etablere lokale referanseverdier for å oppnå reproduserbare målinger av god kvalitet (5). Økt diffus myokardfibrose er påvist med T1-mapping ved ulike typer hjertefeil som Fallots tettrade, medfødt aortastenose, enkel ventrikel og transposisjon av de store arterier (6).

Myokardfibrose er en viktig faktor for utvikling av nedsatt myokardfunksjon ved ervervede og medfødte hjertesykdommer. Korrekt anvendt kan MR-teknikker hjelpe med å forstå og kartlegge fibroseprosessen.

THOMAS MÖLLER

er overlege og post-doc ved Barnekardiologisk avdeling, Barne- og ungdomsklinikken, Oslo universitetssykehus.

CHARLOTTE DE LANGE

Ingen av forfatterne har oppgitt interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Espeland T, Lunde IG, Amundsen BH et al. Myokardfibrose. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi:10.4045/tidsskr.17.1027.
- 2 Rathod RH, Powell AJ, Geva T. Myocardial Fibrosis in Congenital Heart Disease. Circ J 2016; 80: 1300–7.
- 3 Broberg CS, Burchill LJ. Myocardial factor revisited: The importance of myocardial fibrosis in adults with congenital heart disease. Int J Cardiol 2015; 189: 204–10.
- 4 Sugimoto M, Saiki H, Tamai A et al. Ventricular fibrogenesis activity assessed by serum levels of procollagen type III N-terminal amino peptide during the staged Fontan procedure. J Thorac Cardiovasc Surg 2016; 151: 1518–26.
- 5 Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J Cardiovasc Magn Reson 2017; 19: 75.
- 6 Riesenkauff E, Messroghli DR, Redington AN et al. Myocardial T1 mapping in pediatric and congenital heart disease. Circ Cardiovasc Imaging 2015; 8: e002504.

ESPELAND OG MEDARBEIDERE SVARER

Vi vil gjerne takke for relevant kommentar til vår artikkel om myokardfibrose. Pålagt begrensning på artikkelens størrelse medførte at vi måtte utelate flere viktige tema.

Vi valgte derfor å fokusere på klassifisering, patofysiologi og påvisningsmuligheter og omtale noen sentrale sykdomstilstander. I første innsendte versjon var imidlertid også pasienter med medfødt hjertefeil inkludert, og vi er glade for at denne pasientgruppen igjen får oppmerksomhet.

Pasienter med medfødt hjertefeil har ofte alvorlig hjertesykdom som påvirker pasienten gjennom hele livsløpet (1). Möller og de Lange nevner at myokardfibrose medvirker til hjertesviktutvikling hos voksne med medfødt hjertefeil, og at genetiske forhold påvirker fibroseomfang blant pasienter med medfødte hjertefeil. Genetiske forhold spiller trolig også en rolle for hvordan ervervet hjertesykdom fører til utvikling av myokardfibrose, både med tanke på type og mengde fibrose. Individvariasjoner forklares neppe av forskjeller i sykdomsbelastning alene. Fibrose står sentralt i utviklingen av nedsatt hjertefunksjon og disponerer for arytmier ved mange hjertesykdommer.

Flere sykdomstilstander hadde fortjent omtale i artikkelen. Vi vil i tillegg nevne kreftoverlevelse som har gjennomgått kardiotoxisk kjemoterapi eller strålebehandling mot brystregionen. Med bedret kreftoverlevelse vil denne pasientgruppen øke, og de vil ha økt risiko for å utvikle fibrose i myokard og hjertet forøvrig. Slike bivirkninger vil ofte påvirke livskvalitet, sykkelighet og dødelighet (2).

Videre påpeker Möller og de Lange at ekstracellulært volum anses som en mer robust parameter enn nativ T1-mapping. Dette er vi enige i, og metoden har som nevnt høyt samsvar med histologisk interstitiell fibrose. I tillegg til lokale referanseverdier kreves hematokritmåling for standard beregning av ekstracellulært volum. For å unngå endringer i erytrocyttvolumfraksjon er det ønskelig med kortest mulig tid mellom blodprøvetaking og MR-undersøkelse. Utvikling av medisinsk teknologi har de siste årene muliggjort syntetisk beregning av ekstracellulært volum, med avledning av denne verdien basert på blodets egen T1-verdi (3). Det er ingen tvil om at MR har bidratt til økt forståelse og bedre kartlegging av myokardfibrose.

TORVALD ESPELAND

er stipendiat og lege i spesialisering ved St. Olavs hospital.

IDA G. LUNDE
BRAGE HØYEM AMUNDSEN
LARS GULLESTAD
SVEND AAKHUS

Ingen av forfatterne har oppgitt interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Broberg CS, Burchill LJ. Myocardial factor revisited: The importance of myocardial fibrosis in adults with congenital heart disease. Int J Cardiol 2015; 189: 204–10.
- 2 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37: 2768–801.
- 3 Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J Cardiovasc Magn Reson 2017; 19: 75.

RETTELSER

Vær alltid i godt humør – helseopplysning i 1920-årene

Erlend Hem, Rannveig Nordhagen,
Per E. Bør Dahl

Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138: 1638–44.

I Tidsskriftet nr. 17/2018, s. 1640–3 sist i fotokrediteringene skal det stå:

© Dagfin Werenskiold/BONO 2018.

Vi beklager feilen, den er rettet på nett.

En kvinne i 20-årene med urininkontinens

Thomas F. Næss-Andresen, Anniken Haslund,
Anna Bjerre, Wolfgang Michael Eichstetter,
Gunnar Uwe Walther Ebner

Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138: 1739–43.

I Tidsskriftet nr. 18/2018 på s. 1739 skal det stå: Hun ble behandlet med piperacillin/tazobaktam intravenøst ...

Vi beklager feilen, den er rettet på nett.

▼ Steglatro «MSD»

C Antidiabetikum.

ATC-nr.: A10B K04

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

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

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

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

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1. **Hypotensjon/volumdepleksjon:** Basert på virkningsmekanismen gir ertugliflozin osmotisk diurese, som kan føre til redusert intravaskulært volum. Symptomatisk hypotensjon kan derfor opptre etter behandlingsstart, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon, hos eldre (≥65 år), ved diuretikabehandling, eller hos pasienter som behandles med anti-hypertensiver og tidligere har hatt hypotensjon. Før behandlingsstart bør volumstatus vurderes og korrigeres ved behov. Pasienten bør kontrolleres for tegn og symptomer etter behandlingsstart. Ved tilstander som kan føre til væsketap (f.eks. gastrointestinal sykdom) anbefales nøye overvåkning av volumstatus (f.eks. klinisk undersøkelse, blodtrykkmålinger, laboratorietester inkl. hematokrit) og elektrolytter. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes inntil væsketapet er korrigert.

Diabetisk ketoacidose (DKA): Sjeldne, inkl. livstruende og dødelige, tilfeller av DKA er rapportert ved behandling med SGLT2-hemmere. I noen tilfeller er tilstanden atypisk, med bare moderat økte blodglukoseverdier (<14 mmol/liter). Ukjent om høyere ertugliflozindoser gir økt risiko for DKA. DKA må mistenkes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigues eller søvnighet. Pasienten skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved slike symptomer, uavhengig av blodglukosenivå. Behandlingen skal avbrytes umiddelbart ved mistenkt eller diagnostisert DKA. Behandlingen bør avbrytes ved større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Behandlingen kan gjenopp-tas når tilstanden er stabilisert. Før behandlingsstart bør pasientens anamnese vurderes for faktorer som kan predisponere for DKA, slik som lave reserver av funksjonelle betaceller (f.eks. ved type 2-diabetes og lavt C-peptid, ved latent autoimmun diabetes hos voksne eller ved pankreatitt), tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulinose og pasienter med økt insulinbehov som følge av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse. Reoppstart av behandling hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er identifisert og løst. **Amputasjoner av underekstremiteter:** Økt insidens av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Ukjent om dette er en klasseeffekt. Det er viktig å veilede pasientene om rutinemessig forebyggende fotpleie. **Nedsatt nyrefunksjon:** Effekten er avhengig av nyrefunksjonen, og er derfor redusert ved moderat nedsatt nyrefunksjon og trolig fraværende ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før oppstart og deretter regelmessig, se Dosering. **Hypoglykemi ved samtidig bruk av insulin og insulinsekretagoger:** Se Interaksjoner. **Genitale soppinfeksjoner:** I kliniske studier

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

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

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

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

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

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

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

Sist endret: 10.07.2018

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

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

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



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

NYHET

En ny SGLT2-hemmer
ved type 2-diabetes¹



Steglatro[®] ▼

(ertugliflozin)

**NÅR DET ER BEHOV FOR YTTERLIGERE
BLODSUKKERKONTROLL¹**

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

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

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

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

Før forskrivning av Steglatro[®], se preparatmtalen



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

Referanse

1. STEGLATRO SPC april 2018, seksjon 4.1 og 5.1

Hvor er helsepersonell i rusdebatten?

Vi trenger fagfolk i diskusjonen om forbudspolitikkenes helse-skadelige virkninger.

Både tidsskriftet *BMJ* og The Johns Hopkins-Lancet Commission on Drug Policy and Health går inn for ny reguleringsmodell for illegale rusmidler av hensyn til folks helse (1, 2). Begge oppfordrer leger til å engasjere seg i saken. Mindre oppmerksomhet har blitt viet forbudspolitikkenes konsekvenser for psykisk helse. Som bruker av rusmidler i over 35 år ønsker jeg å dele mine erfaringer med norske leger.

Både angsten for å bli pågrepet, traumene av å bli arrestert eller slengt i bakken i en plutselig razzia kan gi varige mén. Sammen med kjente bakenforliggende årsaker hos dem som virkelig sliter, som traumer, vold, overgrep og psykiske lidelser, kan forbudet i seg selv skape en overveldende psykisk belastning for mange. Jeg lurer på om ikke kriminalisering og forfølgelse i seg selv kan medvirke til psykiske problemer for brukere, uavhengig av om de har problematisk rusmiddelbruk eller ikke?

Når jeg sammenligner den restriktive norske forbudspolitikken og den avkriminaliserte nederlandske politikken, hvor brukere ikke forfølges (3), er det noen forhold som slår meg: Å slippe å bli ransaket eller forfulgt av politi skaper mindre redsel og angst, i tillegg til at man føler seg mindre «utenfor» og annerledes. Min erfaring er at man i Nederland kan holde et ganske høyt daglig forbruk stabilt i flere år uten å måtte ty til kriminalitet. Prisen på rusmidlene er lavere enn i Norge, kvaliteten mer stabil og miljøet blant brukerne mindre preget av vold og angst.

«Jeg lurer på om ikke kriminalisering og forfølgelse i seg selv kan medvirke til psykiske problemer for brukere?»

Helsepersonell etterlyses i rusdebatten

Dette har fått meg til å spørre: Hvorfor har det vært så lite oppmerksomhet blant fagpersoner innen medisin, psykiatri og psykologi rundt effekten forbudet har på den psykiske helsen til de som sliter med rusmidler? Jeg lurer på om noe av grunnen

kan være at frykten for å snakke om dette innad i helsevesenet er stor, at det å kritisere dagens forbudspolitikken kan få negative konsekvenser? Min erfaring etter samtale med enkelte leger og psykiatere viser at dette har vært tilfelle. Flere frykter at både stilling og rykte settes i fare.

Kanskje er det akkurat her vi har mest å lære av Nederland: Fordi bruk av illegale rusmidler ikke er forbudt, kan alle snakke åpent, uten frykt for represalier eller fordømmelse. Det er positivt at både Tidsskriftet (4) og Psykologtidsskriftet (5) har viet oppmerksomhet til norsk ruspolitikk de to siste årene. Avkriminalisering av brukeren er én ting, kanskje kan vi også se på muligheten for å regulere rusmidlene, slik som *BMJ* og Lancet-kommisjonen tar til orde for (1, 2)? Vi trenger helsearbeidernes stemme i debatten om fremtidens ruspolitikk.

Mottatt 22.10.2018, første revisjon innsendt 1.11.2018, godkjent 6.11.2018.

JOHN MELHUS

john.melhus@rusreform.no
er leder for Foreningen Tryggere Ruspolitikk i Trøndelag og tidligere rusbruker.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Godlee F. Drugs should be legalised, regulated, and taxed. *BMJ* 2018; 361: k2057.
- 2 Csete J, Kamarulzaman A, Kazatchkine M et al. Public health and international drug policy. *Lancet* 2016; 387: 1427–80.

- 3 van Laar M, Cruts G, van Ooyen-Houben M et al. The Netherlands Drug Situation 2012. Draft version 28-12-2012. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2012: 118.

- 4 Slagstad K. Stoff, straff og sosial smitte. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 1871.
- 5 Helmikstøl Ø. Ikke sett rusavhengige i bur. *Tidsskr Nor Psykol foren* 2016; 53: 984–5.

Nye anbefalinger for objektiv undersøkelse av søvn og søvnforstyrrelser

Norsk forening for søvnmedisin har utarbeidet tverrfaglige anbefalinger for objektive søvnundersøkelser.

Søvnundersøkelser har vært praktisert forskjellig i ulike fagmiljøer i Norge. I 2016 tok Norsk forening for søvnmedisin initiativ til å utarbeide en tverrfaglig anbefaling for objektive søvnundersøkelser brukt i diagnostikk av søvnsykdommer i Norge. Representanter fra relevante spesialiteter og nasjonale kompetansetjenester ble invitert. Anbefalingene er nå tilgjengelige på nett (<http://nosm.no/>).

Skåring av respirasjon og diagnostikk av obstruktiv søvnapné
Respiratoriske hendelser under søvn tallfestes gjerne med apné-hypopné-indeks definert som antall apneer + antall hypopneer/søvntid. I henhold til internasjonal klassifisering av søvnforstyrrelser er de diagnostiske kriteriene for obstruktiv søvnapné hos voksne apné-hypopné-indeks ≥ 15 alene eller ≥ 5 + symptomer på obstruktiv søvnapné (1). For barn brukes gjerne indeks > 1 for diagnosen obstruktiv søvnapné og > 10 for å klassifisere den som alvorlig (2).

Hva som er en respiratorisk hendelse, oppfattes forskjellig av ulike aktører. Dette kan ha betydelige konsekvenser for diagnostikk og behandling av obstruktiv søvnapné. Problemstillingen er belyst tidligere (3, 4).

«Kriteriet med ledsagende 3% desaturasjon eller arousal pluss EEG-aktivering fikk flertall i vår gruppe»

Obstruktiv søvnapné kan hos noen gi uttalte symptomer (snorking, tretthet og søvnighet på dagen), mens andre kan ha lite symptomer. Tilstanden kan knyttes til utvikling av andre sykdommer over tid, som kardiovaskulære sykdommer og kreft. Hos personer med høy apné-hypopné-indeks, men lite eller ingen symptomer er det vanskelig å vurdere hvor grensen for medisinsk behandling skal gå. Hos barn kan diagnostikken være særlig vanskelig. I klinisk praksis bør derfor avgjørelsen om behandling være basert på en individuell vurdering med vekt både på symptomer og funn fra søvnregistrering.

Skåringskriterier

Valget av kriterium for skåring av hypopneer sto mellom det strengeste kriteriet,

dvs. redusert respirasjon med krav om en ledsagende 4% desaturasjon og et mindre strengt kriterium med ledsagende 3% desaturasjon eller en EEG-aktivering (arousal) uten atferdsmessig oppvåkning (5). Kriteriet med ledsagende 3% desaturasjon eller arousal pluss EEG-aktivering fikk flertall i vår gruppe og er også anbefalt av den amerikanske søvnforeningen.

Det mindre sensitive 4%-kriteriet har vært brukt av mange laboratorier frem til nå. Ved overgang til 3%-kriteriet vil enkelte pasienter få en høyere apné-hypopné-indeks (6). Flere vil derfor kunne få merkelappen «syk». Det er da viktig at klinikere tar hensyn til konsekvenser av endrede skåringskriterier ved vurdering om medisinsk behandling skal anbefales eller ikke. Flere pasienter vil også kunne komme over indeksgrensene som er angitt i helsekravene for førerkort (7). Ved innføring av hypopnékriterier som inkluderer vurdering av EEG-aktivering, vil tolkningsarbeidet bli mer omfattende. Tilgangen på polysomnografi kan derfor bli svekket.

Nye tverrfaglige anbefalinger for søvnundersøkelser sikrer enhetlig diagnostikk av søvnsykdommer i Norge. Anbefalingene foreslås implementert fra januar 2019.

Mottatt 24.9.2018, første revisjon innsendt 29.10.2018, godkjent 30.10.2018.

MORTEN ENGSTRØM

morten.engstrom@ntnu.no
er spesialist i klinisk nevrofysiologi, førsteamanuensis ved Institutt for nevrologi og bevegelsesvitenskap, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, overlege ved Avdeling for nevrologi og klinisk nevrofysiologi, St. Olavs hospital samt leder av Norsk forening for søvnmedisin.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SIGURD AARRESTAD

er spesialist i lungemedisin, overlege ved Oslo universitetssykehus, regional koordinator for langtids mekanisk ventilasjon i Helse Sør-Øst og Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespirator samt nestleder av Norsk forening for søvnmedisin.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GUTTORM ELDØEN

er spesialist i øre-nese-halssykdommer og i nevrologi og er overlege ved Molde sjukehus.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANDERS ALME

er pensjonert barnelege og har tidligere arbeidet ved Helse Bergen.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TROND BJØRGE

er spesialist i lungemedisin og seksjonsleder ved Oslo universitetssykehus.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HARALD MILJETEIG

er spesialist i øre-nese-halssykdommer, avtale-spesialist på Nesttun og leder i Norsk forening for otorhinolaryngologi, hode- og halskirurgi.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BJØRN BJØRVATN

er spesialist i allmennmedisin, søvnspesialist ved Bergen søvnsenter, professor ved Universitetet i Bergen og leder for Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

STINE KNUDSEN

er spesialist i nevrologi, med søvn som spesialfelt, forskningsleder og overlege ved Nasjonalt kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier ved Oslo universitetssykehus.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SOLFRID INDREKVAM

er spesialist i lungemedisin, overlege ved Haukeland universitetssykehus og Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTIAN BERNHARD NILSEN

er spesialist i klinisk nevrofysiologi og seksjonsleder ved Oslo universitetssykehus.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146: 1387–94.
- 2 Pamula Y, Nixon GM, Edwards E et al. Australasian Sleep Association clinical practice guidelines for performing sleep studies in children. *Sleep Med* 2017; 36 (suppl 1): S23–42.
- 3 Engstrøm M, Beiske KK, Hrubos-Strøm H et al. Obstruktiv søvnapné. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 1954–6.
- 4 Engstrøm M, Beiske KK, Hrubos-Strøm H et al. Undersøkelse av obstruktiv respirasjonsforstyrrelse under søvn. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 1962–4.
- 5 Berry RB, Gamaldo CE, Harding SM et al. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2018.
- 6 Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ et al. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 2009; 32: 150–7.
- 7 Helsedirektoratet. Søvnsykdommer (§§ 23-24 helsekrav til førerkort).

▼ **Spiolto Respimat «Boehringer Ingelheim»**
 Adrenergikum + antikolinergikum ATC-nr.: R03A L06 C

INHALASJONSVESKE, oppløsning 2,5 µg/2,5 µg i Respimat inhalator: Hver levert dose inneholder: Tiotropiumbromidmonohydrat tilsv. tiotropium 2,5 µg, olodaterolhydroklorid tilsv. olodaterol 2,5 µg, benzalkoniumklorid, dinatriumedetat, saltsyre, vann.¹ **Indikasjoner:** Bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). **Dosering: Voksne inkl. eldre:** 2 inhalasjoner 1 gang pr. døgn, til samme tid hver dag. Anbefalt dosering bør ikke overskrides. **Barn og ungdom <18 år:** Bruk ved kols er ikke relevant. **Administrering:** Kun til inhalasjon. Inhaleres vha. Respimat inhalator. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene, atropin eller dets derivater, f.eks. ipratropium eller oksitropium. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes ved astma, da effekt og sikkerhet ved astma ikke er undersøkt. Ikke indisert for behandling av akutt bronkospasme, dvs. som akuttbehandling. Legemidler som inhaleres kan gi paradoksal bronkospasme som kan være livstruende. Behandlingen må da avbrytes umiddelbart og erstattes med alternativ behandling. Brukes med forsiktighet ved trangvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blærehalsobstruksjon. Pasienten bør advares mot å få sprøyen i øynene. Dette kan løse eller forverre trangvinkelglaukom, gi øyesmerter eller ubehag, forbigående tåkesyn, halo eller fargefenomen sammen med røde øyne som følge av økt blodtilførsel i konjunktiva eller ødem i kornea. Ved symptomer på trangvinkelglaukom skal behandlingen avbrytes og lege kontaktes umiddelbart. Munn tørrhet, som er sett ved antikolinerg behandling, kan over lengre tid gi karies. Plasmakonsentrasjonen øker ved nedsatt nyrefunksjon. Skal derfor kun brukes med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} ≤50 ml/minutt) hvis forventet nytte oppveier potensiell risiko. Brukes med forsiktighet ved nylig hjerteinfarkt, ustabil eller livstruende hjertearytmi, paroksysmal takykardi eller nylig sykehusinnleggelse med hjertesvikt, pga. begrenset erfaring. Kan gi klinisk signifikant kardiovaskulær effekt hos enkelte, målt som økning i hjertefrekvens, blodtrykk og/eller symptomer. Seponering bør vurderes dersom dette oppstår. Langtidsvirkende β₂-agonister bør brukes med forsiktighet ved kardiovaskulære lidelser, spesielt iskemisk hjertesykdom, alvorlig dekompensert hjertesvikt, hjertearytmier, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, hypertensjon og aneurisme, med krampelidelser eller tyreotoksikose, kjent eller mistenkt forlengelse av QT-intervallet, og hos pasienter som er uvanlig følsomme overfor sympatomimetiske aminer. β₂-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. Inhalasjon av høye doser kan gi økt glukosenivå i plasma. 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 β₂-agonister. Akutte hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme etter inhalasjon. Svimmelhet eller tåkesyn kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Samtidig bruk av tiotropiumbromid og andre antikolinergika er ikke undersøkt og anbefales derfor ikke. Samtidig bruk av andre adrenerge preparater (alene eller i kombinasjon) kan forsterke bivirkningene av preparatet. Samtidig behandling med xantinderivater, steroider eller ikke-kaliumsparende diuretika kan forsterke enhver hypokalemisk effekt av olodaterol. Betablokkere kan svekke eller blokkere effekten av olodaterol. Kardio-selektive betablokkere kan vurderes, men bør gis med forsiktighet. Effekten av olodaterol på det kardiovaskulære systemet kan forsterkes av MAO-hemmere, TCA eller andre legemidler som kan forlenge QTc-intervallet. Samtidig bruk av ketokonazol, en potent P-gp- og CYP3A4-hemmer, øker systemisk eksponering av olodaterol med ca. 70%. Ingen dosejustering er nødvendig. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Begrensede data. Det anbefales å unngå bruk under graviditet. *Amming:* Ukjent om tiotropium eller olodaterol går over i morsmelk. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås

fra basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet:* Ingen data. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Munn tørrhet. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Forstoppelse. *Hjerte/kar:* Atrieflimmer, palpitasjoner, takykardi, hypertensjon. *Luftveier:* Dysfoni, hoste. *Nevrologiske:* Svimmelhet, søvnløshet, hodepine. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Gastrointestinale: Gingivitt, kvalme, orofaryngeal candidiasis. *Hjerte/kar:* Supraventrikulær takykardi. *Hud:* Angioødem, urticaria, kløe. *Immunsystemet:* Hypersensitivitet. *Infeksiøse:* Nasofaryngitt. *Luftveier:* Epistakse, laryngitt, faryngitt. *Muskel-skjelettsystemet:* Ryggsmerte, artralgi. *Nyre/urinveier:* Urinretensjon, urinveisinfeksjon, dysuri. *Øye:* Tåkesyn. *Ukjent frekvens:* Gastrointestinale: Intestinal obstruksjon, paralytisk ileus, karies, dysfagi, gastroesofageal reflukssykdom, glossitt, stomatitt. *Hud:* Utslett, tørr hud, hudinfeksjon og hudsår. *Immunsystemet:* Anafylaktisk reaksjon. *Luftveier:* Bronkospasme, sinusitt. *Muskel-skjelettsystemet:* Hevelse i ledd. *Stoffskifte/ernæring:* Dehydrering. *Øye:* Glaukom, økt intraokulært trykk. Økt antikolinerg effekt kan forekomme med økende alder. *Bivirkninger relatert til langtidsvirkende β₂-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 β₂-agonister. *Behandling:* Støttende og symptomatisk. Alvorlige tilfeller bør innlegges på sykehus. Kardioselektive betablokkere kan vurderes med ytterste forsiktighet. Se Giftinformasjonens anbefalinger for tiotropiumbromid R03B B04 side c og olodaterol R03A C19 side c. **Egenskaper: Klassifisering:** Kombinasjon av langtidsvirkende spesifikke muskarinreseptorantagonist og langtidsvirkende β₂-agonist (LAMA/LABA). *Virkningsmekanisme:* Kombinasjonen gir additiv bronkodilatorisk pga. ulike virkningsmekanismer. Tiotropiumbromid bindes til muskarinreseptorer. I luftveiene vises en selektiv, kompetitiv og reversibel antagonisme til M₃-reseptorene, som hemmer de kolinerge effektene av acetylkinin (bronkokonstruksjon) og fører til relaksering av bronkiens glatte muskulatur. Effekten er doseavhengig og varer i >24 timer. Olodaterol aktiverer β₂-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 110 liter. *Halveringstid:* Effektiv t_{1/2} for tiotropium etter inhalasjon er 27-45 timer hos kolspasienter. Total clearance: 880 ml/minutt. Olodaterol plasmakonsentrasjon etter inhalasjon har en multifasisk nedgang, med en terminal t_{1/2} på ca. 45 timer. Total clearance: 872 ml/minutt. *Metabolisme:* Tiotropium metaboliseres i liten grad. Esteren av tiotropiumbromid gjennomgår ikke-enzymatisk spaltning til inaktive metabolitter. Olodaterol metaboliseres hovedsakelig ved direkte glukuronidering og O-demetylering, etterfulgt av konjugering. *Utskillelse:* Tiotropium: Ca. 20% via urin, resten via feces. Olodaterol: Det meste i feces. 5-7% utskilles uforandret i urin hos friske. **Oppbevaring og holdbarhet:** Skal ikke fryses. Holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder. Respimat inhalator skal kastes etter 3 måneders bruk. **Pakninger og priser:** 60 doser (1 patron + Respimat inhalator). Varenr. 075140. Pris kr. 499,10. 3 x 60 doser (1 patron + Respimat inhalator). Varenr. 585647. Pris kr. 1424,90. **Refusjon:** *Kols:* Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig KOLS (FEV₁ ≤ 65% av forventet verdi). **Refusjonskoder:** ICPC. R95 Kronisk obstruktiv lungesykdom. ICD. J44. Annen kronisk obstruktiv lungesykdom. ICD. J43 Emfysem. **Vilkår 90:** Refusjon ytes kun til pasienter med etablert KOLS. Diagnosen må være verifisert ved spirometri. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres.

Sist endret: 21.03.2017 pris per. 05.09.2018
Basert på SPC godkjent av SLV: 01.03.2017



**Boehringer
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim
 Postboks 405, 1373 Asker
 Tlf 66 76 13 00 Faks 66 90 25 33



Bronkodilatorer vedlikeholds-
behandling for å lindre symptomer hos
voksne pasienter med KOLS

▼ SPIOLTO[®]

RESPIMAT[®]

TIOTROPIUM & OLODATEROL



Kombinasjonen bør gi en optimal bronkodilatasjon i alle deler av lungene¹

Uavhengig av pasientens inspiratoriske kraft²



Vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):

Munntørret

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):

Palpitasjoner, takykardi, hypertensjon, svimmelhet, søvnløshet, hodepine, hoste og forstoppelse.

Kontraindikasjoner:

Overfølsomhet overfor tiotropium eller olodaterol. Tidligere overfølsomhet overfor atropin eller dets derivater, f. eks ipatropium eller oksitropium.

Advarsler og forsiktighetsregler:

Spiolto Respimat skal brukes ved forsiktighet hos pasienter med alvorlig hjertesykdom og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Spiolto Respimat brukes kun til vedlikeholdsbehandling av KOLS og ikke ved akutte symptomer. Bør ikke brukes ved astma, da effekten og sikkerheten ikke er undersøkt.

Interaksjoner:

Effekten av Spiolto Respimat kan svekkes ved samtidig bruk av beta-blokkere. Selektive beta-blokkere kan vurderes, men bør administreres med forsiktighet.

* Se fullstendig oversikt i SPIOLTO RESPIMAT SPC på www.felleskatalogen.no

1. SPIOLTO RESPIMAT SPC, avsnitt 5.1, 21/03/16 2. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Tiotropium Respimat Soft Mist inhaler: A guide to its use in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the EU. Drugs Ther Perspect 2015;31(2):39-44

Gjeninnfør reservasjonsadgang for fastleger

Fastlegeforskriften bør endres slik at det på ny åpnes for muligheten til å avtale reservasjon lokalt.

Sauherad kommune sa opp fastlege Katarzyna Jachimowicz fordi hun ikke ville sette inn spiral. Høyesterett har nå erklært oppsigelsen ugyldig (1). Rettens hovedbegrunnelse var at det forelå en muntlig avtale om reservasjon mot spiralinnsetting fra ansettelsen i 2011. En slik avtale er bindende, da den ikke var i strid med rettstilstanden da den ble inngått.

I motsetning til lagmannsretten lot Høyesterett derfor ikke hensynet til samvittighetsfriheten – som en menneskerettighet hjemlet i Den europeiske menneskerettskonvensjon – bli avgjørende. Men i høyesterettsdommen reflekterer man over konvensjonens artikkel 9 om samvittighetsfrihet og legger viktige føringer for hvordan den bør anvendes i fremtidige saker. Føringerne peker mot en klar, men avgrenset, reservasjonsadgang for fastleger.

Begrunnelser for toleranse

Toleranse for helsepersonell som ikke ønsker å yte helsehjelp av moralske og/eller religiøse grunner, kan særlig begrunnes på to måter. Den ene tar utgangspunkt i behovet for å leve i overensstemmelse med viktige normer i ens moralske verdensbilde. Det å bli presset til å handle på tvers av egen overbevisning i viktige spørsmål, skader ens moralske integritet (2, 3). Det er alvorlig. Vi har alle behov for å leve i tråd med våre dypeste verdier. Den andre måten viser til at et liberalt demokrati ikke bare innebærer flertallsstyrer, men også tilpasninger for at minoriteter skal få leve som likeverdige borgere (4). At det finnes leger som har et annet syn enn flertallet og som kan representere en motkultur, er en styrke, ikke en

svakheter. Toleranse for helsepersonells ønsker om reservasjon, når ønskene er konsistente og dypt rotfestede i individet, er én måte å ivareta mindretallet på (5).

Det regjeringsoppnevnte Samvittighetsutvalget viste til begge disse begrunnelsene, men pekte også på at noen spørsmål er viktigere enn andre: Der den ansattes moralske kvaler med rimelighet kan sies å dreie seg om *liv-død-spørsmål*, står spesielt mye på spill for personen (6). Derfor er det spesielt god grunn til å akseptere tilpasninger i slike situasjoner – som fremfor alt vil forekomme i helsetjenesten, der abort og aktiv dødshjelp er eksempler.

«Dagens fastlegeforskrift, der fastlegers reservasjon ikke under noen omstendigheter tolereres, er unødvendig hardhendt»

Samvittighetsutvalget mente at toleranse for reservasjon er velbegrunnet når tre kriterier er oppfylt: 1) Bygger arbeidstagers ønske om reservasjon mot å utføre bestemte arbeidsoppgaver på en dyp og viktig samvittighetsoverbevisning? 2) Kan reservasjon finne sted uten at det er inngripende for tredjepart? 3) Er reservasjon gjennomførbart i praksis uten for store ulemper for arbeidsgiver og kolleger?

Når pasientens interesser ivaretas

I spørsmålet om hvordan hensynet til pasienten skal veies mot hensynet til legen, går Samvittighetsutvalgets kriterier, menneskerettskonvensjonens artikkel 9 og Høyesteretts fortolkning av denne i samme retning: Samvittighetsutvalget spør om reservasjon kan finne sted i praksis uten at det gir uakseptable ulemper («er inngripende») for pasienten (kriterium 2). Konvensjonen spør om en begrensning av adgangen til reservasjon er «nødvendig i et demo-

kratisk samfunn». Og Høyesterett spesifiserer dette punktet i dommens viktige premiss 85: Det er vanskelig å skulle tolerere reservasjon «dersom konsekvensene av at en fastlege reserverer seg mot å sette inn spiral, blir at kvinnen det gjelder ikke får dette utført eller blir stilt overfor urimelige vanskeligheter i denne forbindelse». Selv om det ikke sies direkte, kan dommen forstås slik at hensynet til legen bør veie tyngst i de tilfellene hvor pasientens interesser samtidig kan ivaretas (se bl.a. premiss 87 og 88).

Det springende punkt blir derfor om leger som vil reservere seg – mot spiralinnsetting, abort og aborthenvisning, mot dødshjelp (i et mulig fremtidsscenario), mot rituell omskjæring – kan gjennomføre dette på en slik måte at pasienten i praksis likevel får tilgang til tjenesten uten «urimelige vanskeligheter». Det tror jeg at de ofte vil kunne (7–8). Jachimowicz hadde selv avtale med kolleger som sto for spiralinnsetting eller hun henviste til gynekolog i nærheten. Det kom ingen pasientklager på hennes praksis. Men det er opp til reservasjonslegene å vise overfor kommunen, pasientene og samfunnet hvordan de i praksis vil sørge for at pasientens behov ivaretas.

Dagens fastlegeforskrift, der fastlegers reservasjon ikke under noen omstendigheter tolereres, er unødvendig hardhendt og tar ikke hensyn verken til de gode etiske begrunnelsene for toleranse eller Norges menneskerettslige forpliktelser. Dette bør politikerne ta på alvor. Forskriften bør endres slik at det på ny åpnes for muligheten for fastleger til å avtale reservasjon lokalt.

Mottatt 21.10.2018, første revisjon innsendt 1.11.2018, godkjent 6.11.2018.

MORTEN MAGELSSEN

magelssen@gmail.com
er ph.d. og forsker ved Senter for medisinsk etikk ved Universitetet i Oslo. Han var medlem av Samvittighetsutvalget (2015–16).
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Dom HR-2018-1958-A i sak nr. 2018/199. Oslo: Høyesterett, 2018.
- 2 Magelssen M. When should conscientious objection be accepted? *J Med Ethics* 2012; 38: 18–21.
- 3 Wyller VB. Den brysomme samvittigheten. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 595.
- 4 Maclure J, Taylor C. Secularism and freedom of

conscience. Cambridge, MA: Harvard University Press, 2011.

- 5 Myskja BK, Magelssen M. Conscientious objection to intentional killing: an argument for toleration. *BMC Med Ethics* 2018; 19: 82.
- 6 Norges offentlige utredninger. Samvittighetsfrihet i arbeidslivet. NOU 2016:13.

- 7 Nordberg EM, Skirbekk H, Magelssen M. Conscientious objection to referrals for abortion: pragmatic solution or threat to women's rights? *BMC Med Ethics* 2014; 15: 15.
- 8 Befring AK, Høgberg BM. Unødig omkamp. Om religionsfrihet, diskrimineringsvern og legalitet i fastlegeordningen. *Lov og Rett* 2018; 57: 342–6.

Det bør benyttes standardisert verktøy for måling av symptom og/eller funksjon tidlig i utredningen og ved avslutningen av pakkeforløpet.

Pakkeforløp for utredning og behandling i psykisk helsevern, voksne.



Unikt verktøy for diagnosearbeid

Protokoll SCID-5-KV er et unikt og standardisert utviklet klinisk intervju som dekker de oftest forekommende diagnosene i psykisk helsevern for voksne:

- stemningslidelser
- psykotiske lidelser
- schizofreni
- rusmisbrukslidelser
- angstlidelser
- posttraumatisk stresslidelse
- oppmerksomhetssvikt/hyperaktivitet

**Første
autoriserte
versjon utgitt
i Norge**

Protokoll SCID-5-KV inkluderer også screeningspørsmål for 17 diagnoser. Protokollen er utgitt i kombinasjon med brukerveiledningen Manual, SCID-5-KV.

Bestilling: www.scid.no

Spiral er ikke et abortmiddel

Diskusjonen om reservasjon mot innsetting av spiral bygger på inngrodde medisinske myter og er blind for diskriminering av kvinners rettigheter.

Høyesterett behandlet saken legen Katarzyna Jachimowicz reiste mot Sauherad kommune primært som en avtalerettslig sak. I et obiter dictum i dommen fremgår det at samvittighetsfrihet jfr. Den europeiske menneskerettskonvensjonens artikkel 9 ikke lå til grunn for domsavsigelsen (1). Uten å gå nærmere inn i de juridiske aspektene som har vært belyst i flere artikler og kronikker (2, 3), er det viktig å belyse faktiske, medisinske og etiske aspekter ved reservasjon mot å sette inn spiral.

I andre «reservasjonsrettsspørsmål» for helsepersonell er det ingen tvil om medisinske fakta. Abort avslutter et svangerskap. Aktiv dødshjelp avslutter et liv. Rituell omskjæring fjerner ytterste del av et guttebarns forhold. Alle spiralmotstandere baserer holdningen sin på et sentralt dogme, nemlig at livet starter før implantasjon. Samtidig vet vi at så mange som 40 % av alle tidlige embryo ikke implanteres (4). Livets begynnelse er imidlertid en filosofisk diskusjon som går langt utover dette innleggets ramme.

Det har bredt seg en misoppfatning om spiralers virkningsmekanisme, som må korrigeres: Spiral fører ikke til abort, spiral forebygger uønskede svangerskap. Kobber- og hormonspiral virker prekonsepsjonelt. Jeg siterer konklusjonen i en omfattende oversiktsartikkel om spiralers virkningsmekanisme: «The bulk of the data indicate that interference with the reproductive process after fertilization has taken place is exceptional in the presence of a T-Cu (kobberspiral) or LNG-IUD (hormonspiral) and that the usual mechanism by which

they prevent pregnancy in women is by preventing fertilization» (understreking i original) (5). Det er altså helt eksepsjonelt eller usedvanlig at spiraler påvirker et befruktet egg.

Dette er overførbart til annen medisinsk behandling: Som leger forskriver vi mange medikamenter som kan ha uønskede bivirkninger eller sjeldne effekter som går på tvers av intensjonen med forskrivning. Vil det være rimelig å reservere seg mot å forskrive warfarin som tromboseprofylakse fordi det kan gi livstruende blødning, eller insulin fordi det kan gi livstruende hypoglykemi? Påstanden om at spiralen har en postkonsepsjonell effekt utover det eksepsjonelle, uvanlige og unntaksvis har så vidtrekkende konsekvenser at det påhviler den som hevder det en betydelig bevisbyrde. En slik bevisbyrde foreligger helt enkelt ikke (6).

Arbitrære valg

Mange antikonseptiva og andre medikamenter kan ha en postkonsepsjonell effekt. Minipillen vil ikke alltid hindre eggløsning. Ikke-steroid antiinflammatoriske midler til fertile kvinner kan hindre implantasjon. Mange medikamenter med viktige terapeutiske effekter kan også være fosterskadelige. Dersom vi skal være konsekvente i at det skal være mulig å reservere seg mot å forskrive medikamenter med mulige postkonsepsjonelle effekter, oppstår det raskt vansker med å ha kvinnelige pasienter i fertil alder.

Kobber- og hormonspiral er de sikreste prevensjonsmidlene som finnes utenom sterilisering. Aborttallene i aldersgruppen 15–24 år har falt bratt fra 2008 til historisk lave nivåer (7). Selv om en kausal sammenheng ikke er vist, antas det at effekten henger sammen med gratis prevensjon til unge – særlig langtidsvirkende prevensjon (LARC) i form av p-stav og spiral. Det hviler et stort ansvar på dem som skaper skepsis til disse prevensjonsmidlene, ikke minst når de selv er helsepersonell.

Rosa Parks og pasienters rett til verdighet

Flere rammeverk har vært foreslått for når reservasjon bør aksepteres. Et kriterium som ofte legges frem, er at byrden for pasienten skal være akseptabel (8). I Jachimowicz' tilfelle ble pasientenes behov for spiral løst ved at de ble henvist videre til en annen lege. Det kan synes rimelig ved første øyekast, men er det tilstrekkelig?

Ronan McCrea skriver i en kommentar til en dom i Den europeiske menneskerettsdomstolen: «Diskriminerende handlinger har en moralsk betydning som går bortenfor tilbakeholdelse av en tjeneste. Ingen vil hevde at Rosa Parks ikke led overlast dersom det fantes et annet busselskap i Montgomery Alabama som hun kunne ha brukt og som ikke hadde diskriminerende seteanvisninger?» (9).

Det er få som i dag bestrider Rosa Parks' rettigheter, men er vi blinde for diskriminering når den gjøres på kjønn og prevensjonsbehov istedenfor etnisitet?

Marginaliserer vi legers reservasjonsmulighet?

Reservasjon mot spiral forutsetter med andre ord et religiøst dogme, et marginalt faktagrunnlag, en betydelig risiko for alternativkostnad i form av uønskede graviditeter og en mulig skjult diskriminering.

Vi er avhengige av en betydelig samfunnsmessig aksept for at reservasjon lovlig skal kunne brukes som virkemiddel blant leger. Det er flere aktuelle politiske saker som kan bli realitet de nærmeste årene, blant annet aktiv dødshjelp. Dersom dette blir en politisk realitet, tror jeg vi står betydelig sterkere om vi ikke har krevd reservasjon på manglende grunnlag i andre saker.

Mottatt 20.10.2018, første revisjon innsendt 6.11.2018, godkjent 6.11.2018.

TILDE BROCH ØSTBORG

tilde.ostborg@gmail.com
er ph.d.-kandidat og konstituert overlege ved Kvinneklivnikken, Stavanger universitetssjukehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Lovdata. Dom i Høyesterett – samvittighetsforbehold for fastlege.
- 2 Fosmark PR, Dahl TN. Spiralmotstander vant i Høyesterett og kommunen må betale 2,5 millioner i omkostninger etter ugyldig oppsigelse. Advokaten.
- 3 Bleken H. Høyesterett og reservasjonsrett. Verdidebatt.
- 4 Diedrich K, Fauser BC, Devroey P et al. The role

of the endometrium and embryo in human implantation. Hum Reprod Update 2007; 13: 365–77.

- 5 Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. Contraception 2007; 75 (suppl): S16–30.
- 6 The American College of Obstetricians and Gynecologists. Facts are important. Emergency

contraception (EC) and intrauterine devices (IUDs) are not abortifacients.

- 7 Løkeland M. Fakta om abort. Folkehelseinstituttet.
- 8 Magelssen M. When should conscientious objection be accepted? J Med Ethics 2012; 38: 18–21.
- 9 McCrea R. Strasbourg Judgement in Eweida and Others v United Kingdom. UK Constitutional Law Association.

NASJONALT DIABETESFORUM 2019

The Qube, Clarion
Hotel & Congress
Oslo Airport, Gardermoen

Forskningsforum
2.-3. april

Fagforum
3.-4. april

Teknologi og omsorg

- det beste innen forskning, behandling og egenbehandling

Norges største diabeteskonferanse for **helsepersonell** - for alle **leger** som jobber med personer **som lever med diabetes**.

Nasjonalt Diabetesforum er for første gang delt inn i to deler. **Fagforum** gir deg nyttig og oppdatert informasjon om ditt fagområde. **Forskningsforum** presenterer banebrytende diabetesforskning. Du kan delta på hele eller deler av konferansen.

DU FÅR NYTTIG OG OPPDATERT FAGKUNNSKAP

- Få **praktiske verktøy** og **råd** som forenkler diagnostisering og behandlingen av dine pasienter.
- Oppdater din **fagkunnskap** med nye spissede fagseminarer for **leger**.
- Finn ut hvordan **teknologi** kan bidra til at pasientene dine får en enklere diabeteshverdag.
- Hvor nært er vi ved å løse **diabetesgåtene**? Hør ledende forskere gi deg siste nytt om diabetesforskning.

AKTUELLE TEMAER FOR DEG SOM ER ALLMENNLEGE

- **Forståelsen av overvekt og diabetes type 2, og praktiske grep man kan ta i pasientbehandlingen.** Spennende tverrfaglig innlegg og debatt med Kåre I. Birkeland, Anne-Marie Aas og Jon Haug.
- **Grunnkurs i diabetes type 1 og type 2,** grunnleggende kunnskap om utbredelse, komplikasjoner og behandling med allmennlege Kristian Furueth.

TELLENDE TIMER/EMNEKURS

Det er søkt om tellende timer og emnekurs for **allmennmedisin, barnesykdommer, indremedisin og geriatri**. Oppdatert informasjon om godkjente tellende timer og emnekurs kommer på nettsiden.

Meld deg på i dag!
[diabetes.no/
diabetesforum2019](https://diabetes.no/diabetesforum2019)



Spiralnektdommen – en samvittighets sak?

Høyesterett svarer ikke på hvorvidt reservasjonsforbud er menneskerettsstridig, selv om en fastlege fikk medhold i at hennes oppsigelse var ugyldig.

Saken om den kvinnelige fastlegen i Sauerherad som ble sagt opp fordi hun ikke ville sette inn spiral på kvinnelige pasienter, har skapt debatt. Dommen fra Høyesterett er av enkelte blitt sett på som en seier for samvittighetsfriheten (1). Det er ikke helt treffende. Lagmannsretten kom til at oppsigelsen stred mot legens tanke-, samvittighets- og religionsfrihet etter Den europeiske menneskerettskonvensjon (EMK) artikkel 9 (religionsfriheten) (2). Høyesterett avgjorde imidlertid saken på et avtalerettslig – og ikke et menneskerettslig – grunnlag. Dommen er altså ikke begrunnet i noen vurdering av om religionsfriheten stenger for forbud mot slike samvittighetsreservasjoner. Høyesterett uttaler seg likevel generelt om hvilket politisk handlingsrom som finnes innenfor rammene av religionsfriheten etter menneskerettskonvensjonen.

Vurderingstema for Høyesterett

Høyesterett konstaterte at det da legen ble ansatt i 2011, var inngått en muntlig bindende avtale mellom henne og kommunen om at hun hadde rett til å reservere seg mot å sette inn spiral. Avtalen var etter Høyesteretts syn ikke i strid med dagjeldende lover eller forskrifter, som domstolen i beste fall mente var uklare om spørsmålet. Endringene i fastlegeforskriften i 2012 endret heller ikke dette.

Med endringene i fastlegeforskriften i 2015 er det etter Høyesteretts syn nå tydeliggjort at det ikke er adgang for fastleger til å reservere seg mot å sette inn spiral av samvittighetsgrunner. Da kommunen likevel sa opp legen i 2015 fordi hun hadde reservert seg, fant domstolen at dette ikke utgjorde noen saklig grunn for oppsigelse, all den tid hun forut for forskriftsendringene hadde inngått en gyldig avtale med kommunen. Oppsigelsen var dermed ugyldig, og Høyesterett behøvde ikke å ta stilling til om oppsigelsen også stred mot religionsfriheten etter artikkel 9.

Forholdet til religionsfriheten

Normalt behandler ikke Høyesterett spørsmål uten betydning for den konkrete sakens utfall. Men fordi artikkel 9-spørsmålet var viet stor oppmerksomhet, gikk Høyesterett likevel videre i å vurdere dette på generelt grunnlag. Slike generelle tilleggsvurderinger gis gjerne der Høyesterett ser behov for å avklare rettstilstanden i omstridte spørsmål.

Høyesterett tar ikke stilling til spiralers eventuelle effekter på befruktete egg. Derimot sier domstolen at for at en religiøs overbevisning skal være beskyttet av artikkel 9, så kreves en viss grad av overbevisning, alvor, sammenheng og viktighet. I tillegg må utøvelsen av overbevisningen være nært knyttet til det aktuelle livssynet. Høyesterett konstaterer at fastlegeforskriftens reservasjonsforbud utgjør et inngrep i religionsfriheten til leger som ønsker å reservere seg av samvittighetsgrunner. Religionsfriheten er imidlertid ikke absolutt. Myndighetene kan gjøre inngrep i denne friheten så lenge inngrepet har lovhjemmel, ivaretar et legitimt formål og er nødvendig i et demokratisk samfunn (Den europeiske menneskerettskonvensjon, artikkel 9, annet ledd).

De to første vilkårene ble ansett som oppfylt. Forbudet var hjemlet, og det å sikre alle en rett til helhetlige allmennmedisinske tjenester over tid er et legitimt hensyn. Det avgjørende er dermed nødvendighetsvilkåret. Dette innebærer en avveining av forholdsmessigheten mellom det aktuelle inngrepet og det formålet det er ment å tjene. Er formålet om å sikre alle en rett til helsetjenester tungtveiende nok til å trumfe individets religionsfrihet?

Høyesterett forklarer at dette må vurderes konkret. Domstolen gir likevel visse føringer for hva som vil være av betydning. Et sentralt moment vil være om kvinnen som ønsker spiral, blir stilt overfor urimelige vanskeligheter dersom fastlegen har reservert seg, eller om hun sikres forsvarlig helsehjelp på annen måte. Dette innebærer at det reelle fastlegetilbudet i kommunen hvor den enkelte kvinne bor, kan være av betydning for forholdsmessighetsvurderingen.

Myndighetenes handlingsrom

Høyesterett understreker at de menneskerettslige rammene for hva som kan vedtas politisk på dette området, er nokså vide. Det betyr at myndighetene har et relativt vidt rom for skjønsmessige vurderinger av hvilke inngrep de mener er nødvendig for å gi den beste løsningen for samfunnet.

Dette er i tråd med praksis fra Den europeiske menneskerettsdomstol (EMD) i flere senere saker om inngrep i religionsfriheten. Der inngrep skjer på bakgrunn av grundige nasjonale prosesser og avveininger av relevante hensyn, må domstolene være tilbakeholdne med å overprøve myndighetenes egne avveininger. Det politiske handlingsrommet på dette feltet utvides ytterligere dersom religionsfriheten må avveies mot andres rettigheter og ikke bare kryssende samfunnshensyn. Illustrerende er menneskerettsdomstolens dom i Eweida mot Storbritannia fra 2013 (3). I denne dommen ble et forbud mot bruk av kors for en British Airways-ansatt ikke akseptert, fordi det var begrunnet i et ønske om å bevare et profesjonelt image (corporate image). Dette var ikke tungtveiende nok til å begrunne et inngrep i religionsfriheten. Derimot aksepterte domstolen i samme sak et forbud mot bruk av kors for en sykepleier, innført for å ivareta pasientenes helse og sikkerhet.

Høyesterett avslutter altså med å understreke at nødvendighetsvurderingen må foretas konkret. Likevel sitter nok mange igjen med et inntrykk av at domstolen går langt i å signalisere at myndighetene her må gis et vidt handlingsrom – og at dagens forbud mot samvittighetsreservasjoner neppe strider med religionsfriheten etter artikkel 9, med mindre det foreligger ekstraordinære konkrete omstendigheter. Man kan spørre seg hvor avklarende Høyesteretts forsøk på rettsavklaring har vært. Jurister har brukt spalteplass på å diskutere høyst ulike oppfatninger om hva Høyesteretts uttalelser i saken egentlig innebærer (4). Juridisk diskusjonsiver er ikke så oppsiktsvekkende. Reaksjonene er nok likevel beskrivende for problemstillingens kompleksitet.

Mottatt 8.11.2018, godkjent 9.11.2018.

MARI MARTE TINGELHOLM

mari.tingelholm@nhri.no

er utdannet jurist og jobber som rådgiver for Norges nasjonale institusjon for menneskerettigheter. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Innlegg av 11.10.2018 på Knut Arild Hareides Facebook-vegg.
- 2 Den europeiske menneskerettskonvensjon, artikkel 9.
- 3 Eweida mfl. mot Storbritannia. Dom. Strasbourg: Den europeiske menneskerettsdomstolen, 2013.
- 4 Methi EA. Spiralnektdommen – ingen samvittighets sak. Aftenposten 19.10.2018.

NYTT OM LEGEMIDLER

Sesonginfluensavaksiner 2018/2019

Sesongens influensavaksiner er tilgjengelige. I Norge selges Influvac, Vaxigrip, Vaxigriptetra og Fluenz Tetra. Årets vaksiner inneholder to nye virusstammer.

Virusstammer i influensavaksinene for sesongen 2018/2019:

- En A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-lignende virusstamme
- En A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-lignende virusstamme (ny)
- En B/Colorado/06/2017-lignende virusstamme (ny)

Vaxigriptetra og Fluenz Tetra inneholder i tillegg influensa B-virusstammen B/Phuket/3073/2013, som også var i fjorårets vaksiner.

Følgende vaksiner er tilgjengelige i Norge:

Vaksine	Type *	Aldersgruppe	Administrasjonsmåte
Influvac «Mylan Healthcare B.V.»	Inaktivert, overflateantigen	Fra seks måneder	intramuskulært
Vaxigrip «Sanofi Pasteur Europe»	Inaktivert, splittvirus	Fra seks måneder	intramuskulært
Vaxigriptetra «Sanofi Pasteur Europe»	Inaktivert, splittvirus	Fra seks måneder	intramuskulært
Fluenz Tetra «AstraZeneca AB»	Levende, svekket	Fra to til 18 år	Nasalt

* Alle vaksiner er produsert i egg.

Vaksinene er ikke tilsatt adjuvans. De leveres i én-dosebeholdere og er derfor ikke tilsatt tiomersal som konserveringsmiddel.

Med mindre det er sterke grunner til at pasienten skal ha en bestemt vaksine, bør legen forskrive generisk.

Sesonginfluensavaksine anbefales til personer i følgende risikogrupper:

- Alle fra og med fylte 65 år.
- Beboere i omsorgsbolig og sykehjem.
- Gravide etter 12. svangerskapsuke (2. og 3. trimester). Gravide i 1. trimester med annen tilleggsrisiko kan vurderes for vaksinasjon.
- Barn og voksne med sykdommer der influensa utgjør en alvorlig helserisiko.

I tillegg anbefales vaksine til helsepersonell med pasientkontakt, svinerøktere og husstandscontakter til immunsupprimerte pasienter. Se utfyllende informasjon hos Folkehelseinstituttet: fhi.no/influenza

Dosering til barn

Barn under ni år som tidligere ikke har fått influensavaksine, bør ha to doser med minst fire ukers intervall. Barn under tre år kan få en halv dose på 0,25 ml, men 0,5 ml kan også brukes.

Vaksine som nesespray

Levende svekket influensavaksine i form av nesespray (Fluenz Tetra «AstraZeneca AB») er godkjent for barn fra to år og opp til 18 år, og gis som en dose på 0,1 ml i hvert nesebor. Vaksinen er kontraindisert ved alvorlig immunsvikt. Se preparatomtalen for mer detaljert informasjon.



Ertugliflozin har fått refusjon

SGLT2-hemmeren ertugliflozin har fått forhåndsgodkjent refusjon alene og i kombinasjon med andre antidiabetika.

Refusjonskoder:

ICPC: T90, ICD: E11, type 2 diabetes mellitus

Ertugliflozin (Steglaro)

Refusjonsberettiget bruk:

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

Vilkår 232:

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

Sitagliptin og ertugliflozin (Steglujan)

Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler i tråd med godkjent preparatomtale.

Vilkår 232, se over.

Metformin og ertugliflozin (Segluromet)

Refusjonsberettiget bruk:

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

Vilkår 233:

Refusjon ytes til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Ikke statin til friske eldre



Illustrasjonsfoto: Daniela Jovanovska-Hristovska/iStock

Behandling med statin reduserer ikke dødelighet hos friske eldre.

Dokumentasjon for effekt av statinbehandling hos personer over 75 år uten hjerte- og karsykdom eller diabetes er svak. Norske retningslinjer anbefaler at slik behandling kun skal gis etter individuell vurdering. En retrospektiv kohortstudie som nylig er publisert i tidsskriftet *BMJ*, omfattet mer enn 46 000 personer over 74 år uten tegn til aterosklerotisk hjerte- og karsykdom (1). Rundt 60 % var kvinner.

Statinbehandling hadde ingen effekt på mortalitet eller forekomsten av hjerte- og karsykdom hos personer over 74 år uten type 2-diabetes. Hos personer med type 2-diabetes i alderen 75–84 år var statinbehandling assosiert med redusert mortalitet (hasardrate 0,84; 95 % KI 0,75–0,94) og hjerte- og karsykdom (0,76; 0,65–0,89). Antall som måtte behandles (number needed to treat, NNT) per år var 306 for å forebygge ett dødsfall og 164 for å forebygge kardiovaskulær

sykdom. For personer over 84 år med type 2-diabetes fant man ingen positiv effekt av statinbehandling.

– Denne studien gir ikke støtte til primærprofylaktisk statinbehandling hos personer uten diabetes over 74 år, sier Susanne Sørensen Hernes, som er førsteamanuensis ved Universitetet i Bergen. – Studiepopulasjonen var for liten til å trekke sikre slutninger om statinbehandling til personer med diabetes over 84 år. Disse funnene bør føre til endringer i statinbehandlingen hos eldre. Eldre er ikke en homogen gruppe, og i vurderingen av primærprofylaktisk behandling må det alltid gjøres en individuell vurdering der antatt levetid, komorbiditet og funksjonsnivå spiller inn, sier Hernes.

KETIL SLAGSTAD TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Ramos R, Comas-Cufi M, Martí-Lluch R et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ* 2018; 362: k3359.

Stor variasjon i diaré-sykdom i Afrika

Forekomsten av diaré blant barn i Afrika varierer mye, både mellom land og mellom ulike regioner i hvert land.

Diaré er den tredje vanligste dødsårsaken blant barn yngre enn fem år i Afrika, med anslagsvis 330 000 årlige dødsfall. Men en ny studie viser at det er stor variasjon i utbredelse og dødelighet (1).

Studien er basert på data fra over 50 000 små geografiske områder (dvs. på rundt 5 km²) fordelt på de fleste afrikanske land. Områdene med høyest insidens av alvorlig diaré ligger nord i Nigeria, samt i sentrale deler av Etiopia og DR Kongo.

Over halvparten av dødsfallene fant sted i 7 % av de undersøkte regionene. Letaliteten var høyest i Lesotho, Mali, Sierra Leone, Benin og Nigeria, der nesten 2 per 1 000 diarésyke barn døde. Estimer viste at dersom alle land hadde redusert letaliteten til under 0,5 per 1 000 syke barn, noe som er median for hele Afrika, så kunne 137 000 liv blitt spart – over halvparten av disse bare i Nigeria. Nigeria var også landet med størst intern variasjon, dvs. en mortalitet fra 1,6 til 9,5 per 1 000 barn per år. Diarérelatert dødelighet sank i perioden 2000–15 i nesten alle regionene.

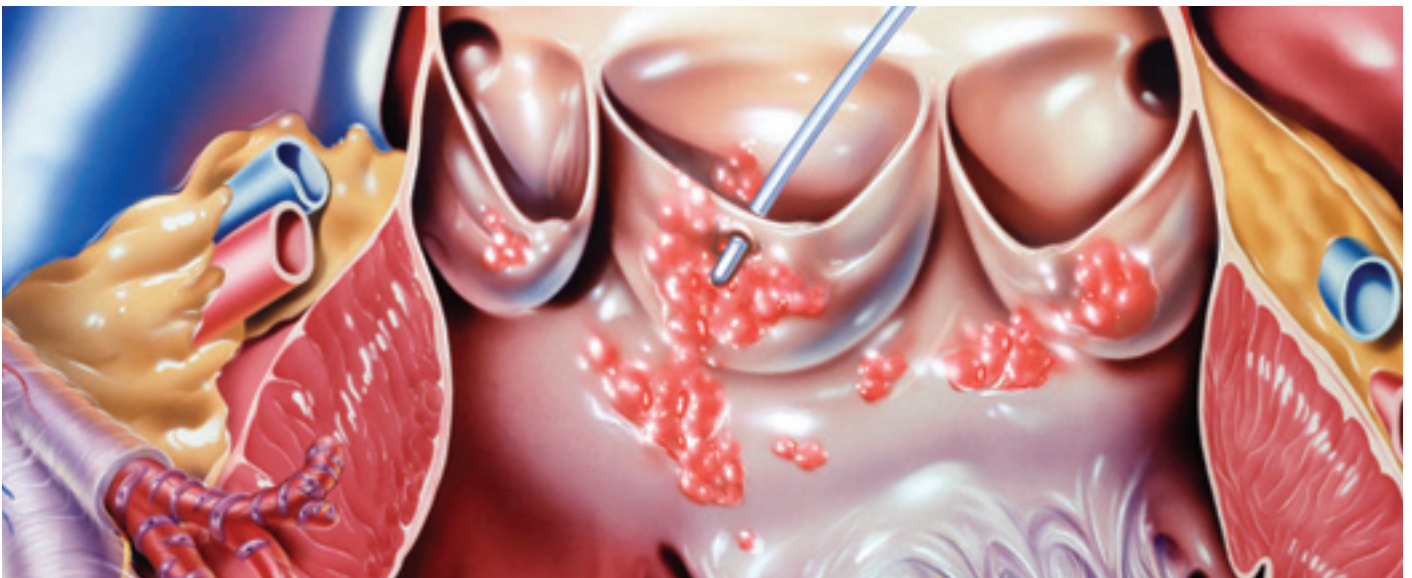
Forfatterne peker på at diaré sykdom kan forebygges gjennom gode sanitærforhold, tilgang på rent vann og vaksinasjon mot rotavirus, og at dødeligheten kan reduseres med peroral rehydrering og sinktilskudd. Denne studien kan bidra til å belyse hvor det er mest å hente ved å sette inn slike tiltak.

KRISTOFFER BRODWALL
HAUKELAND UNIVERSITETSSYKEHUS

LITTERATUR

- 1 Reiner RC Jr, Graetz N, Casey DC et al. Variation in childhood diarrheal morbidity and mortality in Africa, 2000–2015. *N Engl J Med* 2018; 379: 1128–38.

Peroral eller intravenøs antibiotika ved endokarditt?



Infeksiøs endokarditt i aortaklaffen. Her ses perforasjon av en kusp (indikert med disseksjonsverktøy). En bakteriell vegetasjon har utviklet seg (rødt), og langvarig antibiotikabehandling er da nødvendig. Illustrasjonsfoto: Science Photo Library/NTB scanpix

Pasienter med venstresidig endokarditt som er stabile etter innledende behandling med intravenøs antibiotika, kan skifte til peroral antibiotika. Dette viser en dansk studie.

Pasienter med infeksiøs endokarditt som rammer venstre hjertehalvdel, behandles vanligvis med intravenøs antibiotika i opptil seks uker. I en dansk multisenterstudie som nylig er publisert i *New England Journal of Medicine*, ble 400 pasienter med infeksiøs endokarditt randomisert til peroral eller intravenøs antibiotikabehandling etter å ha fått intravenøs antibiotikabehandling i minst ti dager (1).

Gruppen som fikk peroral antibiotikabehandling ble fulgt opp poliklinisk der dette var mulig. Seks måneder etter fullført antibiotikabehandling var 12,1 % av pasientene som hadde fått intravenøs behandling døde, hadde gjennomgått hjertekirurgi, fått

embolisk hendelse eller bakteriemiresidiv, mot 9,0 % av pasientene som hadde fått peroral behandling. Forskjellen var ikke statistisk signifikant. Forfatterne konkluderer med at pasienter med venstresidig endokarditt som er stabile etter innledende behandling med intravenøs antibiotika, ikke får forverret prognose ved endring til peroral administrering.

– Denne studien er gjort på stabile pasienter med forventet lavere dødelighet og lavere risiko for komplikasjoner enn ellers, sier Stina Jordal, som er overlege ved Infeksjonsseksjonen, Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus. Jordal leder et forskningsprosjekt om infeksiøs endokarditt og poengterer at valget av peroral kombinasjonsbehandling med ampicillin/dikloksacilin og linezolid, fjerdegenerasjons kinoloner eller rifampicin, er en annen svakhet ved studien. Disse medikamentene er forbundet med mange bivirkninger og legemiddelinteraksjoner og er ikke en naturlig del av våre mindre resistensdrivende behandlingsregi-

mer. Studien omfattet svært få pasienter med intravenøst rusmiddelmissbruk. For disse er peroral behandling særlig aktuelt, men evne til etterlevelse forventes å være redusert.

Foreløpig vil kun en liten andel av norske pasienter tilfredsstillende studiens indikasjonskriterier for peroral antibiotikabehandling. For disse kan overgang til tablettur vurderes for å unngå langvarig sykehusinnleggelse. I påvente av flere studier vil intravenøs behandling i sykehus fortsatt være gjeldende praksis for de fleste pasienter med endokarditt, sier Jordal.

TORVALD ESPELAND NORGES TEKNISK-NATURVITENSKAPELIGE UNIVERSITET

LITTERATUR

- 1 Iversen K, Ihlemann N, Gill SU et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1808312.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig.
Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til RELIS via skjema (www.legemiddelverket.no/meldeskjema)

▼ TECENTRIQ «Roche»

C Antineoplastisk middel, monoklonalt antistoff.

ATC-nr.: L01X C32

TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 1200 mg: Hvert hetteglass inneh.: Atezolizumab 1200 mg, L-histidin, konsentrert eddiksyre, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. Etter fortykning i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml: Hver ml inneh. ca. 4,4 mg.

Indikasjoner: Urotelialt karsinom (UC). Som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk UC etter tidligere platinumholdig kjemoterapi, eller som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$. Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC): Som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere kjemoterapi. Pasienter med EGFR-aktiverende mutasjoner eller ALK-positiv tumormutasjoner bør også ha mottatt målrettet behandling før de mottar atezolizumab.

Dosering: For å bedre sporbarheten skal preparatnavn og batchnummer registreres i pasientjournalen. **Voksne inkl. eldre ≥ 65 år:** Behandling skal initieres og overvåkes av lege med erfaring innen kreftbehandling. Anbefalt dose: 1200 mg i.v. hver 3. uke. Pasienter med tidligere ubehandlet UC bør få behandling basert på uttrykk av PD-L1 i tumor bekreftet ved en validert test. Behandlingsvarighet: Inntil manglende klinisk nytte eller til uholdbar toksisitet. Dosereduksjoner anbefales ikke. For anbefalte dosejusteringer ved spesifikke bivirkninger, se Forsiktighetsregler. **Glemt dose:** Utelblitt planlagt dose bør gis så snart som mulig, ikke vent til neste planlagte dose. Tidspunktene må da justeres for å opprettholde et 3-ukers doseringsintervall. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Dosejustering ikke nødvendig ved lett nedsatt leverfunksjon. Ingen data ved moderat/ alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering ikke nødvendig ved lett/moderat nedsatt nyrefunksjon. Utilstrekkelige data ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. **Barn og ungdom < 18 år:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. **Annet:** Pasienter med ECOG funksjonsstatus ≥ 2 ble ekskludert fra kliniske studier på NSCLC og andrelinjebehandling av UC. **Tilberedning/Håndtering:** 20 ml konsentrat fortyknes i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske i infusjonspose. Posen vedres forsiktig. Inspiser visuelt for partikler og misfarging før administrering. Infusjonen bør gis umiddelbart etter tilberedning. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. Skal ikke blandes med andre legemidler enn natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske i infusjonspose av PVC, polyetylen eller polyolefin. **Administrering:** I.v. infusjon. Startdosen gis i løpet av 60 minutter. Hvis 1. infusjon tolereres godt, kan alle påfølgende infusjoner gis i løpet av 30 minutter. Skal ikke gis som i.v. støtdose eller bolus.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: **Pasientkort:** Forskriver må være kjent med opplæringsmaterieell for helsepersonell. Risikoen ved behandling skal diskuteres med pasienten. Pasienten gis et pasientkort og gis beskjed om å alltid ha kortet med seg. **Immunrelaterte bivirkninger:** Kan påvirke flere kroppssystem. Kan forekomme etter siste dose. De fleste var reversible ved seponering av atezolizumab og oppstart av kortikosteroider og/eller støttebehandling. Ved mistanke om slike bivirkninger anbefales grundig evaluering for å bekrefte etiologi/utelukke andre årsaker. Avhengig av bivirkningens alvorlighetsgrad bør atezolizumab holdes tilbake og kortikosteroider gis. Permanent seponering kreves ved grad 4-toksicitet eller tilbakevendende grad 3-toksicitet, med unntak av endokrinopati som er kontrollert med hormonsubstitusjon. Ved grad 2/3 holdes atezolizumab tilbake, men behandlingen kan gjenopptas hvis bivirkningen bedres til grad 0-1 innen 12 uker og kortikosteroiddosen er redusert til ≤ 10 mg prednisonkvaliventer/dag. Ved bedring til grad ≤ 1 bør kortikosteroider trappes ned i en periode på ≥ 1 måned. Hvis det ikke kan kontrolleres med systemiske kortikosteroider kan administrering av andre systemiske immunsuppressiver vurderes. **Immunrelatert pneumonitt:** Pasienten bør overvåkes for tegn/symptomer på pneumonitt. Ved grad 2 bør behandlingen holdes tilbake og behandling med 1-2 mg/kg/dag prednisonkvaliventer innledes. Hvis symptomene bedres til grad ≤ 1 bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Atezolizumabbehandling kan gjenopptas ved bedring til grad ≤ 1 innen 12 uker og kortikosteroiddose ≤ 10 mg prednisonkvaliventer/dag. Atezolizumabbehandling seponeres permanent ved grad 3/4 pneumonitt. **Immunrelatert hepatitt:** Pasienten bør overvåkes for tegn/symptomer på hepatitt. ASAT, ALAT og bilirubin bør overvåkes før behandlingsstart, regelmessig under behandling og som klinisk indisert. Behandlingen bør holdes tilbake hvis grad 2-hendelse (ALAT eller ASAT $> 3 \times$ ULN eller bilirubin $> 1,5 \times$ ULN) vedvarer i > 5 dager, og behandling med 1-2 mg/kg/dag prednisonkvaliventer bør innledes. Ved bedring til grad 1 bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Atezolizumabbehandling kan gjenopptas ved bedring til grad ≤ 1 innen 12 uker og kortikosteroiddose ≤ 10 mg prednisonkvaliventer/dag. Atezolizumabbehandling seponeres permanent ved grad 3/4-hendelser (ALAT eller ASAT $> 5 \times$ ULN eller bilirubin $> 3 \times$ ULN). **Immunrelatert kolitt:** Pasienten bør overvåkes for tegn/symptomer på kolitt. Behandlingen bør holdes tilbake ved grad 2/3 diaré (≥ 4 avføringer/dag over baseline) eller kolitt (symptomatisk). Hvis symptomene ved grad 2 diaré eller kolitt vedvarer i > 5 dager eller kommer tilbake, bør behandling med 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsv. innledes. Ved grad 3 diaré eller kolitt bør behandling med i.v. kortikosteroider (1-2 mg/kg/dag metylprednisolon e.l.) innledes. Etter symptombedring bør 1-2 mg/kg/dag prednisonkvaliventer innledes. Ved bedring til grad ≤ 1 , bør kortikosteroidene trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Atezolizumabbehandling kan gjenopptas ved bedring til grad ≤ 1 innen 12 uker og kortikosteroiddose ≤ 10 mg prednisonkvaliventer/dag, og når pasienten er stabil på substitusjonsbehandling (hvis nødvendig). Ved grad 2/3 hypofysitt bør atezolizumab holdes tilbake, og behandling med i.v. kortikosteroider (1-2 mg/kg/dag metylprednisolon e.l.) bør innledes. Hormonsubstitusjon bør initieres etter behov. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges av 1-2 mg/kg/dag prednisonkvaliventer. Ved bedring til grad ≤ 1 , bør kortikosteroidene trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Behandlingen kan gjenopptas ved bedring til grad ≤ 1 innen 12 uker og kortikosteroiddose ≤ 10 mg prednisonkvaliventer/dag, og når pasienten er stabil på substitusjonsbehandling (hvis nødvendig). Atezolizumabbehandling seponeres permanent ved grad 4 hypofysitt. Insulinbehandling bør innledes ved diabetes mellitus type 1. Atezolizumab bør holdes tilbake ved grad ≥ 3 hyperglykemi (fastende glukose > 250 mg/dl eller 13,9 mmol/liter). Hvis metabolsk kontroll oppnås kan atezolizumabbehandling gjenopptas. **Immunrelatert meningoencefalitt:** Pasienten bør overvåkes for kliniske tegn/symptomer på meningit/encefalitt. Atezolizumabbehandling seponeres permanent ved enhver grad av meningit/encefalitt. Behandling med i.v. kortikosteroider (1-2 mg/kg/dag metylprednisolon e.l.) bør innledes. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges av 12 mg/kg/dag prednisonkvaliventer. **Utslett:** Ved grad 3 bør atezolizumab holdes tilbake og gjenopptas når utslettet er borte og kortikosteroider er

redusert til ≤ 10 mg prednisonkvaliventer/dag. Atezolizumab seponeres permanent ved utslett grad 4. **Immunrelaterte nevropatier:** Pasienten bør overvåkes for symptomer på motorisk og sensorisk nevropati. Atezolizumabbehandling seponeres permanent ved enhver grad av myastenisk syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barré syndrom. Innledning av systemiske kortikosteroider (1-2 mg/kg/dag prednisonkvaliventer) bør vurderes. **Immunrelatert pankreatitt:** Pasienten bør overvåkes nøye for tegn/symptomer på akutt pankreatitt. Atezolizumabbehandling bør holdes tilbake ved økning i serumamylase/-lipase til grad ≥ 3 ($> 2 \times$ ULN) eller grad 2/3 pankreatitt. Behandling med i.v. kortikosteroider (1-2 mg/kg/dag metylprednisolon e.l.) bør innledes. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges av 1-2 mg/kg/dag prednisonkvaliventer. Atezolizumabbehandling kan gjenopptas når nivåene bedres til grad ≤ 1 innen 12 uker, eller når symptomene på pankreatitt har gått over og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonkvaliventer/dag. Atezolizumab seponeres permanent ved grad 4 eller enhver grad av tilbakevendende pankreatitt. **Immunrelatert myokarditt:** Pasienten bør overvåkes for tegn/symptomer på myokarditt. Atezolizumabbehandling bør holdes tilbake ved grad 2 myokarditt, og det bør settes i gang behandling med systemiske kortikosteroider (1-2 mg/kg/dag prednisonkvaliventer). Atezolizumab kan gjenopptas hvis bivirkningen bedres til grad ≤ 1 innen 12 uker og kortikosteroiddosen er redusert til ≤ 10 mg prednisonkvaliventer/dag. Atezolizumabbehandling må seponeres permanent ved grad 3/4 myokarditt. **Infusjonsrelaterte reaksjoner:** Infusjonshastigheten bør reduseres/behandlingen avbrytes ved reaksjoner av grad 1/2. Seponeres permanent ved grad 3/4-reaksjoner. Ved grad 1/2 kan atezolizumab gis videre under nøye overvåking. Premedisinering med antiemetikum og antihistaminer kan vurderes. **Populasjoner med manglende data:** Atezolizumab brukes med forsiktighet og etter nøye nytte-/risikovurdering ved tidligere autoimmun sykdom, tidligere pneumonitt, aktiv hjernemetastase, hiv, hepatitt B-/hepatitt C-infeksjon, hos pasienter som har fått levende, svekket vaksine i løpet av de siste 28 dagene, systemiske immunstimulerende midler de siste 4 ukene eller systemiske immunsuppressiver de siste 2 ukene, ved funksjonsstatus ≥ 2 ved baseline, og ved urotelialt karsinom der enhver kjemoterapi er uegnet. **Biljøring og bruk av maskiner:** Ved fatigue bør pasienten frarådes å kjøre bil og bruke maskiner inntil symptomene avtar.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Ingen legemiddelinteraksjonsstudier er utført. Ingen metabolske interaksjoner forventes. **Systemiske kortikosteroider/immunsuppressiver:** Bør unngås før behandlingsstart pga. mulig interaksjon med atezolizumabs farmakodynamiske aktivitet og effekt. Kan imidlertid brukes til å behandle immunrelaterte bivirkninger etter oppstart med atezolizumab.

Graviditet, amning og fertilitet: **Graviditet:** Data mangler. Skal ikke brukes ved graviditet med mindre klinisk tilstand gjør det nødvendig. Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under og i 5 måneder etter avsluttet behandling. Ingen studier på utvikling og reproduksjon er utført. Studier i murine dyremodeller har vist at preparatet kan føre til immunrelatert frøstøtning av fosteret, og føre til fosterdød. Dette indikerer risiko for at bruk under graviditet kan skade fosteret, inkl. økt frekvens av abort eller dødfødsel. IgG1 krysser placenta, og atezolizumab kan derfor overføres fra moren til fosteret. **Amning:** Overgang i morsmelk er ukjent. Atezolizumab forventes å være til stede i den første melken, og deretter i små mengder. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amning skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering.

Bivirkninger: **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, diaré. Hud: Utslett (inkl. akne, eksem, erytem, øyelokkserytem, erythema multiforme, ekfoliativ utslett, øyelokksutslett, follikulitt, furunkel, dermatitt, akneiform dermatitt, allergisk dermatitt, bøluløs dermatitt, ekfoliativ dermatitt, legemiddelutløst utslett, palmar-plantar erytrodysestesi, erytematøst, generalisert, makuløst, makulopapulært, papuløst, papuløskvamøst, kløende og pustuløst utslett, seboreisk dermatitt, hudavskalling, hudtoksicitet, hudår, toksisk epidermal nekrolyse, toksisk huderupsjon), kløe. Infeksjoner: Urinveisinfeksjoner (inkl. cystitt, pyelonefritt, nyreinfeksjon, bakteriell, fungal). Luftveier: Hoste, dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, ryggsmerte. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt. Øvrige: Pyreksi, fatigue, asteni. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Blod/lymfe: Trombocytopeni. Endokrine: Hypotyreoese (inkl. økt TSH-nivå i blod, tyreoiditt, nedsatt TSH-nivå i blod, myksødem, unormal thyreoideafunksjonstest, akutt tyreoiditt, nedsatt tyreosin), hypertyreose (inkl. endokrin oftalmopati, eksoftalmus). Gastrointestinale: Magesmerter, kolitt (autoimmun, iskemisk, mikroskopisk, ulcerøs), dysfagi. Hjerne/kar: Hypotensjon. Immunsystemet: Overfølsomhet. Lever/galle: Økt ASAT, økt ALAT, hepatitt (inkl. ascites, autoimmun hepatitt, hepatocellulær skade, akutt hepatitt, levertoksicitet, leversykdom, legemiddelindusert leverskade, leversvikt, leversteatose, leverlesjon, variceblødning). Luftveier: Pneumonitt (inkl. lungeinfiltrasjon, bronkiolitt, interstitiell lungesykdom, strålepneumonitt), hypoksi, nesetetthet, muskel-skjelettsystemet: Muskel- og skjelettsmerter. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, hyponatremi. Øvrige: Infusjonsrelatert reaksjon (inkl. cytokinfrigjøringssyndrom), influensalignende sykdom, frysningsmer. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Endokrine: Diabetes mellitus (inkl. diabetes mellitus type 1, diabetisk ketoacidose), binyrebarksvikt (inkl. primær binyrebarksvikt, Addison's sykdom). Gastrointestinale: Pankreatitt (inkl. akutt), økt lipase, økt amylase. Nevrologiske: Guillain-Barré syndrom (inkl. demyeliniserende polyneuropati), ikke-infeksjons meningitt. **Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/10000$):** Endokrine: Hypofysitt. Hjerne/kar: Myokarditt¹. Nevrologiske: Ikke-infeksjons encefalitt, myastenisk syndrom¹.

¹ Rapportert hos andre enn pasienter med metastatisk UC og NSCLC, frekvens er basert på eksponering hos 8000 pasienter på tvers av alle kliniske studier.3

Overdosering/Forgiftning: **Behandling:** Nøye overvåking mht. tegn/symptomer på bivirkninger og adekvat symptomatisk behandling igangsettes.

Egenskaper: **Klassifisering:** Fc-modifisert, humanisert immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som bindes til PD-L1 (programmert celledødligand-1). Produseres i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi. **Virkningsmekanisme:** Binder seg direkte til PDL1 på tumorceller og/eller tumorinfiltrerende immunceller, blokkerer både PD-1- og B7-1-reseptorer på T-celler og antigenpresenterende celler. Stopper PDL1/PD1-medierte hemming av immunresponsen, inkl. reaktivering av antitumor immunrespons, uten å induisere antistoffavhengig cellulær toksisitet. Atezolizumab berører ikke PDL2/PD1-interaksjonen, og lar PDL2/PD1-medierte inhibitoriske signaler vedvare. **Fordeling:** Vdss 6,91 liter. **Halveringstid:** 27 dager. **Clearance:** 0,2 liter/dag.

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

Pakninger og priser: 20 ml (hettegl) kr 59802.00.

Sist endret: 03.08.2018

Basert på SPC godkjent av SLV: 09.08.2018.

Referanser: 1. <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2011662018%20Fore%3C%3B88pig%20protokoll.pdf>. 2. https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_045A_Rapport.pdf. 3. https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2018/Leverand%C3%B8rens-onkologibefalinger-PD1_PDL1-ILS-1807b.pdf. 4. TECENTRIQ SPC avsnitt 4.1, sist oppdatert 09.08.2018. 5. TECENTRIQ SPC avsnitt 4.8, sist oppdatert 09.08.2018. 6. TECENTRIQ SPC avsnitt 4.2, sist oppdatert 09.08.2018.

TECENTRIQ® ▼

(atezolizumab)

Beslutningsforum

BLÆRE: TECENTRIQ® er godkjent til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (mUC) etter tidligere platinaholdig kjemoterapi. (1)

LUNGE: TECENTRIQ® er godkjent til behandling av PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemo-terapi. (2)

ANBUDESVINNER TECENTRIQ®

I februar ble TECENTRIQ godkjent ved PD-L1-positiv NSCLC etter tidligere kjemoterapi, og i juni også ved mUC etter tidligere platinaholdig kjemoterapi (1-3)

INDIKASJONER



BLÆRE

TECENTRIQ som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokal-avansert metastatisk urotelialt karsinom (UC):

- etter tidligere platinaholdig kjemoterapi, eller
- som ikke anses som egnet for cisplatin, og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$. (4)



LUNGE

TECENTRIQ som monoterapi er indisert til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi. Pasienter med EGFR-aktiverende mutasjoner eller ALK-positiv tumormutasjoner bør også ha mottatt målrettet behandling før de mottar atezolizumab. (4)

Bivirkninger

Sikkerhetsdata er basert på sammenslåtte data fra studier på urotelialt karsinom og ikke-småcellet lungkreft (n=2160). Det var lavere forekomst av behandlingsrelaterte bivirkninger grad 3 sammenlignet med kjemoterapi, 15 % vs 42 %. (5)

TECENTRIQ er forbundet med immunrelaterte bivirkninger. Tidlig identifikasjon og intervensjon kan bidra til å redusere alvorlighetsgraden og varigheten. Lever- og thyreoideafunksjon bør overvåkes før oppstart av, og regelmessig under, behandling. Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger bør det gjøres grundig evaluering for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker.

Se TECENTRIQ SPC for håndtering av bivirkninger. (5)

- TECENTRIQ har fast dosering hver 3. uke (6)

ANDREA GRAN BERILD
a.g.berild@studmed.uio.no
Ålesund sykehus

DIDRIK ERICHSEN
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

DAG BERILD
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

Behandling av pneumoni oppstått utenfor sykehus

BAKGRUNN

Helsedirektoratet gir ut nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus. For pneumoni oppstått utenfor sykehus anbefales penicillin ved mild til moderat pneumoni og penicillin i kombinasjon med gentamicin ved alvorlig pneumoni. Alvorlighetsgrad vurderes med CRB-65-kriteriene. Vi vet lite om etterlevelse av retningslinjene.

METODE

Vi gjennomgikk journalene til pasienter innlagt med pneumoni med *Streptococcus pneumoniae* eller *Haemophilus influenzae* ved Infeksjonsmedisinsk avdeling ved Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus, i 2015 (N = 70) og undersøkte om behandlingen som ble gitt, var i samsvar med de nasjonale retningslinjene.

RESULTATER

24 (34 %) av pasientene fikk penicillin i monoterapi, 25 (36 %) fikk kombinasjonen penicillin og gentamicin, 14 (20 %) fikk kefalosporiner, mens 7 (10 %) fikk andre antibiotika. Totalt fikk 38 (54 %) pasienter empirisk antibiotika i henhold til retningslinjene. CRB-65-kriteriene ble ikke dokumentert hos noen av pasientene. 38 av 50 pasienter som fikk penicillin, fikk høyere doser enn anbefalt. 62 (89 %) pasienter fikk justert behandling etter at bakteriesvar forelå. Median lengde av antibiotikabehandling var 10 døgn (interkvartilintervall 8–11 døgn).

FORTOLKNING

Bredspektrede antibiotika ble benyttet oftere enn retningslinjene skulle tilsi. Etter at bakteriesvar forelå, ble behandlingen justert i henhold til de nasjonale retningslinjene. Penicillindosene var ofte for høye og behandlingens lengde for lang sammenholdt med de nasjonale retningslinjene.

HOVEDBUDSKAP

Sykehusleger benyttet oftere bredspektrede antibiotika enn det retningslinjene skulle tilsi

Det ble ofte brukt høyere doser penicillin enn det retningslinjene skulle tilsi

Varigheten av antibiotikabehandlingen var ofte lengre enn det retningslinjene skulle tilsi

Pneumoni er en hyppig innleggelsesdiagnose i norske sykehus. Både insidens, morbiditet og mortalitet er vist å stige i takt med alder og andre risikofaktorer, eksempelvis komorbiditet (1). Ved pneumoni oppstått utenfor sykehus er *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) hyppigste agens, og *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) det nest hyppigste (2, 3). I Norge er *S. pneumoniae* fortsatt følsomme for penicillin, og i de nasjonale retningslinjene for antibiotikabehandling av pneumoni oppstått utenfor sykehus (i retningslinjene kalt «samfunnservvert pneumoni») anbefales derfor penicillin som empirisk behandling (4, 5). I retningslinjene anbefales det å bruke et skåringsverktøy basert på pasientens grad av forvirring, respirasjonsrate, blodtrykk og alder for å vurdere alvorlighetsgraden av en pneumoni (såkalt CRB-65; se ramme 1). CRB-65 bør derfor foretrekkes fremfor andre skåringsystemer, som for eksempel kriteriene for systemisk inflammatorisk responsyndrom (SIRS), ved mistanke om pneumoni (6).

En retningslinje er en faglig anbefaling utarbeidet av eksperter på et felt, basert på eksisterende forskning. Retningslinjene er

Ramme 1

CRB-65-kriteriene (12)
C: Nyoppstått konfusjon (confusion) R: Respirasjonsfrekvens ≥ 30 pust/min B: Blodtrykk < 90 mm Hg systolisk eller < 60 mm Hg diastolisk 65: Alder > 65 år
Det gis ett poeng for hvert kriterium
0–2 poeng tilsier at pasienten trolig har en mild til moderat pneumoni
3–4 poeng tilsier at pasienten trolig har en alvorlig pneumoni

kun anbefalinger, og altså ikke juridisk bindende, slik at man kan fravike en retningslinje uten at dette vil få rettslige konsekvenser (7). Likevel bør det dokumenteres hvorfor man eventuelt velger å ikke følge anbefalingene, da etterlevelse av slike retningslinjer er vist å gi bedre behandlingsutfall. Smalspektrede antibiotika bør brukes fremfor bredspektrede antibiotika der det er mulig siden førstnevnte gir mindre resistensutvikling og påvirkning av normalfloraen (8, 9). Samtidig er det i Norge de siste årene sett en økning i forskrivning av bredspektrede antibiotika, til tross for relativt lav forekomst av antibiotikaresistens (10). Slik bruk av antibiotika fører til økt resistensutvikling, som er et stort og økende problem både nasjonalt og internasjonalt (11). Etterlevelse av nasjonale retningslinjer vil kunne bidra til å motvirke denne utviklingen.

Vi ønsket å undersøke etterlevelse av de nasjonale retningslinjene for antibiotikabehandling av pasienter innlagt med pneumoni oppstått utenfor sykehus ved å se på initial diagnostikk og forløp av antibiotikabehandlingen sammenholdt med anbefalingene i retningslinjene.

Materiale og metode

Vi hentet inn en oversikt over pasientene som ble skrevet ut fra Infeksjonsmedisinsk avdeling ved Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus, i perioden 1.1.2015–31.12.2015 med ICD-10-kodene J13 og J14 (pneumoni som skyldes henholdsvis *S. pneumoniae* og *H. influenzae*) fra sykehusets interne registre. Disse to diagnosekodene ble inkludert fordi de representerer de hyppigste pneumoniene med kjent bakterielt agens. Vi inkluderte ikke pasienter som ble innlagt med andre former for pneumoni. Blant annet valgte vi å se bort ifra diagnosekoden J15.9 (uspesifisert bakteriell pneumoni) fordi vi ønsket å vurdere om det ble gitt behandling i henhold til retningslinjer etter at agens med resistensbestemmelse forelå. Kliniske opplysninger, demografiske opplysninger og laboratoriedata ble notert i et standardisert skjema. Alle opplysninger ble innhentet fra DIPS, journalsystemet som benyttes ved Oslo universitetssykehus.

Tillatelse til datainnhenting ble gitt av personvernombudet ved Oslo universitetssykehus, og alle data er anonymisert. Første- og andreforfatter gjennomgikk alle journalene i fellesskap. Sisteforfatter ble konferert ved usikkerhet.

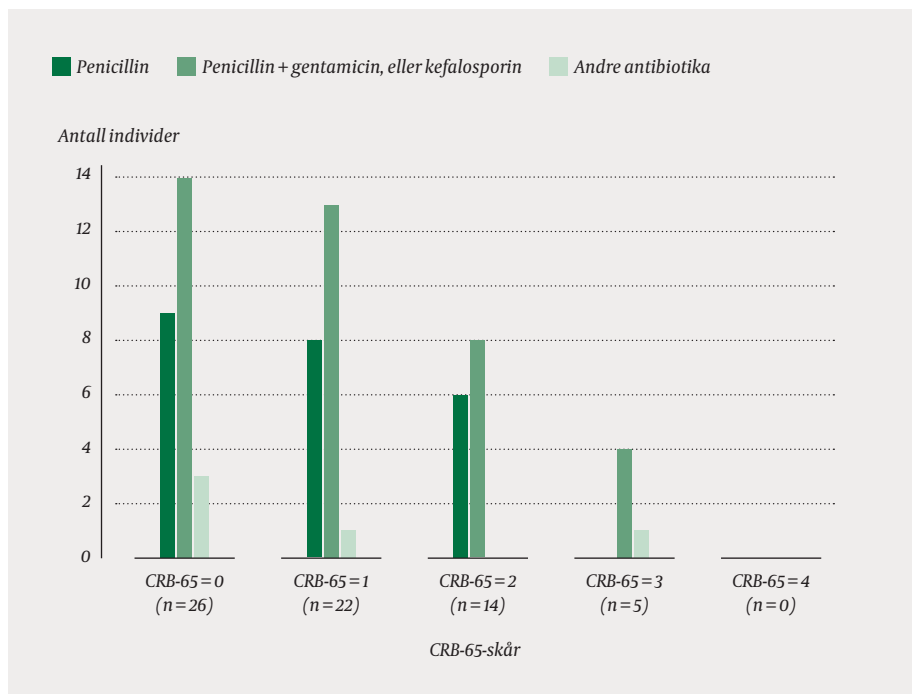
Resultater

I 2015 ble det utskrevet 40 pasienter som hadde vært innlagt med pneumoni som skyldtes *S. pneumoniae* og 30 med pneumoni som skyldtes *H. influenzae* (tabell 1). Blodkultur, dyrkning av nasopharynxsekret og PCR av luftveisagens ble tatt hos over 90 % av pasientene. Av disse var det dyrkning av nasopharynxsekret som klart hyppigst gav oppvekt (80 % av *S. pneumoniae* og 90 % av *H. influenzae*). Median innleggelsestid var fire døgn (interkvartilintervall tre-seks døgn). CRB-65-skår ble ikke oppgitt i noen av journalene, men ut ifra journalopplysningene kunne vi likevel beregne skåren hos 67 (96 %) av pasientene. Hos de resterende tre pasientene, hvor vi ikke hadde nok informasjon til å beregne skår for alle kriteriene, hadde vi likevel nok informasjon til å kunne konkludere med en samlet skår på under 2.

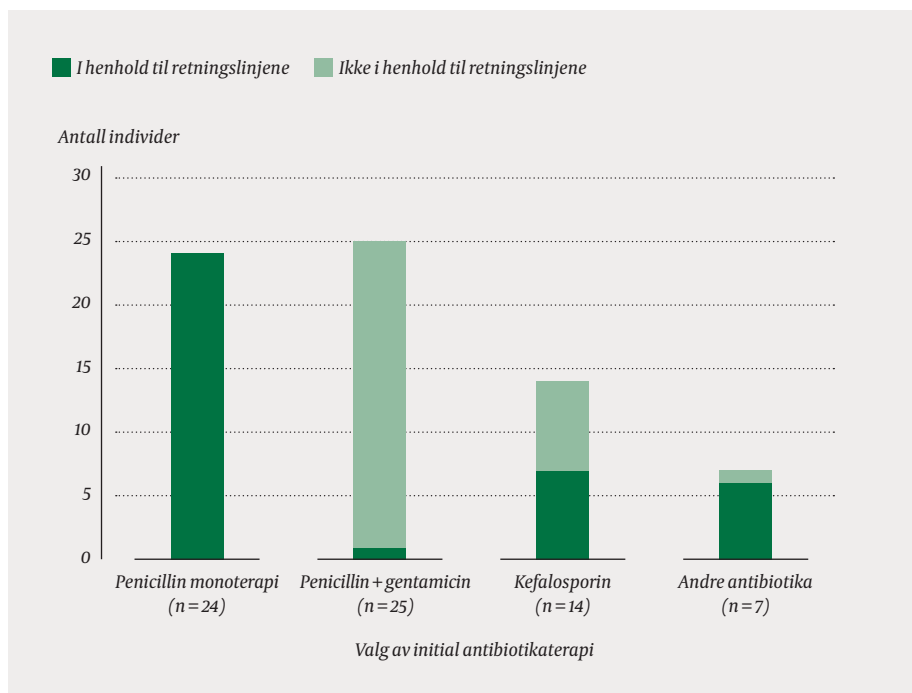
Tabell 1 Demografiske og kliniske data for 70 pasienter innlagt ved Infeksjonsmedisinsk avdeling ved Ullevål sykehus i 2015 med pneumoni som skyldtes *S. pneumoniae* eller *H. influenzae*. Resultatene er angitt som prosentandeler dersom annet ikke er angitt.

Variabel	Resultat (N = 70)
Kjønn	
Menn	49
Kvinner	51
Alder i år, median (interkvartilbredde)	68 (47–82)
Flere diagnoser i journalen	57
CRB-65-skår	
0	37
1	31
2	20
3	7
4	0
Ufullstendig ¹	4
Dyrkningsvar	
<i>S. pneumoniae</i>	57
<i>H. influenzae</i>	43
Liggetid i døgn, median (interkvartilbredde)	

¹ Hos disse tre pasientene hadde vi tilstrekkelig informasjon til å konkludere med CRB-65-skår ≤ 2 .



Figur 1 Valg av initial antibiotikaterapi hos 67 pasienter gruppert etter vår beregnede CRB-65-skår. Kun pasienter der en fullstendig CRB-65-skår lot seg beregne, er inkludert.



Figur 2 Vår vurdering av om initial antibiotikaterapi ble gitt i henhold til de nasjonale retningslinjene eller ikke hos de 70 pasientene inkludert i studien.

Figur 1 sammenstiller hvilke antibiotika pasientene fikk ved innleggelse og vår beregnede CRB-65-skår. Penicillin i monoterapi ble gitt til 24 (34 %) av pasientene. Av disse fikk femten pasienter 3 g × 4 intravenøst og åtte pasienter 1,2 g × 4 intravenøst, mens én pasient fikk 1 g × 4 per os. Penicillin i kombinasjon med gentamicin ble gitt til 25 (36 %) av pasientene. Av disse fikk 21 pasienter 3 g × 4 intravenøst. Kun én av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med penicillin og gentamicin, hadde CRB-65-skår på 3 eller høyere og dermed indikasjon for behandlingen. Penicillin i kombinasjon med annet antibiotikum ble gitt til én pasient. Av totalt 50 pasienter som fikk penicillin i monoterapi eller i kombinasjonsbehandling, var det 38 (76 %) som fikk for høy dose i forhold til alvorlighetsgraden bedømt ved CRB-65-kriteriene. Av disse fikk 25 nedjustert dosen under sykehusoppholdet, hvorav 18 fikk endret dosen først ved utskrivelse. Kefalosporin ble gitt til 14 (20 %) av pasientene. Av disse hadde syv indikasjon for denne behandlingen begrunnet enten i penicillinallergi eller CRB-65-skår på 3 eller høyere. Andre antibiotika ble gitt til syv (10 %) av pasientene. Av disse hadde seks indikasjon for denne behandlingen begrunnet i allergi eller spesielle kliniske problemstillinger. Totalt fikk 38 (54 %) pasienter initial antibiotikabehandling i samsvar med anbefalingene i retningslinjene (figur 2).

Hos 38 av 40 pasienter med pneumokokk-infeksjon viste resistensbestemmelse at bakteriene var følsomme for penicillin. Én pasient hadde resistente bakterier, og én hadde bakterier med nedsatt følsomhet. 36 av pasientene fikk justert antibiotikabehandlingen etter anbefalinger i retningslinjene da prøvesvar forelå, inkludert de to pasientene med ikke-sensitive bakterier. Én pasient kunne ikke vurderes grunnet manglende journalopplysninger.

Hos 12 av 30 pasienter med *H. influenzae*-infeksjon var bakteriene resistente mot amoxicillin og ampicillin. 26 av pasientene fikk justert antibiotikabehandlingen etter anbefalinger i retningslinjene da prøvesvar forelå. To pasienter kunne ikke vurderes grunnet manglende journalopplysninger eller komplisert sykdomsforløp. Av pasientene med påvist resistent *H. influenzae* fikk ti ciprofloxacin, trimetoprim-sulfametoksazol eller doksosylin i henhold til resistensbestemmelse, mens én pasient beholdt initial behandling, og én pasient fikk ingen behandling.

Diskusjon

Et hovedfunn var at mange pasienter fikk behandling med for bredspektrede antibiotika, spesielt gentamicin og kefalosporiner, sammenholdt med alvorlighetsgraden av pneumonien bedømt ved CRB-65-kriteriene og de nasjonale retningslinjene. Til sammenligning oppfylte de fleste pasientene kriteriene for SIRS, noe som ut ifra journalopplysninger ofte ble lagt til grunn for valg av empirisk behandling. CRB-65-kriteriene er vist å være bedre enn SIRS til å identifisere pasienter med pneumoni med lav mortalitet som kan behandles utenfor sykehus. Det diskuteres imidlertid om pasienter med lav CRB-65-skår, men høy grad av komorbiditet eller hypoksemi, bør vurderes innlagt, og om CRB-65-kriteriene derfor ikke er optimale for å vurdere alvorlighetsgrad og prognose (12, 13). Andre studier har sammenlignet CRB-65-kriteriene med SIRS i tillegg til de nye sepsiskriteriene, *quick sepsis-related organ failure assessment* (qSOFA) (14). De konkluderte med at CRB-65 og qSOFA er bedre enn SIRS for initial vurdering av pasienter med pneumoni, og at CRB-65 og qSOFA er like gode for å vurdere alvorlighetsgraden, men at CRB-65-kriteriene er bedre enn qSOFA for å predikere mortalitet ved initial vurdering (15, 16).

CRB-65-skår ble ikke oppgitt i noen av journalene vi gjennomgikk. Vi tolker dette som at graderingssystemet ennå var lite kjent. qSOFA-kriteriene var ikke inkludert i de nasjonale retningslinjene og ble derfor ikke beregnet. Imidlertid kan det tenkes at vi hadde fått andre resultater med hensyn til empirisk antibiotikabehandling dersom qSOFA-kriteriene hadde vært tatt i bruk i 2015, og at disse fremover vil kunne være til hjelp for å gi flere pasienter empirisk behandling etter anbefalinger i nasjonale retningslinjer.

Bruken av gentamicin og kefalosporiner bør begrenses av flere grunner, men kan forsvares ved mistanke om sepsis eller alvorlig pneumoni. Det er da ønskelig at det gis gentamicin fremfor kefalosporiner siden gentamicin har raskere innsettende baktericid effekt og gir mindre resistensutvikling (17). Behandlende leger var imidlertid flinke til å seponere gentamicin etter 1–2 doser for våre pasienter.

For *H. influenzae* var resistensen mot amoxicillin og ampicillin mer enn dobbelt så høy som i den nyeste NORM-rapporten (Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober), og 21 (70 %) av pasientene med *H. influenzae*-pneumoni fikk ikke dekkende empirisk behandling (5). Dette indikerer at

man bør overveie å justere retningslinjene for behandling av *H. influenzae* etter lokalt resistensmønster. På den annen side er de fleste pneumonier forårsaket av *H. influenzae* milde, og bakterien går sjelden over i blod (18). Ingen av våre pasienter døde.

Vurdert etter CRB-65-kriteriene var det 38 (76 %) av pasientene som fikk penicillin, som fikk for høy dose. Mange av disse fikk ikke nedjustert dosen, men hvis dette ble gjort, var det stort sett først ved utskrivelse. Dette samsvarer med funn i en studie av Høgli et al. (19), hvor man etter intervensjon reduserte dosene av penicillin med 10 % uten at det gikk ut over behandlingsresultatet. Betalaktamantibiotikaenes bakteriedrepende evne avhenger av hvor lenge konsentrasjonen er over minste hemmende konsentrasjon (minimal inhibitory concentration, MIC) og ikke av toppkonsentrasjonen (20). For å få god nok effekt må konsentrasjonen være over MIC mer enn 50 % av tiden, og penicillin bør doseres helst fire ganger i døgnet. Økning av penicillindosene ved pneumoni øker normalt ikke den bakteriedrepende evnen (8, 20). Man bør derfor ha økt fokus på riktig dosering for å unngå unødige økologiske og toksiske bivirkninger (8).

Av pasientene i vår studie var det 62 (89 %) som fikk justert behandling med mer smal-spektrede antibiotika etter at mikrobiologisk agens med resistensbestemmelse forelå. Dette viser at prøvetakingen ble fulgt opp, og at man forsøkte å gi så smalspektret og målrettet behandling som mulig når agens var kjent og klinisk tilstand tillot det. Det kan derfor tenkes at kunnskap og bevissthet om temaet er utbredt blant de behandlende legene ved Infeksjonsmedisinsk avdeling ved Ullevål sykehus.

Åtte (11 %) av pasientene anga penicillinallergi. Dette er i samsvar med flere studier (19, 21). Man antar imidlertid at den reelle andelen av alvorlig penicillinallergi (type 1) er under 0,05 % (22). Vi kan derfor anta at våre tall ikke stemmer med virkeligheten, men dette er vanskelig å bedømme ettersom reaksjonsmåte ikke var godt nok journalført. Vi foreslår et større fokus på overdiagnostikk av penicillinallergi for å unngå unødvendig bruk av bredspektrede antibiotika (21, 23).

Behandlingsvarigheten fulgte ikke anbefalingene i retningslinjene. Det samsvarer med funnene i studien til Høgli et al., der man reduserte behandlingstid med ett døgn etter intervensjon (19). Denne reduksjonen var imidlertid forbigående. Forfatterens kommentar til dette var at behandlende leger ikke følte

seg komfortable med å forkorte behandlingen, og at legene ikke virket tilstrekkelig oppdatert på de nyeste anbefalingene om behandlingstid. Vi kan tenke oss at disse faktorene også kan ha vært bidragende årsaker til vårt funn av for lang behandlingstid. Det er vist at tre dagers behandling ved mild til moderat pneumoni og fem dagers behandling ved alvorlig pneumoni ikke er dårligere enn syv-ti dagers behandling med hensyn til klinisk suksessrate, symptombyrde og mortalitet opptil 30 dager etter utskrivelse, forutsatt at pasientene responderer klinisk på behandlingen (24, 25). Dessuten er det fordelaktig med kort antibiotikabehandling med hensyn til utvikling av antibiotikaresistens, reduserte kostnader og økt etterlevelse hos pasientene (26). Nye biomarkører som for eksempel prokalsitonin er også vist å bidra til å korte behandlingen ved pneumoni med flere dager, men disse er foreløpig ikke i bruk ved avdelingen (27). Funnene av manglende etterlevelse av retningslinjer for risikovurdering, dosering og behandlingstid med antibiotika samt overdiagnostikk av penicillinallergi illustrerer at det ofte tar lang tid å implementere ny forskning i klinisk praksis, og at vi bør ha økt fokus på å ta i bruk nyeste tilgjengelige evidensbaserte kunnskap for å gi pasientene best mulig behandling (28).

Svakheter og styrker ved studien

Våre funn er bedømt retrospektivt fra journalnotater og ikke basert på det kliniske inntrykket av pasientene. Vi kan derfor ikke trekke sikre konklusjoner om at pasientene ble behandlet med for bredspektrede antibiotika. Vi har et relativt lite pasientmateriale i studien. Imidlertid reflekterer materialet den kliniske hverdagen ved en sykehusavdeling og daglige utfordringer ved alle sykehus. Vi har ikke inkludert pasienter med uspesifisert pneumoni. Hadde vi inkludert disse, kunne vi ha sett andre resultater av antibiotikabehandlingen.

Konklusjon

Etterlevelse av nasjonale retningslinjer for antibiotikabehandling er viktig for å gi pasientene best mulig behandling og for å unngå utvikling av antibiotikaresistens. Våre funn antyder at det bør settes fokus på god initial vurdering av alvorlighetsgraden ved pneumoni for å unngå unødig bruk av bredspektrede antibiotika, samt at man bør ha økt fokus på dosering og behandlingstid.

Mottatt 21.12.2017, første revisjon innsendt 1.6.2018, godkjent 4.10.2018.

ANDREA GRAN BERILD

er LISI-lege ved Ålesund sykehus.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen
interessekonflikter.

DIDRIK ERICHSEN

er medisinstudent ved Universitetet i Oslo.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen
interessekonflikter.

DAG BERILD

er spesialist i infeksjonsmedisin, overlege ved
Infeksjonsmedisinsk avdeling ved Oslo universi-
tetssykehus og professor i infeksjonssykdommer.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen
interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71–9.
- 2 Holter JC, Müller F, Bjørang O et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 64.
- 3 Røysted W, Simonsen Ø, Jenkins A et al. Aetiology and risk factors of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Norway. *Clin Respir J* 2016; 10: 756–64.
- 4 Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus. Oslo: Helsedirektoratet, 2016.
- 5 NORM/NORM-VET 2016. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo: NORM/NORM-VET, 2017.
- 6 Lim WS, van der Eerden MM, Laing R et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377–82.
- 7 Helsedirektoratet. Metoder og verktøy for utarbeiding av nasjonale faglige retningslinjer. <https://helsedirektoratet.no/metoder-og-verktoy> (4.10.2018).
- 8 Berild D, Haug JB. Fornuftig bruk av antibiotika i sykehus. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 2335–9.
- 9 McCabe C, Kirchner C, Zhang H et al. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1525–31.
- 10 Haug JB, Berild D, Walberg M et al. Increased antibiotic use in Norwegian hospitals despite a low antibiotic resistance rate. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2643–6.
- 11 Laxminarayan R, Duse A, Wattal C et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 1057–98.
- 12 Bauer TT, Ewig S, Marre R et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006; 260: 93–101.
- 13 Dwyer R, Hedlund J, Henriques-Normark B et al. Improvement of CRB-65 as a prognostic tool in adult patients with community-acquired pneumonia. *BMJ Open Respir Res* 2014; 1: e000038.
- 14 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.
- 15 Kolditz M, Scherag A, Rohde G et al. Comparison of the qSOFA and CRB-65 for risk prediction in patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2016; 42: 2108–10.
- 16 Ranzani OT, Prina E, Menéndez R et al. New sepsis definition (sepsis-3) and community-acquired pneumonia mortality. A validation and clinical decision-making study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1287–97.
- 17 Lindemann PC, Haldorsen BC, Smith I et al. Aminoglykosider bør fortsatt brukes i empirisk sepsisbehandling. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1054–5.
- 18 Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG et al. Epidemiology of invasive haemophilus influenzae disease, Europe, 2007–2014. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 396–404.
- 19 Høgli JU, Garcia BH, Skjold F et al. An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 96.
- 20 Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 261–8.
- 21 Lee CE, Zembower TR, Fotis MA et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2819–22.
- 22 Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 405–10.
- 23 Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 357–62.
- 24 Uranga A, España PP, Bilbao A et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1257–65.
- 25 el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006; 332: 1355.
- 26 Mandell LA, File TM Jr. Short-course treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 761–3.
- 27 Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007498.
- 28 Grimshaw JM, Eccles MP, Lavis JN et al. Knowledge translation of research findings. *Implement Sci* 2012; 7: 50.

Håndholdt trådløst ultralydapparat.

Nå kan du gjøre raske og enkle undersøkelser, hvor og når du ønsker. Du kan ta video, lagre bilder og overføre eller dele med andre enheter. Lades med mini-USB kabel eller trådløs lader. Proben kobles til mobil/nettbrett via et sikret trådløs wifi signal som er uten forsinkelser med 5Ghz teknologi. Utover gode 2D bilder har skanneren innstillinger for Harmonic imaging, Fokus, Dybde, Gain, filtreringsteknologi samt Power-og fargedoppler. Presets for vanlige abdomen, urologi, gyn/Ob, MSK indikasjoner, vaskulær aksess m.v. Software til telefon/nettbrett lastes ned vederlagsfritt. Funksjonstaster på probe for frys, dybde, gain opp, gain ned.

Finnes i 3 modeller; Abdominal, Lineær og Anestesi (venescanning).



For iOS og Android på nettbrett og smarttelefon



- Lineær, abdominal og anestesi probe.
- Virkelig håndholdt - kun 200 gram.
- Sikker 5Ghz Wi-Fi kobling mellom probe og mobil / nettbrett.
- Trådløs tilkobling mot skjerm.
- 3 timers skannetid.
- 2D bilde, power-og fargedoppler, harmonic imaging mm.
- Funksjonstaster på probe for frys, dybde, gain opp, gain ned.

Pris: 49.000,- eller leasing 1.400,- (36mnd) eks. mva.

Mobi•Scan markedsføres i Norge av adCare, ta kontakt på telefon eller mail så vil vi sende mer informasjon og tilbud.

24t
24 timers
service
garanti.

Ved å kjøpe eller leie et apparat fra adCARE får du et opplæringsprogram med på kjøpet. Våre spesialister har bakgrunn fra MSK slik at du har god brukerstøtte. Nytt utstyr leveres innen 24 t. Lager i Norge. Kontakt oss for demonstrasjon!

Tlf: 67 53 33 44
ultralyd@adcare.no
www.adcare.no

adCARE
Din ultralyd spesialist.

KIRSTI VIK HJERKIND

kirsti.vik.hjerkind@krefregisteret.no
Institutt for populasjonsbasert kreftforskning
Krefregisteret

INGER KRISTIN LARSEN

Institutt for populasjonsbasert kreftforskning
Krefregisteret

BJØRN MØLLER

Institutt for populasjonsbasert kreftforskning
Krefregisteret

GISKE URSIN

Institutt for populasjonsbasert kreftforskning
Krefregisteret

Department of Preventive Medicine
Keck School of Medicine
University of Southern California

Institutt for medisinske basalfag
Universitetet i Oslo

Kreftutvikling og befolknings sammensetning i Norge 1990–2016

BAKGRUNN

Befolknings sammensetningen i Norge har endret seg, og innvandrere utgjør nå nær 14 % av befolkningen. Vi vet ikke hvordan dette påvirker kreftbildet. I denne studien presenterer vi forekomst av kreft for den norskfødte delen av befolkningen for å kunne få et bilde på hvordan forekomsten har endret seg, sett bort fra effekten av innvandring.

MATERIALE OG METODE

Data fra Krefregisteret og populasjonsdata fra Statistisk sentralbyrå ble benyttet for å beregne aldersstandardiserte insidensrater av kreft i Norge i perioden 1990–2016.

RESULTATER

Studiepopulasjonen besto av 6 703 675 personer, hvorav 82,3 % ble definert som norskfødte. Ratene for alle kreftformer samlet hos norskfødte og totalbefolkningen fulgte hverandre mer eller mindre jevnt. I siste femårsperiode (2012–16) var ratene for den norskfødte delen av befolkningen 2 % høyere enn de nasjonale ratene, og føflekk- og livmorhalskreft hadde den største prosentvise forskjellen med 6–8 % høyere rater. Raten for leverkreft var 3–4 % lavere for norskfødte sammenlignet med totalbefolkningen.

FORTOLKNING

De nasjonale ratene har så langt gitt et godt bilde på kreftutviklingen i den norskfødte delen av befolkningen. Siden forskjellen mellom ratene økte mot slutten av tidsperioden, kan fødeland være en viktig faktor å ta hensyn til i presentasjonen av kreftforekomst.

HOVEDBUDSKAP

I perioden 1990–2016 var insidensratene for den norskfødte befolkningen omtrent lik ratene for totalbefolkningen for de største kreftformene: prostata-, bryst-, tarm- og lungekreft

I siste femårsperiode var ratene for alle kreftformer samlet sett 2 % høyere blant norskfødte sammenlignet med ratene for totalbefolkningen

Data antyder at det vil bli tiltagende viktig å ta hensyn til befolknings sammensetningen når man presenterer kreftforekomst på et nasjonalt nivå

Siden 1953 har vi hatt en tilnærmet komplett oversikt over kreftforekomsten i Norge, og insidensraten for alle kreftformer samlet er dobbelt så høy i dag som for 60 år siden.

Siden vi startet kreftregistreringen, har folketallet økt med nesten to millioner, og det har blitt flere eldre. Dette skulle tilsi flere krefttilfeller totalt, men at den aldersjusterte kreftraten ikke ble affisert. I de siste tiårene har også andelen av innvandrere økt, fra 2,5 % i 1984 til nær 14 % i 2017 (1). Vi har nylig vist at innvandrere har lavere forekomst av alle kreftformer samlet, men samtidig høyere risiko for leverkreft hos begge kjønn og lungekreft hos menn (2). Vi har altså etter hvert fått en økende andel av befolkningen som har ulik risiko for kreft, og det er derfor interessant å se på om dette har påvirket de nasjonale kreftratene som publiseres årlig av Kreftregisteret i *Cancer in Norway* (3). Denne publikasjonen gir en oversikt over kreftutviklingen i hele populasjonen, men vi vet ikke om innvandring har påvirket kreftbildet og således om de nasjonale ratene gir et fullgodt bilde på utviklingen i kreftforekomst hos den norskfødte delen av befolkningen. Det er også vanskelig å tolke endringer i ratene, fordi Kreftregisteret ikke har hatt informasjon om fødeland. Et eksempel er leverkreft. Her har vi sett en økning i forekomsten, og innvandring har vært fremsatt som en forklaring på denne økningen (3), siden flere innvandrergupper har økt forekomst (2).

Vi har tidligere vist at innvandrere har en annen kreftforekomst enn norskfødte (2), men

vi har ikke visst i hvilken grad dette påvirker de nasjonale ratene. Hovedformålet med denne studien er å vise risikoutviklingen av kreft i den norskfødte delen av befolkningen (ikke innvandrere) for å se om de nasjonale ratene, både for kreft totalt sett og for spesifikke kreftsykdommer, gir et fullgodt bilde på kreftutviklingen i denne delen av befolkningen.

Materiale og metode

Studien er godkjent av de Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) (referansekode 2013/2376).

Vi inkluderte alle personer registrert bosatt i Norge i 12 måneder eller mer i perioden 1990–2016. For å kunne skille ut den den norskfødte delen av befolkningen koblet vi folkeregisterdata med data fra Statistisk sentralbyrå ved hjelp av personnummeret. Dette nummeret blir gitt ved fødselen til personer født i Norge og til innvandrere seks måneder etter innflytting. Fra Statistisk sentralbyrå ble det hentet informasjon om personens fødeland og fødelandet til foreldrene.

Personer født i Norge eller utlandet med minst én norskfødt forelder ble her definert som norskfødte, og hele befolkningen i Norge ble definert som totalbefolkningen. Personer som var definert som første- eller annengenerasjons innvandrere inngikk ikke i den norskfødte delen av befolkningen.

Fra Kreftregisteret koblet vi på alle registrerte krefttilfeller i oppfølgingsperioden (1. januar 1990–31. desember 2016). Ulike kreftformer ble definert i henhold til følgende ICD-10-koder (4): C00–96, D32–33, D35.2–35.4, D42–43, D44.3–44.5, D45–47 (alle kreftformer samlet), C16 (magesekkreft), C18–C20 (tarmkreft), C22 (leverkreft), C33–34 (lungekreft), C43 (føflekkkreft), C53 (livmorhalskreft), C50 (brystkreft), C61 (prostatakreft) og C73 (skjoldbruskkjertelkreft). Personene ble fulgt fra 1. januar 1990 til det som kom først av følgende: dato for kreftdiagnose, død, emigrasjon eller studiens sluttdato (31. desember 2016).

For å studere kreft blant norskfødte og totalbefolkningen har vi brukt samme metode som i *Cancer in Norway* (3). Som et uttrykk for kreftrisiko har vi beregnet årlige aldersstandardiserte rater i femårs aldersgrupper, det vil si at vi har regnet ut aldersspesifikke rater innenfor hver femårs aldersgruppe. Hver aldersgruppe ble så tillagt ulik vekt, basert på den norske populasjonen slik den var i 2014. Aldersstandardiserte rater er per definisjon uavhengige av alderseffekten, så man kan sammenligne kreftforekomst mellom for-

skjellige grupper med ulik alderssammensetning over tid. Ratene presenteres per 100 000 personår. Ved utregning av personår brukte vi gjennomsnittet av antall bosatte per 1. januar og per 31. desember for det aktuelle året, og i perioder på flere år brukte vi summen av gjennomsnittene. Beregningene ble gjort for den norskfødte delen av befolkningen og totalbefolkningen hver for seg.

Vi beregnet 95 % konfidensintervall (KI) for de aldersjusterte ratene og forutsatte at forekomsten var Poisson-fordelt. Statistisk analyse og utarbeiding av grafer ble utført i Stata, versjon 15 (5).

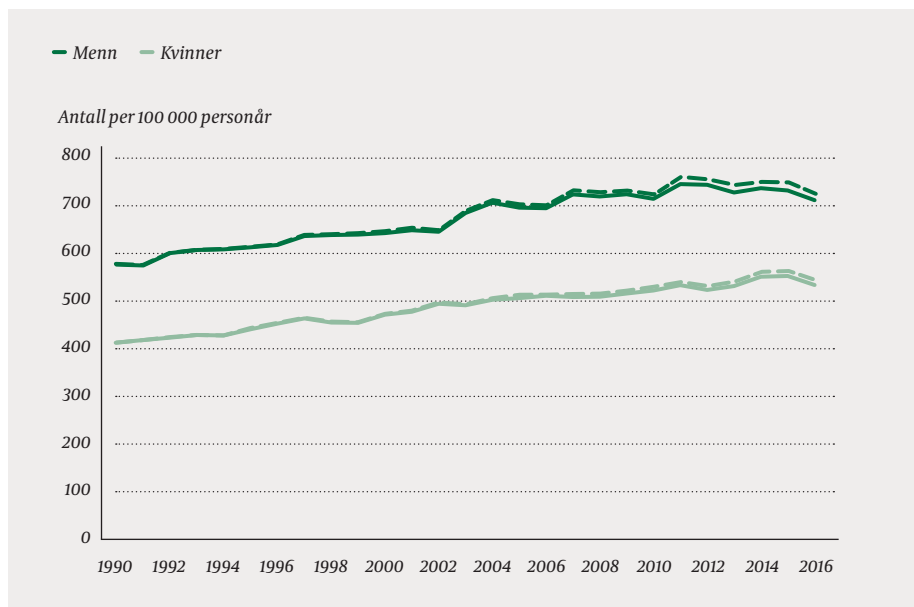
Resultater

Totalpopulasjonen besto av 6 703 675 personer, hvorav 5 516 117 (82,3 %) ble definert som norskfødte. Studien inkluderte 777 449 krefttilfeller registrert i Kreftregisteret i perioden 1990–2016, og majoriteten var diagnostisert blant norskfødte (745 647 (95,9 %)).

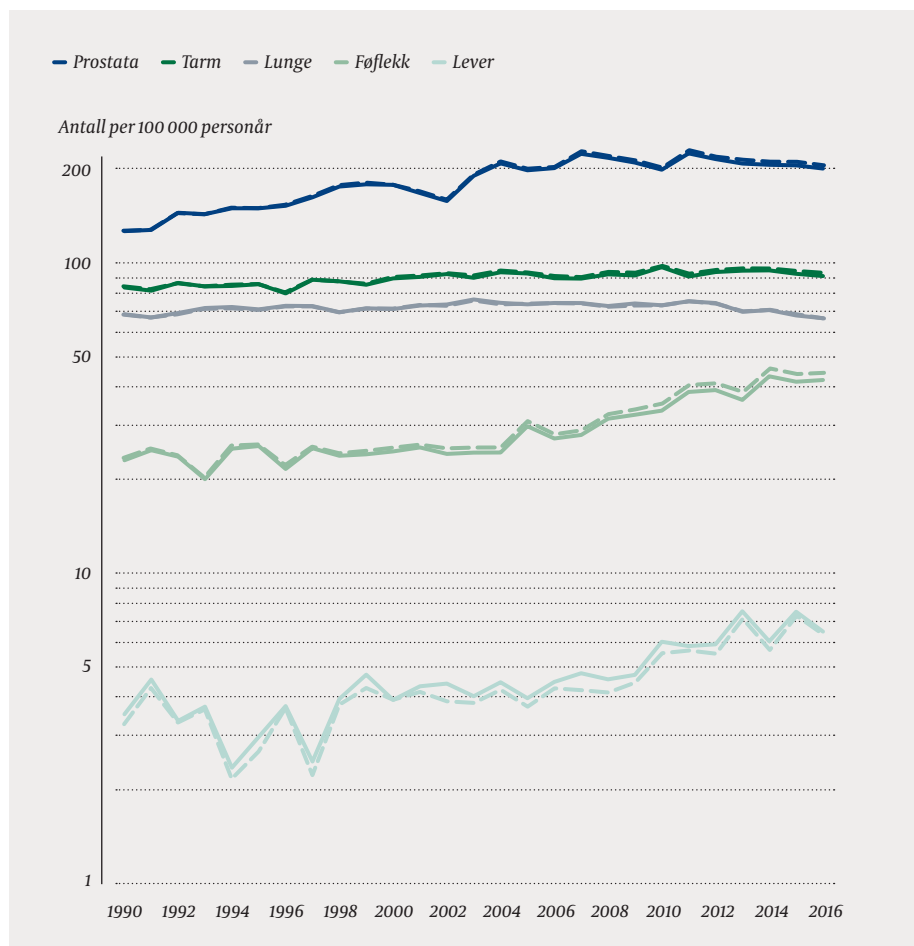
Figur 1 viser at i perioden 1990–2016 øker forekomsten av alle kreftformer samlet både hos norskfødte og i totalbefolkningen.

De aldersstandardiserte insidensratene for utvalgte kreftformer, for hele totalbefolkningen og for den norskfødte delen av befolkningen, vises i figur 2 (menn) og figur 3 (kvinner). Insidensratene for den norskfødte befolkningen var nær ratene for totalbefolkningen for de største kreftformene: prostata-, bryst-, tarm- og lungekreft.

Figur 1 viser at ratene for den norskfødte delen av befolkningen har ligget litt høyere enn de nasjonale ratene fra 2000-tallet. For å kvantifisere forskjellene i ratene for norskfødte og totalbefolkningen valgte vi den siste femårsperioden (2012–16) (tabell 1, tabell 2). For alle kreftformer samlet sett var ratene for norskfødte 2 % høyere enn ratene for totalbefolkningen. Forskjellene for de enkelte kreftformene varierte fra -6 % til +8 %. Føflekkkreft og livmorhalskreft var de kreftformene som viste størst positiv prosentvis forskjell mellom ratene. For føflekkkreft var ratene for norskfødte menn 6 % høyere enn de nasjonale ratene, mens ratene for norskfødte kvinner var 8 % høyere. Ratene for livmorhalskreft var 8 % høyere blant norskfødte kvinner sammenlignet med de nasjonale ratene. På den annen side var raten for leverkreft hos norskfødte 4 % lavere for menn og 3 % lavere for kvinner sammenlignet med raten for totalbefolkningen. Skjoldbruskkjertelkreft hos norskfødte kvinner var 6 % lavere enn raten for totalbefolkningen. Siden dette er en relativt sjelden kreft-



Figur 1 Endring i forekomsten av alle kreftformer hos norskfødte og totalbefolkningen vist som aldersstandardiserte insidensrater (norsk standard) i perioden 1990–2016.



Figur 2 Menn. Aldersstandardiserte insidensrater (norsk standard) for utvalgte kreftformer i totalbefolkningen (rett linje) og norskfødte (stiplet linje) i perioden 1990–2016 (semilogaritmisk skala).

form, tilsvarer dette en forskjell på mindre enn ett tilfelle per 100 000 personår (tabell 1, tabell 2).

Diskusjon

Denne studien viser at det i de siste årene er små forskjeller mellom insidensratene som blir presentert for totalbefolkningen i Norge og ratene man får dersom man kun ser på norskfødte. De nasjonale insidensratene har derfor frem til nå vist et godt bilde over kreft-risikoen i den norskfødte delen av befolkningen. For alle kreftformer samlet har norskfødte noe høyere rater enn totalbefolkningen. De største forskjellene så vi for føflekkreft og livmorhalskreft. Fra begynnelsen av 2000-tallet har det vært en økning i insidensen av leverkreft i totalbefolkningen, og det har vært spekulert på om denne økningen kunne ha sammenheng med innvandring (3). I denne studien så vi at det også hadde vært en økning i insidensen av leverkreft blant norskfødte, selv om ratene var lavere enn for totalbefolkningen.

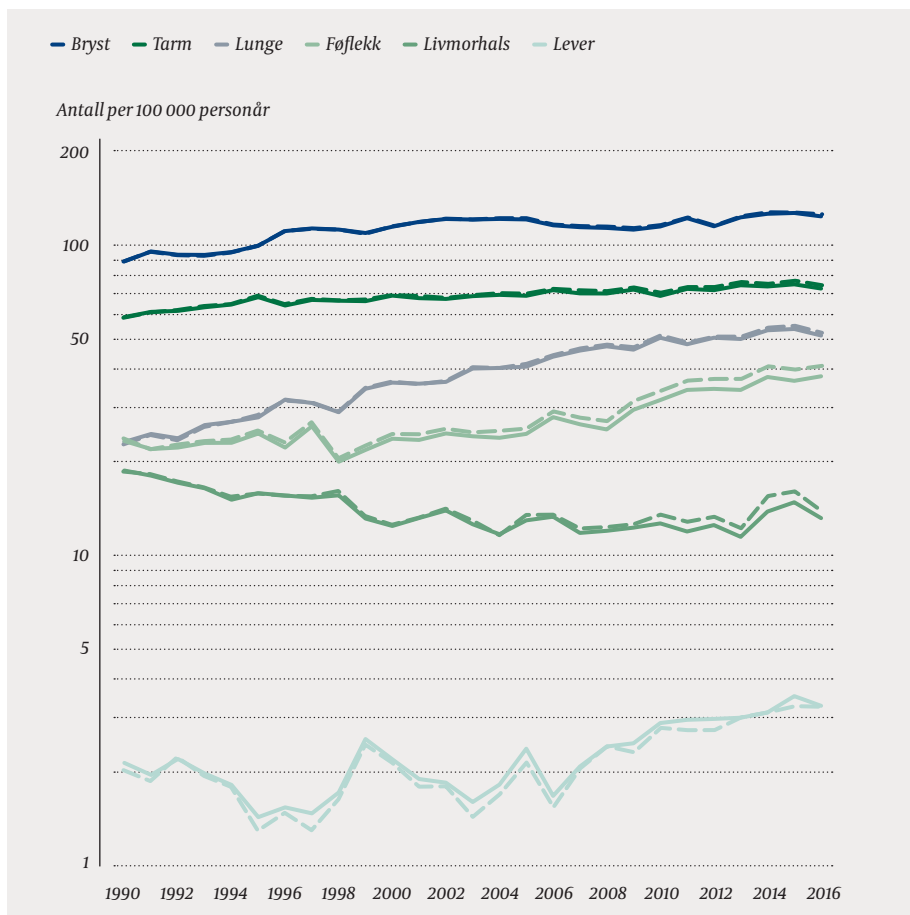
Vår tidligere studie har vist at insidensratene for alle kreftformer samlet i Norge er lavere hos innvandrere enn resten av befolkningen, mens innvandrerne har høyere forekomst av lungekreft hos menn og leverkreft hos begge kjønn (2). Denne studien viser at på tross av dette har de nasjonale insidensratene frem til nå gitt et godt bilde på kreft-risikoen blant de norskfødte. Likevel viser den økende forskjellen mellom ratene for norskfødte og totalbefolkningen mot slutten av tidsperioden at dette kan endre seg, både fordi andelen innvandrere øker og fordi alderssammensetningen endres og det blir flere eldre i denne gruppen.

Det har vært spekulert på om noe av forklaringen på at insidensraten for lungekreft blant menn har vist en nedgang, kan være at andelen røykende menn går ned fordi andelen ikke-røykende innvandrere øker (6). Dette er lite trolig, da insidensraten for lungekreft er høyere blant innvandrermenn totalt sett (2), og denne studien viser at ratene for lungekreft sank mot slutten av perioden både hos totalbefolkningen og norskfødte menn.

Det har vært en økning i insidensratene for både leverkreft og skjoldbruskkjertelkreft gjennom perioden. Hepatitt B og C er en kjent risikofaktor for leverkreft (7), og økende innvandring fra land med høy forekomst av denne kreftformen har vært fremsatt som en mulig forklaring på økningen i insidensen av leverkreft. Våre resultater viste imidlertid bare en begrenset forskjell når vi sammenlignet

norskfødte og totalbefolkningen. Dette betyr at økningen i de nasjonale ratene for leverkreft også er reell blant norskfødte og kan ikke forklares kun med økt innvandring. Også i USA øker forekomsten av leverkreft, og denne økningen ser man på tvers av etnisitet (8).

De økende insidensratene for skjoldbruskkjertelkreft de siste ti årene har også vært tilfelle for de andre nordiske landene (9). Våre resultater viste en høyere insidensrate for skjoldbruskkjertelkreft hos den kvinnelige totalbefolkningen, men i likhet med leverkreft så vi også en økning blant den norskfødte delen av befolkningen. Vi antar at økningen kan forklares med økt deteksjon, og at det i mindre grad forklares av innvandring. For flere av kreftformene i studien økte forskjellen mellom norskfødte og totalbefolkningen gjennom tidsperioden. Samtidig har befolkningen i Norge fått en økt andel av innvandrere. 1. januar 2018 utgjorde innvandrere 33,1 % av folketallet i Oslo (10), og det vil være naturlig å anta at kreftforekomsten hos denne gruppen kan påvirke forekomsten hos den totale befolkningen i Oslo. For eksempel viste en fylkesvis gjennomgang av kreftretene i 2013 at Oslo hadde særlig lave rater for prostatakreft (11). Dette kan muligens skyldes den høye innvandrerbefolkningen, som har lav forekomst av prostatakreft (2). Denne studien viser bare en ubetydelig forskjell mellom den nasjonale raten for prostatakreft og raten hos de norskfødte.



Figur 3 Kvinner. Aldersstandardiserte insidensrater (norsk standard) for utvalgte kreftformer i totalbefolkningen (rett linje) og norskfødte (stiplet linje) i perioden 1990–2016 (semilogaritmisk skala).

Tabell 1 Aldersstandardiserte (norsk standard) insidensrater (ASR) per 100 000 personår for alle kreftformer samlet og utvalgte kreftformer for totalbefolkningen av menn i Norge og norskfødte menn, 2012–16. KI = konfidensintervall.

ICD-10-kode	Totalbefolkningen, menn (personår = 12 933 458)		Norskfødte menn (personår = 10 898 580)		Forskjell (%) ¹
	Antall	ASR (KI)	Antall	ASR (KI)	
C00–96 Alle kreftformer	86 379	733,4 (728,4–38,3)	81 636	747,7 (742,5–752,9)	1,9
C16 Magesekk	1483	12,9 (12,2–13,6)	1 364	12,7 (12,1–13,5)	-1,6
C18–20 Tarm	10 807	93,1 (91,3–94,9)	10 278	94,9 (93,1–96,8)	1,9
C22 Lever	805	6,8 (6,3–7,3)	708	6,5 (6,0–7,0)	-4,4
C33–34 Lunge	8 062	69,1 (67,5–70,6)	7 586	69,2 (67,7–70,8)	0,1
C43 Føflekk	4 867	40,6 (39,5–41,8)	4 696	42,9 (41,7–44,2)	5,7
C61 Prostata	24 944	208,0 (205,4–210,6)	23 940	213,0 (210,3–215,8)	2,4
C73 Skjoldbruskkjertel	552	4,4 (4,1–4,8)	482	4,4 (4,0–4,8)	0

¹ Prosentvis forskjell fra aldersstandardiserte insidensrater for totalbefolkningen til aldersstandardiserte insidensrater for norskfødte

Tabell 2 Aldersstandardiserte (norsk standard) insidensrater (ASR) per 100 000 personår for alle kreftformer samlet og utvalgte kreftformer for totalbefolkningen av kvinner i Norge og norskfødte kvinner, 2012–2016. KI=konfidensintervall.

ICD-10-kode	Totalbefolkningen, kvinner (personår = 12 775 013)		Norskfødte kvinner (personår = 10 864 589)		Forskjell ¹ (%)
	Antall	ASR (KI)	Antall	ASR (KI)	
C00–96 Alle kreftformer	73 280	542,6 (538,7–546,6)	68 553	552,3 (548,1–556,5)	1,8
C16 Magesekk	849	6,1 (5,7–6,5)	784	6,0 (5,6–6,4)	-1,6
C18–20 Tarm	10 247	73,9 (72,5–75,4)	9 812	75,7 (74,2–77,2)	2,4
C22 Lever	447	3,2 (2,9–3,6)	408	3,1 (2,8–3,5)	-3,1
C33–34 Lunge	7 071	52,1 (50,9–53,4)	6 754	53,1 (51,8–54,4)	1,9
C43 Føflekk	4 833	36,5 (35,4–37,5)	4 670	39,5 (38,3–40,6)	8,2
C50 Bryst	16 251	123,9 (122,0–125,8)	14 857	125,0 (123,0–127,0)	0,9
C53 Livmorhals	1 680	13,1 (12,5–13,8)	1 510	14,2 (13,5–15,0)	8,4
C73 Skjoldbruskkjertel	1 298	10,1 (9,5–10,6)	1 073	9,5 (9,0–10,1)	-5,9

¹ Prosentvis forskjell fra aldersstandardiserte insidensrater for totalbefolkningen til aldersstandardiserte insidensrater for norskfødte

Selv om de nasjonale ratene til nå har gitt et godt bilde på kreftforekomsten i Norge, vil det i fremtiden være viktig å ta hensyn til befolkningssammensetningen når man presenterer kreftforekomst på et nasjonalt nivå for å kunne analysere utviklingen i kreftisiko i undergrupper av populasjonen. Til nå har vi hatt liten kunnskap om forekomst av kreft i den norskfødte delen av befolkningen. Kunnskapen er basert på enkeltstudier, fordi fødeland og landbakgrunn som variabler hittil ikke har blitt registrert i Kreftregisteret. På bakgrunn av forslag til endring i kreftregisterforskriften (12) har Helse- og omsorgsdepartementet nå endret kreftregisterforskriften §1-7 nettopp for å ivareta dette behovet (13).

Denne studien har en stor populasjon,

basert på totalbefolkningen i Norge i et gitt tidsrom. Data fra Kreftregisteret er vist å være nær komplette og ha en høy validitet (14). De skal dermed gi et pålitelig bilde av den faktiske kreftforekomsten både blant norskfødte og totalbefolkningen. Likevel skiller populasjonen i denne forskningsstudien seg noe fra populasjonen som brukes av Kreftregisteret til årlig publisering av kreftforekomst i Norge, og insidensratene i denne studien ligger noe over insidensratene som ble presentert på et nasjonalt nivå i 2017 (3).

Insidens for enkelte kreftformer kan være lav og dermed gjøre ratene sårbare for tilfeldig variasjon. Vi har derfor presentert utviklingen i insidensrater gjennom de siste 27 årene.

Konklusjon

De nasjonale ratene som presenteres for totalbefolkningen i Norge har frem til nå gitt et godt bilde på kreftutviklingen for den norskfødte delen av befolkningen. Selv om innvandrere har en annen kreftforekomst enn norskfødte, ser ikke dette ut til å påvirke de nasjonale ratene i vesentlig grad. Siden forskjellen mellom ratene for norskfødte og totalbefolkningen økte noe mot slutten av tidsperioden, kan det likevel i fremtiden være viktig å ta hensyn til befolkningssammensetningen når man presenterer kreftforekomst på et nasjonalt nivå.

Mottatt 30.10.2017, første revisjon innsendt 14.3.2018, godkjent 10.10.2018.

KIRSTI VIK HJERKIND

har en ph.d.-grad i samfunnsmedisin og er postdoktor.

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

INGER KRISTIN LARSEN

er cand.scient. i biologi og har en ph.d.-grad i epidemiologi. Hun er forsker og har siden 2011 vært redaktør for Cancer in Norway.

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

BJØRN MØLLER

er statistiker, ph.d. og m.sc. Han er avdelingsleder i Kreftregisteret.

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

GISKE URSIN

er ph.d. i epidemiologi, direktør ved Kreftregisteret, professor ved Institutt for medisinske basalfag og professor emeritus ved Department of Preventive Medicine.

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

LITTERATUR

- Dzamarija MT. Innvandrere og deres norskfødte barn - gruppenes sammensetning. Statistisk sentralbyrå. <https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/innvandrere-og-deres-norskfodte-barn-gruppenes-sammensetning> (29.5.2017).
- Hjerkind KV, Qureshi SA, Møller B et al. Ethnic differences in the incidence of cancer in Norway. *Int J Cancer* 2017; 140: 1770–80.
- Cancer in Norway 2016 – Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Kreftregisteret, 2017.
- ICD-10. Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer 2015. IS-2277. Oslo: Helsedirektoratet, 2015.
- StataCorp. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: Statacorp LP, 2015.
- Grimsrud TK, Skaug HK, Larsen IK. Lungekreft-incidens etter kjønn, alder og bostedsfylke 1984-2013. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 2131.
- Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018; 69: 718–35.
- Islami F, Miller KD, Siegel RL et al. Disparities in liver cancer occurrence in the United States by race/ethnicity and state. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 273–89.
- Carlberg M, Hedendahl L, Ahonen M et al. Increasing incidence of thyroid cancer in the Nordic countries with main focus on Swedish data. *BMC Cancer* 2016; 16: 426.
- Innvandrere og norskfødte med innvandrerforeldre. Statistisk Sentralbyrå. <https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/14-prosent-av-befolkningen-er-innvandrere> (5.3.2018).
- Cancer in Norway 2013 – Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Kreftregisteret, 2014.
- Høring. Forslag om endringer i kreftregisterforskriften. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet, 2018.
- FOR-2018-06-15-876. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Kreftregisteret (Kreftregisterforskriften).
- Larsen IK, Småstuen M, Johannesen TB et al. Data quality at the Cancer Registry of Norway: an overview of comparability, completeness, validity and timeliness. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1218–31.

ANNONSE



Nytt fra NAV

Påminnelse om endrede regler for pleiepenger ved barns sykdom

Reglene for pleiepenger ved barns sykdom ble endret 1. oktober 2017. Krav til sykdommens alvorlighet er mindre strengt. Barn under 18 år kan få pleiepenger hvis de har behov for kontinuerlig tilsyn og pleie. Barn med varig sykdom kan også få pleiepenger. Karensdagene er fjernet. Les mer på nav.no/pleiepenger.

Gravide i jobb trenger ikke sende terminbekreftelse

Har den gravide en arbeidsgiver, slipper du nå å skrive ut terminbekreftelsen når hun skal søke foreldrepenger fra NAV. Inntektsmeldingen fra arbeidsgiveren er tilstrekkelig. Gravide som ikke er i et arbeidsforhold, må fortsatt ha terminbekreftelse som sendes NAV. Les mer på og henvis gjerne til nav.no/familie

Arbeidsavklaringspenger

Visste du at ...

... alle brukere som ønsker bistand fra NAV til å komme i arbeid, har en aktivitetsplan på nav.no? Det gjelder også personer som mottar arbeidsavklaringspenger og som skal tilbake i arbeid.

Aktivitetsplanen er en plan for hva som trengs av arbeidsrettet aktivitet for å komme i jobb. Aktivitetsplanen gjør det mulig for pasienten å ha dialog med NAV, og tilpasse aktivitetsnivået etter situasjonen og behovet, eventuelt i samråd med deg som behandler. Kan pasienten din være i arbeidsrettet aktivitet? Din vurdering er viktig. For å få tilgang til planen må pasienten logge seg på med eksempelvis BankID. Nærmere informasjon finner du på nav.no/aktivitetsplan

For mer informasjon se www.nav.no/lege

Ref. 1. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10ae56-1> (04.07.2018) 2. Xultophy® SPC, avsnitt 5.1 (07.06.2018). 3. Xultophy® SPC, avsnitt 4.1 (07.06.2018). 4. Xultophy® SPC, avsnitt 4.2 (07.06.2018). 5. Xultophy® SPC, avsnitt 4.3 (07.06.2018). 6. Xultophy® SPC, avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1 (07.06.2018).

▼ Xultophy «Novo Nordisk»

C Langtidsvirkende insulinanalog + GLP-1-analog.

ATC-nr.: A10A E56

T INJEKSJONSVÆSKE, 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: Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Administreres som dosetrinn. 1 dosetrinn inneholder insulin degludec 1 enhet og liraglutid 0,036 mg. Maks. daglig dose er 50 dosetrinn (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. **Glemt dose:** Anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenoppnas vanlig doseringsregime med 1 daglig dose. Det skal alltid gå minst 8 timer mellom injeksjonene. Gjelder også når administrering til samme tid hver dag ikke er mulig. **Ved overgang fra GLP-1-reseptoragonist:** Behandling med GLP-1-reseptoragonist skal seponeres før behandling med Xultophy påbegynnes. Anbefalt startdose er 16 dosetrinn (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 basalinulin:** Behandling med basalinulin skal seponeres før behandling med Xultophy påbegynnes. Ved overgang fra behandling med basalinulin er anbefalt startdose 16 dosetrinn (insulin degludec 16 enheter og liraglutid 0,6 mg). Anbefalt startdose skal ikke overskrides. 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 dosetrinn (insulin degludec 10 enheter og liraglutid 0,36 mg). Som tillegg til sulfonylureapreparat bør dosereduksjon av sulfonylurea vurderes. **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 dosetrinn i én injeksjon, i trinn på ett dosetrinn. Dosetelleren viser antall dosetrinn. 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 injeksjonsnåler med lengde opptil 8 mm. 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 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 alltid varieres innen samme område for å redusere risiko for lipodystrofi. 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, utelattelse 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 thyreoida, 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 for pasienter med nedsatt eller manglende forvarslar på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. **Hyperglykemi:** Utilstrekkelig dosering og/eller avbrytelse 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. Ubehandlete hyperglykemiske tilfeller fører etter hvert til hyperosmolært koma/diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. **Kombinasjon med pioglitazon:** Hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes. Hvis kombinasjonen benyttes skal pasienten observeres for tegn/symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. **Øyesykdom:** Intensivering av insulinbehandlingen ved 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. **Akutt pankreatitt:** Akutt pankreatitt er observert ved bruk av GLP-1-reseptoragonister, inkl. liraglutid. Pasienter bør informeres om karakteristiske symptomer, og ved mistanke om pankreatitt bør preparatet seponeres. Bekreftede akutte pankreatitt, bør behandling ikke gjenoppnås. **Thyreoida:** Thyreoidabivirkninger, slik som struma, er rapportert, spesielt ved allerede eksisterende thyreoidesykdom. Preparatet bør derfor brukes med forsiktighet til disse pasientene. **Inflammatorisk tarmsykdom 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. **Feilmedisinering:** Pasienten skal informeres om alltid å kontrollere etiketten på pennen før hver injeksjon for å unngå utilsiktede forveksling med andre injiserbare diabetespreparater. Antall valgte dosetrinn 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 godt syn, og som har fått opplæring i bruk av pennen. **Ikke-undersøkte populasjoner:** Overføring til preparatet fra doser av basalinulin <20 og >50 enheter er ikke undersøkt. Ingen erfaring med behandling av pasienter med kongestiv hjertesvikt NYHA klasse IV, og preparatet anbefales derfor ikke til bruk hos disse pasientene.

Interaksjoner: For uttømmende 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. Oktretoid/naratriotid 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, thyreoidhormoner, 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. Hyppigere monitorering av INR anbefales ved oppstart av Xultophy-behandling hos pasienter på warfarin eller andre kumarinderivater. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** 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. **Amming:** 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 vekt 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):** Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi¹. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast, obstipasjon, dyspepsi, gastritt, magesmerter, gastroøsofageal reflukssykdom, abdominal distensjon. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Undersøkelser: Økt amylase, økt lipase. **Øvrige:** Reaksjoner på injeksjonsstedet². **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Gastrointestinale: Gulping/raiping, flatulens. Hud: Hudutslett, kløe, ervervet lipodystrofi³. Immunsystemet: Urticaria, overfølsomhet. Lever/galle: Gallesten, kolecyttitt. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering. Undersøkelser: Økt hjertefrekvens. **Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:** Gastrointestinale: Pankreatitt (inkl. nekrotiserende pankreatitt). Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. **Øvrige:** Perifer ødem. ¹ Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfallo, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller t.o.m. dødsfall. ² Inkl. hematom, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmfølelse samt klump på injeksjonsstedet. Vanligvis milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling. ³ Inkl. lipohypertrofi, lipotrofi. Kontinuerlig variasjon av injeksjonssted innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen. **Overdosering/Forgiftning:** Begrensede data. Hypoglykemi kan utvikles ved høyere dose enn det er behov for. **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 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 virkingsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll. Forbedrer glykemisk kontroll via varig reduksjon av fastende plasmaglukosenivåer og postprandiale glukosenivåer etter alle måltider. Insulin degludec bindes 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 multihexamere 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 kroppsvett og mengde kroppsvett 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 pennenheten sitte på for å beskytte mot lys. Etter bruk: Oppbevares ved høyst 30°C eller i kjøleskap (2-8°C). La pennenheten sitte på for å beskytte mot lys. Preparatet skal kasseres 21 dager etter anbrudd. **Pakninger og priser:** 3 × 3 ml¹ (ferdigfylt penn) kr 1474,80.

Refusjon:

¹A10A E56 1Insulin 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 basalinulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Refusjonskode:

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
T90	Diabetes type 2	225	
		E11	Diabetes mellitus type 2
			225

Vilkår: (225) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin

Sist endret: 28.06.2018 Basert på SPC godkjent av SLV: 07.06.2018 Pris per oktober 2018



changing diabetes®

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo
Telefon: +47 22 18 50 51

www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com



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 dosetrinn⁴
Xultophy®

i kombinasjon med metformin

Anbefalt startdose skal ikke overskrides og det anbefales streng glukosekontroll i overgangsperioden og i de påfølgende ukene.

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 frokost⁴

Se under for refusjonsbetingelser¹

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

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
- **Kardiovaskulære sikkerhetsstudier** er gjennomført for insulin degludec (DEVOTE) og liraglutid (LEADER) respektivt
- **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
Hjertesvikt	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®.

HALLGEIR TVEITEN

haltve@ous-hf.no
Lungemedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

ARNE BROCH BRANTSÆTER

Infeksjonsmedisinsk avdeling
Akuttmedisinsk avdeling
Nasjonal behandlingstjeneste for CBRNE-medisin
Oslo universitetssykehus, Ullevål

ANNE TORUNN MENGSHOEL

Nasjonalt referanselaboratorium for mykobakterier
Avdeling for tuberkulose, blod- og seksuell smitte
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier

BAKGRUNN

Lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier påvises jevnlig i klinisk praksis. Diagnostikk og behandling er utfordrende, og internasjonale retningslinjer bygger i stor grad på erfaring og kasuistikker. Temaet er kort og generelt omtalt i Tuberkuloseveilederen, utover det finnes ingen nasjonal behandlingsveileder om temaet. Denne artikkelen sammenfatter den nyeste kunnskapen om emnet, med hovedvekt på diagnostikk og behandling.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Vi søkte i PubMed, Embase og Cochrane etter alle oversiktsartikler og systematiske oversiktsartikler i tidsrommet 2007–17 om ikke-tuberkuløse mykobakterier som årsak til lungesykdom.

RESULTATER

Ved diagnostikk og behandling av lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier må både kliniske, radiologiske og mikrobiologiske funn vurderes før man beslutter om det er behandlingsindikasjon. Identifikasjon av art og eventuell underart av påvist mykobakterie og resistensmønster er av stor betydning. Behandlingen består av en kombinasjon av flere medikamenter over lang tid som ofte har mange bivirkninger og interaksjoner.

FORTOLKNING

Behandlingsresultatene for lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier er varierende. Det er viktig å ta stilling til om nytten av behandlingen forventes å oppveie ulempe den kan medføre. For mange pasienter vil optimalisering av øvrig behandling for den underliggende lungesykdommen være viktigst. Pasientene må følges opp regelmessig med ekspektoratprøver og monitorering av bivirkninger.

Tabell 1 finnes på tidsskriftet.no
 Appendiks på tidsskriftet.no
 Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

Vi fant at diagnostikk og behandling av lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier krever grundig vurdering av kliniske, radiologiske og mikrobiologiske funn

Behandlingen er langvarig, gjennomføres med en kombinasjon av antibiotika, og har varierende effekt

Det er høy forekomst av bivirkninger og interaksjoner

Mykobakterier er aerobe stavbakterier som ikke danner sporer, er ubevegelige og «syrefaste», dvs. de lar seg ikke avfarge ved syre-alkohol-sjalsfarging. Veksthastigheten er generelt lav, men varierer. Dette danner grunnlag for inndeling i hurtig- og langsomtvoksende arter, definert som vekst på fast medium før eller etter syv dager, ved utsæd fra flytende bakteriekultur. Ikke-tuberkuløse mykobakterier har varierende patogenisitet og finnes normalt i miljøet, f.eks. i jord og vann, men kan gi infeksjoner hos både mennesker og dyr. Bakteriene kan også kolonisere medisinsk utstyr. I USA og Europa er den vanligste årsaken til lungeinfeksjon med ikke-tuberkuløse mykobakterier *Mycobacterium avium*-komplekset (MAC), etterfulgt av *M. kansasii*, *M. abscessus*-komplekset og *M. malmoense* – i litt varierende rekkefølge avhengig av geografisk område. Enkelte steder er *M. fortuitum* og *M. xenopi* vanligere enn de sistnevnte (1, 2). *M. abscessus*-komplekset og *M. fortuitum* er hurtigvoksende arter, de øvrige er langsomtvoksende.

Med introduksjon av nye molekylære metoder har stadig flere ikke-tuberkuløse mykobakteriearter blitt identifisert, per i dag 186 arter og 13 underarter (3, 4). Inndeling i grupper/kompleks, arter og underarter er i stadig endring og kan variere avhengig av metode. Dette kan ha klinisk betydning og innvirkning på valg av antibiotika. Spesielt gjelder dette den hurtigvoksende arten *M. abscessus*, som nå betegnes som et kompleks og inndeles i tre ulike underarter (subspecies): *subsp. abscessus*, *bolletii* og *massiliense*. Induserbar makrolidresistens kan finnes hos de to først-

nevnte underartene, og er assosiert med dårligere behandlingsresultat (5).

Sannsynlighet for infeksjon med mykobakterier varierer med artens patogenisitet, grad av eksponering og personens mottagelighet. Tidligere ble det antatt at smitte mellom mennesker ikke forekom, men nyere kasuistikker kan tyde på at det kan skje mellom pasienter med cystisk fibrose (6, 7). Det er imidlertid såvidt vi vet ingen enighet om at dette krever spesielle smittevernstiltak.

Frem til 1950-årene dominerte *M. tuberculosis* ved lungeinfeksjoner forårsaket av mykobakterier, og ikke-tuberkuløse mykobakterier ble stort sett regnet som ikke-patogene. Samtidig som forekomsten av tuberkulose gikk ned, ble et økende antall pasienter diagnostisert med lungeinfeksjoner forårsaket av ikke-tuberkuløse mykobakterier. Under hiv-epidemien i 1980-årene økte forekomsten av systemiske ikke-tuberkuløse mykobakterieinfeksjoner, og behovet for bedre behandling fikk økt oppmerksomhet.

Infeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier er ikke meldepliktige i de fleste land, inkludert Norge, og påvisning av lungeinfeksjon baserer seg på kliniske, radiologiske og mikrobiologiske kriterier. Det er derfor vanskelig å få god oversikt over forekomst. Likevel tyder studier fra andre land på en økning de siste årene, som ikke kan forklares med hiv-epidemien eller bedre diagnostikk (1, 8). Det er foreslått mange årsaker til dette, som en større andel eldre i befolkningen, lavere BCG-vaksinasjonsdekning, flere som lever lenger med strukturelle lungesykdommer (bronkiektasier, kronisk obstruktiv lungesykdom) og sykdommer som nedsetter immunforsvaret (malignitet, diabetes mellitus m.m.) (9), i tillegg til økt bruk av immunmodulerende behandling (10). I motsetning til tuberkulose er det vanskelig å si om infeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier er hyppigere hos personer fra andre land enn Norge, siden vi ikke har oversikt over forekomsten hos oss.

Diagnostikk og behandling av lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier er utfordrende. Internasjonale retningslinjer bygger i stor grad på erfaring og kasuistikker (11–13). Temaet er kort og generelt omtalt i Tuberkuloseveilederen, utover det finnes ingen nasjonal behandlingsveileder om temaet. Vi ønsket å sammenfatte den nyeste kunnskapen om emnet, med hovedvekt på diagnostikk og behandling.

Kunnskapsgrunnlag

I 2007 utga American Thoracic Society (ATS) og The Infectious Diseases Society of America (IDSA) en felles retningslinje for diagnostikk, behandling og forebygging av ikke-tuberkuløse mykobakterieinfeksjoner (11). Disse retningslinjene danner grunnlaget for mange av de anbefalingene om diagnostikk og behandling som presenteres i denne artikkelen. I tillegg er nyere kunnskap og retningslinjer inkludert. I 2016 kom retningslinjer for behandling av pasienter med cystisk fibrose (CF) (12), og i 2017 utga British Thoracic Society (BTS)

Ramme 1

Kliniske, radiologiske og mikrobiologiske kriterier for lungesykdom med ikke-tuberkuløse mykobakterier (11)

Kliniske/radiologiske kriterier

- 1 Lungesyntomer og nodulære eller kavitære oppklaringer på lungerøntgenbilde eller multifokale bronkiektasier med multiple små noduli på CT thorax og
- 2 Tilstrekkelig utelukkelse av andre diagnoser

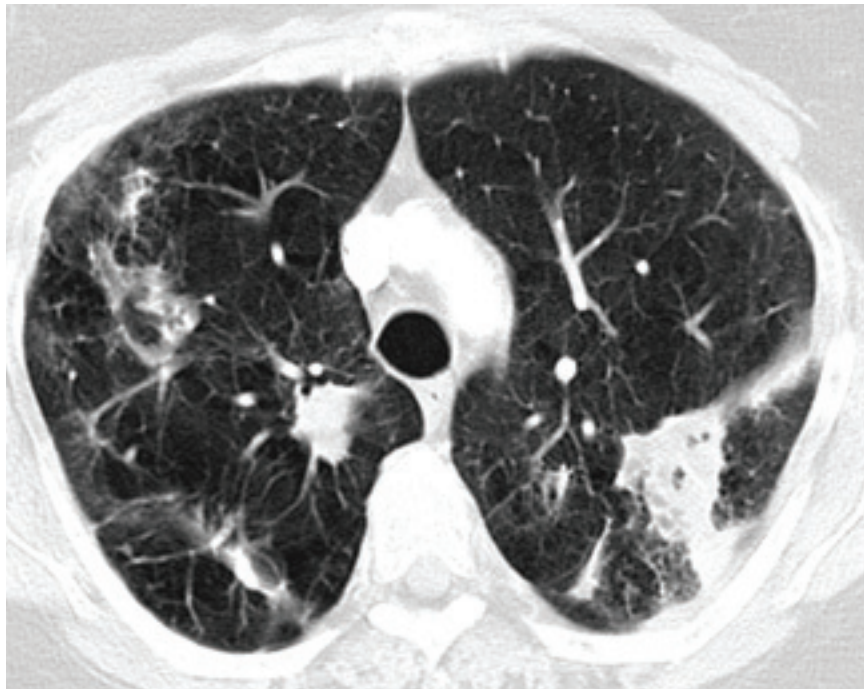
Mikrobiologiske kriterier

- 1 Oppvekst i minst to separate ekspektoratprøver. Hvis resultatene ikke er diagnostiske, vurder nye direkte mikroskopiprøver for syrefaste bakterier og dyrkning eller
- 2 Oppvekst i én bronkialskylling eller bronkoalveolær lavage eller
- 3 Transbronkial eller annen lungebiopsi med histologiske funn forenlig med mykobakterieinfeksjon (granulomatøs betennelse eller syrefaste staver) og oppvekst av ikke-tuberkuløse mykobakterier, eller biopsi med funn forenlig med mykobakteriell infeksjon og én eller flere ekspektoratprøver eller bronkoalveolær lavage med oppvekst

Man bør konsultere lege med erfaring på feltet ved oppvekst av uvanlige mikrober eller mikrober som vanligvis representerer kontaminering.

Mistenker man ikke-tuberkuløs mykobakterierelatert lungesykdom hos en pasient som ikke oppfyller kriteriene, bør denne følges til diagnosen er bekreftet eller avkreftet.

Diagnosen lungesykdom med ikke-tuberkuløse mykobakterier betyr ikke i seg selv at behandling må iverksettes. Det må avgjøres etter nøye overveielse av potensiell risiko og nytte for den enkelte pasient.



Figur 1 CT thorax av en pasient med alvorlig kols med emfysem. Det ses kavemøse og fibrotiske forandringer samt infiltrater. Det var gjentatt oppvekst av *M. intracellulare* i luftveisprøver.

egne anbefalinger (13) som bygger på en gjennomgang av relevant litteratur og ekspertpanelets konklusjoner.

Vi søkte i PubMed, Embase og Cochrane etter alle oversiktsartikler og systematiske oversiktsartikler publisert i tidsrommet 2007–17 som omhandler ikke-tuberkuløse mykobakterier som årsak til lungesykdom (se søkestreng i appendiks). Søket ble avsluttet 28. september 2017. Dette ga totalt 215 treff. Artikler som var på annet språk enn engelsk eller ble vurdert til ikke å dekke temaet (infeksjoner hos dyr, lokale epidemiologiske data og infeksjoner hos barn), samt infeksjoner hos hivpasienter ble ekskludert, i alt 103 artikler. Totalt 112 artikler ble gjennomgått i sin helhet. Blant disse ble i tillegg henvisninger til relevant originallitteratur gjennomgått, totalt 50 artikler.

Diagnostisering

I anbefalingen fra American Thoracic Society og The Infectious Diseases Society of America er det angitt kriterier for kliniske, radiologiske og bakteriologiske funn for å avgjøre om en mistenkt lungeinfeksjon med ikke-tuberku-

løse mykobakterier er aktuell for behandling (11) (ramme 1).

Klinisk undersøkelse

Symptomer på infeksjon med ikke-tuberkuløse mykobakterier i lungene er som regel uspesifikke. Hoste, økt slimdannelse, vekttap, lavgradig feber, hemoptyse og dyspné er vanlig. I tillegg har pasientene ofte underliggende sykdom som kan gi tilsvarende symptomer. Symptombildet kan ligne på det man finner ved tuberkulose (14, 15).

Pasienter med cystisk fibrose eller bronkiektasier har en overhyppighet av lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier, og i en nylig publisert metaanalyse fant man tilstanden hos 9,3 % av pasientene med bronkiektasier (16). I tillegg er det funnet overrepresentasjon av mutasjon i cystisk fibrose-transmembranregulatorgenet (CFTR-genet) hos pasienter med ikke-tuberkuløse mykobakterieinfeksjoner, uten at disse har klinisk cystisk fibrose (heterozygot mutasjon) (17–20). Årsaken til dette, og hvilken rolle CFTR-genet spiller, er fortsatt ukjent.

En uvanlig sykdomsmanifestasjon er hypersensitivitetspneumonitt. Årsaken antas å være en immunologisk reaksjon på inhalerte ikke-

tuberkuløse mykobakterier i aerosol fra infisert vann, inkludert svømmebasseng og boblebad (21, 22), også kalt «hot tub lung». Kliniske og radiologiske funn skiller seg ikke fra andre hypersensitivitetspneumonitter.

Radiologisk undersøkelse

Ved mistanke om lungesykdom som skyldes ikke-tuberkuløse mykobakterier bør pasienten utredes med CT thorax. De to vanligste radiologiske presentasjonsformene er fibrokavitær og nodulær bronkiektatisk form (23, 24). Den fibrokavitære formen har kavitære lesjoner, hyppigst i overlappene, med radiologiske funn som ligner tuberkulose (figur 1). Denne formen har ofte et mer aggressivt forløp og ses hyppigst hos eldre menn som røyker eller har annen lungesykdom, f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom eller gjennomgått tuberkulose. Nodulær bronkiektatisk form preges av multifokale bronkiektasier og små noduli, oftest hos ikke-røykende, eldre kvinner. Denne formen er ellers overrepresentert blant pasienter med lav kroppsmasseindeks, skoliose, pectus excavatum, mitralprolaps og hos høye personer (17, 19).

Mikrobiologisk undersøkelse

Mikrobiologisk diagnostikk av lungesykdom forårsaket av ikke-tuberkuløse mykobakterier kan være vanskelig fordi disse finnes naturlig i omgivelsene. I motsetning til ved tuberkulose, der funn av bakterien bekrefter sykdom, vil funn av ikke-tuberkuløse mykobakterier i luftveiene ikke være ensbetydende med klinisk relevant infeksjon. Det er en stor risiko for kontaminering av ekspektorat- eller bronkoskopi prøver (f.eks. fra munnhulen), og et positivt funn kan også representere kolonisering av luftveier uten at dette er årsak til pasientens plager. Påvist art er av stor betydning, siden enkelte arter er mer patogene enn andre (9, 25) (figur 2). Forekomst av klinisk relevant lungeinfeksjon med de ulike artene vil også være avhengig av bakteriens geografiske utbredelse i omgivelsene og forekomst av risikofaktorer hos befolkningen (1, 25). Som mikrobiologisk kriterium på lungeinfeksjon med ikke-tuberkuløse mykobakterier kreves oppvekst i to eller flere ekspektoratprøver som er tatt på ulike tidspunkt. Alternativt aksepteres oppvekst i kun én prøve tatt via bronkoskop (bronkoalveolær lavage (BAL)) eller oppvekst i lungebiopsi (11). Ved lungemedisinsk og infeksjonsmedisinsk avdeling ved Oslo universitetssykehus ønsker vi alltid at

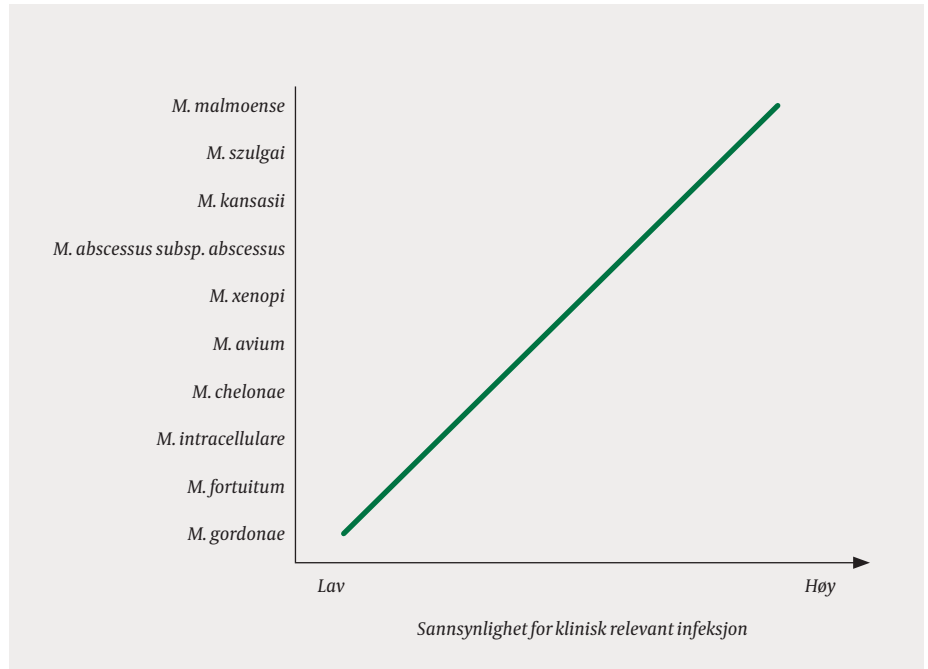
det tas ekspektoratprøver med noen ukers mellomrom for å bekrefte vedvarende infeksjon. Det har vært diskusjon om disse kriteriene, spesielt at kun én bronkoskopi-prøve er tilstrekkelig, da kontaminering også her er en risiko. Man må uansett bruke kriteriene med skjønn og vektlegge hvilke mikrober som er funnet, samt om øvrige funn og klinisk presentasjon er overbevisende.

For å kunne velge riktig behandlingsregime er det i tillegg til å identifisere bakterien viktig å utføre relevant resistenstesting. For de hurtigvoksende mykobakteriene er det anbefalt å utføre resistenstesting for en rekke antibiotika, mens det for de langsomtvoksende er anbefalt å teste for færre medikamenter. Dessverre er det usikker sammenheng mellom in vitro-resistensbestemmelse og in vivo-effekt for flere av de aktuelle medikamentene. Eksempelvis er det ved infeksjon med *Mycobacterium avium*-komplekset kun makrolider og amikacin som har samsvarende in vitro- og in vivo-effekt (26–28).

Makrolidfølsomhet har vist seg å være en viktig prognostisk indikator ved behandling av infeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier (5, 29). I tillegg til ervervet resistens som skyldes mutasjoner i 23S rRNA-genet (*rrl*-genet), har man de siste årene blitt oppmerksom på induserbar makrolidresistens hos enkelte hurtigvoksende ikke-tuberkuløse mykobakterier. Disse kan initialt være følsomme for makrolider, men ved eksponering for makrolider i 14 dager in vitro påvises det resistens. Dette er knyttet til et funksjonelt *erm*-gen hos enkelte arter og underarter (30). Det er derfor viktig at man tar hensyn til dette ved resistensbestemmelse i laboratoriene og ved valg av antibiotikaregime. Den viktigste risikofaktoren for å utvikle makrolidresistens er behandling med makrolider i monoterapi (31). I lys av dette, og fordi makrolider er så sentrale i behandlingen av disse infeksjonene, har det vært reist spørsmål ved langtidsbehandling med makrolider hos lungepasienter, som for eksempel pasienter med cystisk fibrose (32, 33).

Behandling

Det finnes enkelte randomiserte, kontrollerte studier der man har forsøkt å evaluere behandlingseffekt av ulike regimer (34–38). Disse studiene har imidlertid flere svakheter og gir ikke entydige svar. Anbefalte behandlingsregimer bygger derfor i stor grad på empiri



Figur 2 Funn av ikke-tuberkuløse mykobakterier i luftveisprøver og sannsynligheten for at disse representerer klinisk relevant infeksjon (9, 25).

og ekspertuttalelser. I det følgende redegjør vi kort for dette, men for en mer fullstendig omtale vises det til amerikanske og britiske retningslinjer (11, 13). Dersom ikke annet er angitt, er behandlingene som anbefales i artikkelen hentet fra disse retningslinjene.

Behandling av lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier er langvarig, krever samtidig bruk av flere antimikrobielle medikamenter og har varierende effekt. Behandlingssuksess defineres som negative ekspektoratprøver i 12 måneder under pågående behandling. Generelt anbefales behandling i minst 18 måneder. Unntaket er behandling av hypersensitivitetspneumonitt, der det ikke er sett sikker effekt av behandling med antimikrobielle midler. Anbefalt terapi for dette er systemiske glukokortikoider og å unngå ytterligere eksponering.

Behandlingsregimene er ressurskrevende og medfører ofte bivirkninger og interaksjoner. Samtidig er det stor variasjon i det naturlige forløpet av disse infeksjonene – fra subklinisk til raskt progredierende sykdom. Det er derfor svært viktig at det gjøres en grundig vurdering av pasienten med tanke på om det er formålstjenlig å starte behandling. Samtidig er det viktig å optimalisere annen behandling, som f.eks. slimmobilisering og lunge-

fysioterapi, og å utelukke annen årsak til sykdom. Det anbefales å monitorere behandlingseffekten med ekspektoratprøver tatt med 1–2 måneders intervall. Dersom man fortsatt finner oppvekst i ekspektorat etter seks måneders behandling, er behandlingssvikt sannsynlig. Da bør det tas nye prøver for resistensbestemmelse før antibiotikaregimet revurderes. Selv om målet med behandlingen oftest er kurasjon, vil dette for enkelte være urealistisk. Suppresjon av infeksjonen kan da være behandlingsmålet.

Generelt om aktuelle antibiotika

I behandlingen av ikke-tuberkuløse mykobakterier har makrolider en viktig plass. Blant disse er det ikke vist sikker forskjell i effekt mellom klaritromycin eller azitromycin, og fordelene med sistnevnte er først og fremst færre interaksjoner. Også ved bruk av rifampicin må man være oppmerksom på interaksjoner. Vanlig dosering av rifampicin er 600 mg ved vekt over 50 kg, 450 mg ved lavere vekt. I internasjonale retningslinjer anbefales streptomycin eller amikacin som aminoglykosid, med unntak av ved behandling av *M. chelonae*, der tobramycin har vist best effekt. Serumkonsentrasjonsbestemmelse av streptomycin er lite tilgjengelig, noe som gjør

Tabell 1 Forfatterens anbefalte behandling av lungesykdom med de vanligste ikke-tuberkuløse mykobakteriene i henhold til amerikanske og britiske retningslinjer (11, 13).

	Medikamentregime	Varighet
<i>Mycobacterium avium</i>-komplekset		
Nodulær/bronkiektatisk sykdom	Tre ganger i uken Klaritromycin 1 000 mg peroralt (alternativt azitromycin 500 mg peroralt) + etambutol 25 mg/kg peroralt + rifampicin 450–600 mg peroralt eller Daglig Klaritromycin 500 mg x 2 peroralt (alternativt azitromycin 250–500 mg x 1 peroralt) + etambutol 15 mg/kg peroralt + rifampicin 450–600 mg peroralt	12 måneder etter negative ekspektorat-prøver
Kavitær sykdom	Daglig Klaritromycin 500 mg x 2 peroralt (alternativt azitromycin 250–500 mg x 1 peroralt) + etambutol 15 mg/kg x 1 peroralt + rifampicin 450–600 mg x 1 peroralt og ev. i tillegg tre ganger i uken amikacin 15 mg/kg intravenøst ≤ 3 måneder	12 måneder etter negative ekspektorat-prøver
<i>M. kansasii</i>	Daglig Rifampicin 450–600 mg x 1 peroralt + etambutol 15 mg/kg x 1 peroralt + isoniazid 300 mg x 1 peroralt (alternativt azitromycin 250–500 mg x 1 peroralt eller klaritromycin 500 mg x 2 peroralt eller moksifloksacin 400 mg x 1 peroralt)	12 måneder etter negative ekspektorat-prøver Ved rifampicinresistens anbefales regime med tre medikamenter basert på resistensmønster.
<i>M. malmoense</i>	Daglig Rifampicin 450–600 mg x 1 peroralt + etambutol 15 mg/kg x 1 peroralt + klaritromycin 500 mg x 2 peroralt (alternativt azitromycin 250–500 mg x 1 peroralt eller moksifloksacin 400 mg x 1 eller isoniazid 300 mg x 1 peroralt) Ved alvorlig sykdom kan amikacin 15 mg/kg intravenøst tre ganger i uken vurderes	12 måneder etter negative ekspektorat-prøver
<i>M. abscessus</i>-komplekset	Intensivfase: Makrolid peroralt + 1–6 måneder med minst 2 parenterale preparater (eks. amikacin, cefoksitin, imipenem og tigesyklin) Vedlikeholdsphase: Makrolid peroralt + 1–2 andre medikamenter peroralt (eks. fluorokinoloner, linezolid, klofazimin) og/eller amikacin til inhalasjon	12 måneder etter negative ekspektorat-prøver Resistensmønster må vurderes ved valg av medikament (13). Behandlingen må tilpasses individuelt. Kirurgi må vurderes.

at amikacin foretrekkes av disse to. Ved behandling med aminoglykosider må nyrefunksjonen vurderes, serumkonsentrasjon måles, og pasienten må følges med tanke på ototoksitet. Ved bruk av isoniazid anbefales tillegg av pyridoksin 40 mg x 1 daglig for å forebygge polyneuropati, og ved behandling med etambutol bør visus- og fargesyn testes før oppstart og ved symptomer. EKG er anbefalt før oppstart og etter to uker ved behandling med medikamenter som kan gi forlenget QT-tid, som f.eks. makrolider og fluorokinoloner (13).

I tabell 1 gjengis våre anbefalinger for be-

handling av de vanligste lungesykdommene forårsaket av ikke-tuberkuløse mykobakterier i henhold til de amerikanske og britiske retningslinjene (11, 13).

Langsomtvoksende ikke-tuberkuløse mykobakterier

Makrolider er hjørnesteinen i behandling av de fleste infeksjoner med langsomtvoksende ikke-tuberkuløse mykobakterier (tabell 1). Det finnes kun retningslinjer for resistenstesting for enkelte av disse artene. Det anbefales primært å teste *Mycobacterium avium*-komplek-

set kun for resistens mot makrolider og amikacin. Hvis makrolid ikke kan benyttes, er det i tillegg aktuelt å teste for moksifloksacin- og linezolidresistens. For *M. kansasii*, *M. malmoense* og *M. xenopi* anbefales resistenstesting for rifampicin og utvidet testing ved påvist rifampicin-resistens.

Mycobacterium avium-komplekset (MAC)
M. avium-komplekset inkluderer artene *M. avium*, *M. intracellulare* og *M. chimaera*. Anbefalt behandlingsregime er makrolid, rifampicin og etambutol i 12 måneder etter siste ne-

gative dyrkningsprøve, typisk 18–24 måneder. For pasienter uten kavitære lesjoner har intermitterende regime med dosering tre ganger i uken vist like gode resultater som daglig behandling (39, 40). Nyere studier har også vist mindre bivirkninger ved intermitterende behandling (41, 42). Ved kavitær sykdom gir intermitterende behandling dårligere resultater, og anbefales derfor ikke. Ved uttalt sykdom er det anbefalt å legge til et aminoglykosid de første to til tre månedene av behandlingen. Dersom det er behov for langvarig behandling med aminoglykosider, kan inhalasjon av amikacin være et alternativ (43). Ved behandlingssvikt kan tillegg av moksifloksacin muligens øke suksessraten (44, 45). Klofazimin kan brukes som et effektivt alternativ til rifampicin eller ved refraktær MAC-sykdom (46, 47).

Behandlingsresultatene for lungesykdom med *M. avium*-komplekset er fortsatt relativt dårlige. Opphør av behandling pga. bivirkninger er vanlig (10–30 %), og total behandlingssuksess er kun 40–60 % (29, 48). Resultatene er en del bedre hos pasienter uten kavitær sykdom, ca. 70–85 %, men etter vellykket behandling er tilbakefall av sykdommen vanlig (30–50 %). Dette skyldes oftest reinfeksjon med ny stamme i komplekset (42, 49). Makrolidresistens gir betydelig redusert behandlingssuksess og kompliserer behandlingen (31).

Mycobacterium kansasii

Generelt er dette den enkleste arten å behandle av alle ikke-tuberkuløse mykobakterier. Studier har vist opptil 95 % behandlingssuksess (50). I motsetning til andre ikke-tuberkuløse mykobakterier er det relativt god korrelasjon mellom in vitro-resistensbestemmelse og klinisk effekt, både for rifampicin, makrolider og fluorokinoloner (51). Standard regime har vært daglig behandling med rifampicin, etambutol og isoniazid (11). Imidlertid er det usikkerhet angående effekten av isoniazid i behandlingen, og det er rapportert god effekt av makrolider og fluorokinoloner. Mange anbefaler derfor å bytte ut isoniazid med et makrolid eller et fluorokinolon (52) (tabell 1).

Mycobacterium mageritense

Det er ikke konsensus om hva som er det optimale behandlingsregimet for denne mykobakterien, og studier med forskjellige regimer har vist varierende resultater (34, 53). I en retrospektiv undersøkelse fra Nederland så man relativt høy behandlingssuksess (70 %) (54). Tidligere ble regime med isoniazid, rifampi-

cin og etambutol anbefalt. Imidlertid er dette endret i nyere veiledere, der isoniazid er byttet ut med makrolid (13). Ved alvorlig sykdom kan tilleggsbehandling med aminoglykosid vurderes (13). Et fluorokinolon kan eventuelt også legges til.

Hurtigvoksende ikke-tuberkuløse mykobakterier

Til tross for usikkert samsvar mellom klinisk effekt og resistensbestemmelse anbefales det at valg av antibiotika styres av denne. I gjeldende retningslinjer for hurtigvoksende mykobakterier anbefales resistensbestemmelse for amikacin, cefoksitin, ciprofloksacin, moksifloksacin, klaritromycin, doksykyklin, imipenem, linezolid, trimetoprim-sulfa og tobramycin (11), selv om ikke alle medikamentene er relevante for alle artene. *M. chelonae* er den eneste arten hvor tobramycin foretrekkes fremfor amikacin som aminoglykosid. *M. fortuitum* anses generelt å være den enkleste å behandle og er som oftest følsom for en rekke medikamenter (55), mens infeksjon med *M. abscessus*-komplekset, som er den klart hyppigste årsaken til lungeinfeksjoner, er spesielt vanskelig å behandle.

Kun i to større studier har man forsøkt å evaluere effekten av ulike behandlingsregimer for *M. abscessus*. I 2009 ble det publisert en retrospektiv studie fra Korea der man evaluerte 65 pasienter som fikk standardisert behandling mot *M. abscessus* (56). Alle fikk klaritromycin, ciprofloksacin og doksykyklin peroralt. Initialt fikk de også fire uker med amikacin intravenøst, i tillegg til enten cefoksitin eller imipenem intravenøst. Negative dyrkningsprøver fra sputum i mer enn ett år ble oppnådd hos 58 % av pasientene. 83 % hadde symptombedring og 74 % radiologisk bedring. 22 % av pasientene gjennomgikk kirurgisk behandling. Kun 63 % fullførte behandlingen som planlagt. Det bemerkes spesielt at makrolidresistens var sterkt assosiert med dårlig behandlingresultat. Kun 17 % oppnådde kurasjon i denne gruppen.

I 2011 ble det publisert en retrospektiv studie fra National Jewish Health i Colorado (57). 69 pasienter ble fulgt i gjennomsnitt 34 måneder. Antibiotikaregimet ble i denne studien individualisert ut fra in vitro-resistensbestemmelse og toleranse hos pasientene. Gjennomsnittlig behandlingstid var 52 måneder, hvorav seks måneder med intravenøs behandling. Sputumprøver hos 48 % av pasientene forble dyrkningsnegative. Det bemerkes her at det

var betydelig bedre resultater med henblikk på dyrkningsnegativitet i 12 måneder hos dem som gjennomgikk kirurgisk behandling, som i denne studien utgjorde 33 %.

Ut fra litteraturen er det ikke mulig å gi en eksakt anbefaling om hvilke medikamenter som skal velges ved behandling av *M. abscessus*-komplekset. I tillegg til resistensmønster må bivirkningsprofil tas i betraktning. Det anbefales en intensivfase på 1–6 måneder med minst to parenterale medikamenter og et makrolid, deretter en vedlikeholdsfasen med perorale medikamenter i 12 måneder etter negative sputumprøver (tabell 1). De mest effektive parenterale medikamentene inkluderer amikacin, cefoksitin, imipenem og tigesyklin. Etter at intensivfasen av behandlingen er gjennomført, anbefales behandling med makrolid og i tillegg ett eller to andre perorale antibiotika, som fluorokinoloner, linezolid eller klofazimin. Amikacin til inhalasjon er også et alternativ. Alle pasienter som har infeksjon med *M. abscessus*-komplekset, bør vurderes for kirurgi hvis det foreligger fokal sykdom, da suksessraten er høyere med kombinert medikamentell og kirurgisk behandling hos disse pasientene (57–61).

Oppsummering

Diagnostikk og behandling av lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier bygger på kliniske og radiologiske funn samt mikrobiologiske prøvesvar. Identifikasjon av art og eventuell underart er av stor betydning, og resistensbestemmelse er ofte også viktig for valg av medikamentregime. Behandlingen består av en kombinasjon av flere medikamenter over lang tid, har til dels begrenset effekt og kan medføre betydelige bivirkninger og interaksjoner. Det er derfor viktig å ta stilling til om nytten av behandling forventes å oppveie ulempene denne kan medføre. Dersom man beslutter å behandle, bør pasientene følges opp regelmessig med ekspektoratprøver og monitorering av bivirkninger. Vi anbefaler at slike pasienter håndteres på sykehus med spesialist i infeksjonsmedisin eller lungemedisin (gjerne i samarbeid mellom disse), mikrobiolog, radiolog og thoraxkirurg. Ved Oslo universitetssykehus, Ullevål har vi opprettet en slik tverrfaglig gruppe der vi diskuterer alle pasienter som er aktuelle for behandling.

Mottatt 18.1.2018, første revisjon innsendt 28.5.2018, godkjent 27.8.2018.

HALLGEIR TVEITEN

er spesialist i indremedisin og i lungemedisin og er overlege. Han er seksjonsleder for Diagnosestasjonen.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ARNE BROCH BRANTSÆTER

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

ANNE TORUNN MENGSHOEL

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

LITTERATUR

- 1 Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med* 2015; 36: 13–34.
- 2 Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 87–94.
- 3 Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 727–52.
- 4 List of prakaryotic names with standing in nomenclature. Genus *Mycobacterium*. www.bacterio.net/mycobacterium.html (27.8.2018).
- 5 Koh WJ, Jeon K, Lee NY et al. Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 405–10.
- 6 Bryant JM, Grogono DM, Greaves D et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2013; 381: 1551–60.
- 7 Aitken ML, Limaye A, Pottinger P et al. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 231–2.
- 8 Khan K, Wang J, Marras TK. Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States: national trends over three decades. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 306–13.
- 9 Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis* 2016; 45: 123–34.
- 10 Winthrop KL. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria: an epidemiologist's view. *Future Microbiol* 2010; 5: 343–5.
- 11 Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416.
- 12 Floto RA, Olivier KN, Saiman L et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis: executive summary. *Thorax* 2016; 71: 88–90.
- 13 Haworth CS, Banks J, Capstick T et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72 (suppl 2): i11–64.
- 14 Koh WJ, Yu CM, Suh GY et al. Pulmonary TB and NTM lung disease: comparison of characteristics in patients with AFB smear-positive sputum. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1001–7.
- 15 Kim YK, Hahn S, Uh Y et al. Comparable characteristics of tuberculous and non-tuberculous mycobacterial cavitary lung diseases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 725–9.
- 16 Chu H, Zhao L, Xiao H et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 2014; 10: 661–8.
- 17 Lee AR, Lee J, Choi SM et al. Phenotypic, immunologic, and clinical characteristics of patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in Korea. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 558.
- 18 Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL et al. Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 197–205.
- 19 Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1066–74.
- 20 Ziedalski TM, Kao PN, Henig NR et al. Prospective analysis of cystic fibrosis transmembrane regulator mutations in adults with bronchiectasis or pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Chest* 2006; 130: 995–1002.
- 21 Hanak V, Kalra S, Aksamit TR et al. Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Respir Med* 2006; 100: 610–5.
- 22 Marras TK, Wallace RJ Jr, Koth LL et al. Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest* 2005; 127: 664–71.
- 23 Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology* 2004; 231: 880–6.
- 24 Chung MJ, Lee KS, Koh WJ et al. Thin-section CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: comparison between *Mycobacterium avium*-intracellulare complex and *Mycobacterium abscessus* infection. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 777–83.
- 25 van Ingen J. Microbiological diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2015; 36: 43–54.
- 26 Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 545–82.
- 27 van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D et al. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat* 2012; 15: 149–61.
- 28 Brown-Elliott BA, Iakhsiaeva E, Griffith DE et al. In vitro activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3389–94.
- 29 Xu HB, Jiang RH, Li L. Treatment outcomes for *Mycobacterium avium* complex: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 347–58.
- 30 Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. A novel gene, *erm(41)*, confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1367–76.
- 31 Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 928–34.
- 32 Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1260–7.
- 33 Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1251–9.
- 34 Jenkins PA, Campbell IA, Banks J et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunistic mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax* 2008; 63: 627–34.
- 35 Research Committee of the British Thoracic Society. First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M avium* intracellulare, *M malmloense*, and *M xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. *Thorax* 2001; 56: 167–72.
- 36 Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med* 2007; 101: 130–8.
- 37 Fujita M, Kajiki A, Tao Y et al. The clinical efficacy and safety of a fluoroquinolone-containing regimen for pulmonary MAC disease. *J Infect Chemother* 2012; 18: 146–51.
- 38 Miwa S, Shirai M, Toyoshima M et al. Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 23–9.
- 39 Griffith DE, Brown BA, Murphy DT et al. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithro-

- mycin in treatment regimens for Mycobacterium avium complex lung disease in human immunodeficiency virus-negative patients. *J Infect Dis* 1998; 178: 121–6.
- 40 Griffith DE, Brown BA, Cegielski P et al. Early results (at 6 months) with intermittent clarithromycin-including regimens for lung disease due to Mycobacterium avium complex. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 288–92.
- 41 Jeong BH, Jeon K, Park HY et al. Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 96–103.
- 42 Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, McNulty S et al. Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease. *Chest* 2014; 146: 276–82.
- 43 Olivier KN, Shaw PA, Glaser TS et al. Inhaled amikacin for treatment of refractory pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 30–5.
- 44 Jo KW, Kim S, Lee JY et al. Treatment outcomes of refractory MAC pulmonary disease treated with drugs with unclear efficacy. *J Infect Chemother* 2014; 20: 602–6.
- 45 Koh WJ, Hong G, Kim SY et al. Treatment of refractory Mycobacterium avium complex lung disease with a moxifloxacin-containing regimen. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2281–5.
- 46 Jarand J, Davis JP, Cowie RL et al. Long-term follow-up of Mycobacterium avium complex lung disease in patients treated with regimens including clofazimine and/or rifampin. *Chest* 2016; 149: 1285–93.
- 47 Ferro BE, Meletiadis J, Wattenberg M et al. Clofazimine prevents the regrowth of Mycobacterium abscessus and Mycobacterium avium type strains exposed to amikacin and clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 1097–105.
- 48 Field SK, Fisher D, Cowie RL. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest* 2004; 126: 566–81.
- 49 Lee BY, Kim S, Hong Y et al. Risk factors for recurrence after successful treatment of Mycobacterium avium complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 2972–7.
- 50 Park HK, Koh WJ, Shim TS et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of Mycobacterium kansasii lung disease in Korea. *Yonsei Med J* 2010; 51: 552–6.
- 51 Griffith DE. Management of disease due to Mycobacterium kansasii. *Clin Chest Med* 2002; 23: 613–21, vi.
- 52 Philley JV, Griffith DE. Treatment of slowly growing mycobacteria. *Clin Chest Med* 2015; 36: 79–90.
- 53 Pulmonary disease caused by M. malmoeense in HIV negative patients: 5-yr follow-up of patients receiving standardised treatment. *Eur Respir J* 2003; 21: 478–82.
- 54 Hoefsloot W, van Ingen J, de Lange WC et al. Clinical relevance of Mycobacterium malmoeense isolation in The Netherlands. *Eur Respir J* 2009; 34: 926–31.
- 55 Brown-Elliott BA, Philley JV. Rapidly growing Mycobacteria. *Microbiol Spectr* 2017; 5. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0027-2016.
- 56 Jeon K, Kwon OJ, Lee NY et al. Antibiotic treatment of Mycobacterium abscessus lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 896–902.
- 57 Jarand J, Levin A, Zhang L et al. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for Mycobacterium abscessus pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 565–71.
- 58 Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1271–8.
- 59 Sugino K, Kobayashi M, Iwata M et al. Successful treatment with pneumonectomy for pulmonary Mycobacterium abscessus infection. *Intern Med* 2009; 48: 459–63.
- 60 Koh WJ, Kim YH, Kwon OJ et al. Surgical treatment of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 397–401.
- 61 Mitchell JD. Surgical approach to pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Clin Chest Med* 2015; 36: 117–22.



SPIRARE

**Effektiv PC-basert
diagnostikk
for allmennlegen**

SPIROMETRI

Vedlikeholdsfritt
ultralydspirometer.

EKG

Kan nå leveres med
Glasgow Universitets
anerkjente tolkingsmodul.

24-TIMERS BLODTRYKK

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

spirare@spirare.com
Tlf. 2292 4000



www.spirare.com

TRAJENTA® FK.

Trajenta «Boehringer Ingelheim» DPP-4-hemmer. ATC-nr.: A10B H05 CT

TABLETTER, filmdrasjerte 5 mg:

Hver tablett inneholder: Linagliptin 5 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner:

Til behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne som tillegg til diett og mosjon, for å bedre glykemisk kontroll: Som monoterapi når metformin er uhenksmessig pga. intoleranse eller kontraindisert pga. nedsatt nyrefunksjon. I kombinasjon med andre legemidler til diabetesbehandling, inkl. insulin, når disse ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Dosering: Voksne: 5 mg 1 gang daglig. Som tilleggsbehandling med metformin, bør metformindosen fastholdes. I kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, kan en lavere dose sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig, men klinisk erfaring mangler. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig. Barn og ungdom: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. Eldre: Dosejustering er ikke nødvendig. Begrenset erfaring hos pasienter >80 år, forsiktighet bør utvises.

Administrering: Ved uteglemt dose, skal dosen tas så snart pasienten husker det. Det skal ikke tas dobbel dose i løpet av én dag. Tas med eller uten mat, når som helst på dagen. Skal ikke knuses.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler:

Skal ikke brukes ved diabetes type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Det er vist økt forekomst av hypoglykemi når linagliptin legges til et sulfonylureapreparat, med metformin som basisbehandling. Sulfonylureapreparater og insulin er kjent for å forårsake hypoglykemi, se Dosering. Ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid bør pasienten gjøres oppmerksom på risikoen for hypoglykemi, særlig ved kombinasjon med sulfonylurea og/eller insulin. Pasienten må informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Ved mistanke om pankreatitt skal linagliptin seponeres. Ved bekreftet akutt pankreatitt skal behandlingen ikke gjenopptas. Forsiktighet må utvises hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt. Trajenta skal seponeres ved mistanke om bulløs pemfigoid.

Interaksjoner:

For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A10B H05. Linagliptin er en svakt konkurrerende og svak til moderat hemmer av CYP3A4. Kliniske data tyder på at risikoen for relevante interaksjoner ved samtidig bruk av andre legemidler er lav. Relevante interaksjoner med andre P-gp-/CYP3A4-hemmere forventes ikke. I kombinasjon med sterke P-gp-induktører som rifampicin, vil muligens full effekt av linagliptin ikke oppnås, særlig ikke ved langtidsbehandling. Farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, warfarin, digoksin og orale prevensjonsmidler påvirkes ikke av linagliptin, noe som viser lav tendens til interaksjoner med substrater for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp og OCT. Det forventes ikke interaksjon av klinisk betydning med sulfonylureapreparater.

Graviditet, amming og fertilitet:

Graviditet: Overgang i placenta er ukjent. Bør ikke brukes under graviditet. **Amming:** Utskilles i morsmelk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering.

Bivirkninger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$): Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved kombinasjon med metformin og sulfonylurea. Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Undersøkelser: Lipaseøkning. **Mindre vanlige** ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Gastrointestinale: Obstipasjon og pankreatitt ved kombinasjon med insulin. Hud: Utslett. Immunsystemet: Hypersensitivitet (f.eks. bronkial hyperreaktivitet) ved monoterapi, ved kombinasjon med metformin, kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med insulin. Infeksiøse: Nasofaryngitt ved monoterapi, ved kombinasjon med metformin og i kombinasjon med insulin. Luftveier: Hoste

ved monoterapi, kombinasjon med metformin og kombinasjon med insulin. Undersøkelser: Økning av amylase ved kombinasjon med metformin, kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med metformin og empagliflozin. **Sjeldne** ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$): Hud: Angioødem, urticaria. Undersøkelser: Økning av amylase ved monoterapi. Ukjent frekvens: Gastrointestinale: Pankreatitt ved monoterapi, ved kombinasjon med metformin, kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med metformin og empagliflozin. Hud: Bulløs pemfigoid. Immunsystemet: Hypersensitivitet (f.eks. bronkial hyperreaktivitet) ved kombinasjon med metformin og empagliflozin. Infeksiøse: Nasofaryngitt ved kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med metformin og empagliflozin. Luftveier: Hoste ved kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med metformin og empagliflozin. Undersøkelser: Økning av amylase ved kombinasjon med insulin.

Overdosering/Forgiftning:

Symptomer: Enkelt doser opptil 600 mg (120 ganger anbefalt dose) er generelt godt tolerert. **Behandling:** Vanlig støttebehandling som fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanaalen, klinisk overvåking og ev. innledning av kliniske forholdsregler. Se *Giftinformasjonens anbefalinger*: Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere A10B H.

Egenskaper:

Klassifisering: Selektiv, reversibel DPP-4-hemmer. **Virkningsmekanisme:** DPP-4 er et enzym som er involvert i inaktivering av inkretinhormonene GLP-1 og GIP. GLP-1 og GIP øker biosyntesen av insulin og sekresjon fra betaceller i pankreas ved normale og forhøyede nivåer av blodglukose. Videre reduserer GLP-1 glukagonsekresjon fra alfaceller i pankreas, noe som resulterer i redusert hepatisk glukosefrisetting. Avhengig av glukosenivået økes insulinsekresjonen og glukagonsekresjonen senkes, noe som resulterer i en samlet forbedring av glukosehomeostasen. **Absorpsjon:** Hurtig absorpsjon, C_{max} nås 1,5 time etter 5 mg dose. Absolutt biotilgjengelighet ca. 30%. Samtidig administrering av linagliptin og et fettrikt måltid forlenger tiden til C_{max} med 2 timer og senker C_{max} med 15%, men det er ikke observert påvirkning av AUC_{0-72t}. Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av endringer i C_{max} og T_{max} . **Proteinbinding:** Plasmaproteinbinding er konsentrasjonsavhengig og avtar fra ca. 99% ved 1 nmol/liter til 75-89% ved ≥ 30 nmol/liter, noe som reflekterer metting av bindingen til DPP-4 ved økende linagliptinkonsentrasjon. **Fordeling:** Vd ca. 1110 liter. **Halveringstid:** 12 timer effektiv $t_{1/2}$ etter gjentatt dosering. Terminal $t_{1/2}$ <100 timer. Nyreclearance ca. 70 ml/minutt. **Metabolisme:** Spiller en underordnet rolle i eliminasjonen av linagliptin. **Utskillelse:** Elimineres via feces (80%) og urin (5%) innen 4 dager etter dosering.

Pakninger og priser:

Styrke	Pakning	Varenr	Pris
5 mg	30 stk. (blister)	091493	kr 450,70
	90 stk. (blister)	518897	kr 1263,70

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

Refusjonskode: ICPC: T90, Diabetes type 2, vilkår 232. ICD: E11, Diabetes mellitus type 2, vilkår 232.

Vilkår:

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

Sist endret: 06.04.2017

Basert på SPC godkjent av SLV: 26.06.2018

Referanser:

- Trajenta (linagliptin) SPC avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2 26.06.2018
- McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE et al. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation*. 2018;139:00-00. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352

For voksne med diabetes type 2

Når du legger til en DPP-4-hemmer

TRAJENTA®:

Samme dose uansett¹.

5 mg
en gang
daglig



Alder



Sykdommens
varighet



BMI



Lever-
funksjon



Nyre-
funksjon

Uavhengig av:

 **Trajenta**[®]
(linagliptin)

SAMME DOSE UANSETT

Trajenta
- nå med bekreftet
**kardiorenal
sikkerhetsprofil**
i dedikert
endepunktsstudie²

 **CARMELINA**

Indikasjoner:

Til behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne som tillegg til diett og mosjon, for å bedre glykemisk kontroll: Som monoterapi når metformin er u hensiktsmessig pga. intoleranse eller kontraindisert pga. nedsatt nyrefunksjon. I kombinasjon med andre legemidler til diabetesbehandling, inkl. insulin, når disse ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon

Skal ikke brukes ved diabetes type I eller til behandling av ketoacidose. Gir økt risiko for hypoglykemi i kombinasjon med sulfonyleurea eller insulin. Pasienten må informeres om symptomer på akutt pankreatitt, hvor behandlingen må seponeres og lege må kontaktes.

Refusjonsberettiget bruk:

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

Refusjonskode:

ICPC: T90 Diabetes type 2, vilkår 232.
ICD: E11 Diabetes mellitus type 2, vilkår 232.

Vilkår:

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

HANS RANDBY

Barne- og ungdomssenteret
Sykehuset i Vestfold

CATHRIN LYTOMT SALVADOR

Seksjon for medfødte metabolske sykdommer
Avdeling for medisinsk biokjemi
Oslo universitetssykehus

INGER MARIE SKOGSEID

Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus

MARI OPPEBØEN

Barne- og ungdomsklinikken
Oslo universitetssykehus

JEANETTE KOHT

jeanette.koht@medisin.uio.no
Nevrologisk avdeling
Drammen sykehus
Vestre Viken
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Doparesponsive dystonier

BAKGRUNN

Doparesponsiv dystoni er en gruppe sykdommer som gir endrede nivåer av nevrotransmittere. Dette kan behandles med god effekt. Økt innsikt i patofysiologiske årsaksforhold har bedret forståelsen av sykdommene.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Artikkelen bygger på 39 artikler fra et systematisk søk i databasen Medline, to nettsteder og en lærebok.

RESULTATER

Doparesponsiv dystoni debuterer som oftest i barne- eller ungdomsårene og gir motoriske, kognitive, psykiatriske og/eller autonome symptomer og funn. Disse kan være uspesifikke og lett mistolkes som annen nevrologisk sykdom. Sykdommen skyldes feilkoding i ett enkelt gen og arves autosomalt recessivt eller dominant.

Sykdomsgivende varianter er beskrevet fra tre ulike gener: *guanosintrifosfat (GTP)-syklohydrolase-1-genet*, *sepiapterinreduktase-genet* og *tyrosinhydroksylase-genet*. De sykdomsgivende variantene fører til enzymdefekt og gir tidlig debuterende dystoni, som responderer godt på levodopa. Nivåbestemmelse av pteriner, biogene monoaminer og deres metabolitter i spinalvæsken samt genetiske undersøkelser gir den eksakte diagnosen.

FORTOLKNING

Dagens kunnskap baserer seg på kasuistikker og mindre pasientmaterialer. Her fremgår det at pasientgruppen har stor nytte av levodopa. Diagnostikken har blitt enklere de siste årene med nyere biokjemiske og molekylærgenetiske analysemetoder. Basert på dagens litteratur er det grunn til å tro at vi har udiagnostiserte pasienter i Norge med doparesponsiv dystoni.

HOVEDBUDSKAP

Doparesponsiv dystoni starter ofte tidlig i barneårene med gangforstyrrelser

Sykdommen forverrer seg over tid uten behandling

Pasientene kan bli helt friske etter oppstart av levodopa

Dystoni er en bevegelsesforstyrrelse karakterisert av vedvarende og intermitterende muskelkontraksjoner som forårsaker ufrivillige, repeterte bevegelser, og kan føre til unormale stillinger i de affiserte kroppsdelene (1). Klassisk doparesponsiv dystoni debuter typisk i barne- eller ungdomsårene, oftest med gangvansker. Symptomene forverres mot kveld og bedres på morgenen etter søvn og har en dramatisk positiv og vedvarende respons på levodopabehandling (2–4).

Målet med denne artikkelen er å gi allmennpraktikere, nevrologer, barneleger og andre interesserte en grunnleggende kjennskap til diagnosegruppen, med vekt på de kliniske aspektene.

Kunnskapsgrunnlag

Vi søkte i databasen i Ovid (Medline) i perioden 1.1.1946–2.12.2016 med følgende søkestreng: ((dopa* or levodopa* or hereditary) adj3 (respon* or progressive*) adj (parkinson* or dystoni* or extrapyramid*)).tw or (segawa* adj5 (disease or dystoni* or syndrome)).tw or (dystoni* and ((infantile or juvenile or young)) adj2 parkinson*).mp or (GTP adj (Cyclohydro-lase or CH) adj3 deficien*).tw or (sepiapterin reductase adj3 deficien*).mp or sr deficien*.mp or (tyrosine hydroxylase adj3 deficien*).mp.

Vi inkluderte kun artikler som var skrevet på engelsk eller skandinavisk og som omhandlet mennesker.

Vi fikk 812 treff i databasesøket. I tillegg hadde vi fire referanser fra eget arkiv. 747 artikler ble ekskludert på bakgrunn av tittel og sammendrag eller fordi de var duplikater. 65 publikasjoner ble vurdert i fulltekst. Kun originalartikler som beskrev to eller flere pasienter og som beskrev diagnostikk og behandling ble inkludert. I tillegg ble alle enkeltkasuistikker fra norske pasienter inkludert. Oversiktsartikler av eldre dato hvor nyere oversiktsartikler

ga svar på de samme problemstillingene ble ekskludert. Totalt 39 artikler ble inkludert i denne oversikten, hvorav en oversiktsartikkel var fra eget litteraturarkiv (5). I tillegg ble en lærebok (6) og nettstedene Gene Reviews (7) og OMIM (8) inkludert. Søket er gjengitt i figur 1.

Bakgrunn

Segawa og medarbeidere publiserte det første pasientmaterialet med ni pasienter i 1976 (9). Lidelsen har hatt flere betegnelser: Segawas sykdom, hereditær progressiv dystoni/diurnal dystoni og infantil parkinsonisme. Betegnelsen «doparesponsiv dystoni» ble introdusert av Nygaard i 1988 (10) og er nå den mest brukte.

Fra 1990-årene har bakenforliggende genetiske årsaker med tilhørende biokjemiske defekter og patofysiologi blitt kartlagt. Dette har endret benevnelsene på sykdommene og skapt grunnlag for en mer målrettet klinisk tilnærming. Frem til i dag er pasientene beskrevet å ha sykdomsgivende varianter i ett av følgende tre gener som årsak til disse sykdommene: *guanosintrifosfat (GTP)-syklohydro-lase-1*-genet, *sepiapterinreduktase*-genet og *tyrosinhydroksylase*-genet (3, 11, 12). Gode epidemiologiske data for tilstandene finnes ikke, og underdiagnostisering er sannsynlig (6, 12, 13). I litteraturen vises det ofte til en prevalens i den generelle befolkning på 0,5 per million (12, 13). Kun noen få artikler er publisert fra norske data (14–16).

Patofysiologi og arvegang

Dopamin, noradrenalin og serotonin er monoamine transmittersubstanser som spiller en avgjørende rolle for motorisk kontroll, søvn, emosjoner samt kognitive og autonome funksjoner (6). GTP-syklohydro-lase-1 og sepiapterinreduktase er sentrale enzymer i dannelsen av tetrahydrobiopterin, som er en essensiell kofaktor for tyrosin-, tryptofan- og fenylalaninhydroksylase. Tyrosin- og tryptofanhydroksylase er hastighetsbestemmende enzymer i danningen av henholdsvis dopamin og serotonin (6) (figur 2). Redusert funksjon i fenylalaninhydroksylase vil gi den mer kjente sykdommen Føllings sykdom/fenylalaninemi, som vil kunne oppdages på nyfødtscreeningen. Doparesponsiv dystoni med sykdomsgivende varianter i genene *GTP-syklohydro-lase-1*, *sepiapterinreduktase* og *tyrosinhydroksylase* vil som hovedregel ikke oppdages ved nyfødtscreeningen, ettersom pasien-

tene oftest har normale nivåer av fenylalanin i blodet (6). Fenylalaninhydroksylase, i likhet med tyrosinhydroksylase, er avhengig av kofaktoren tetrahydrobiopterin.

Doparesponsiv dystoni kan ha autosomalt recessiv eller dominant arvegang, men mange pasienter er de eneste affiserte i familien, da nymutasjoner, redusert penetrans og varierende ekspressivitet er vanlig (3, 6).

Klinisk presentasjon

Doparesponsiv dystoni er først og fremst beskrevet som en lidelse med motoriske symptomer (6, 11, 12). Det er likevel mange pasienter som har kognitive og psykiatriske symptomer (17–19). Det er beskrevet variasjon i sykdomsbildet (7, 12, 20–22).

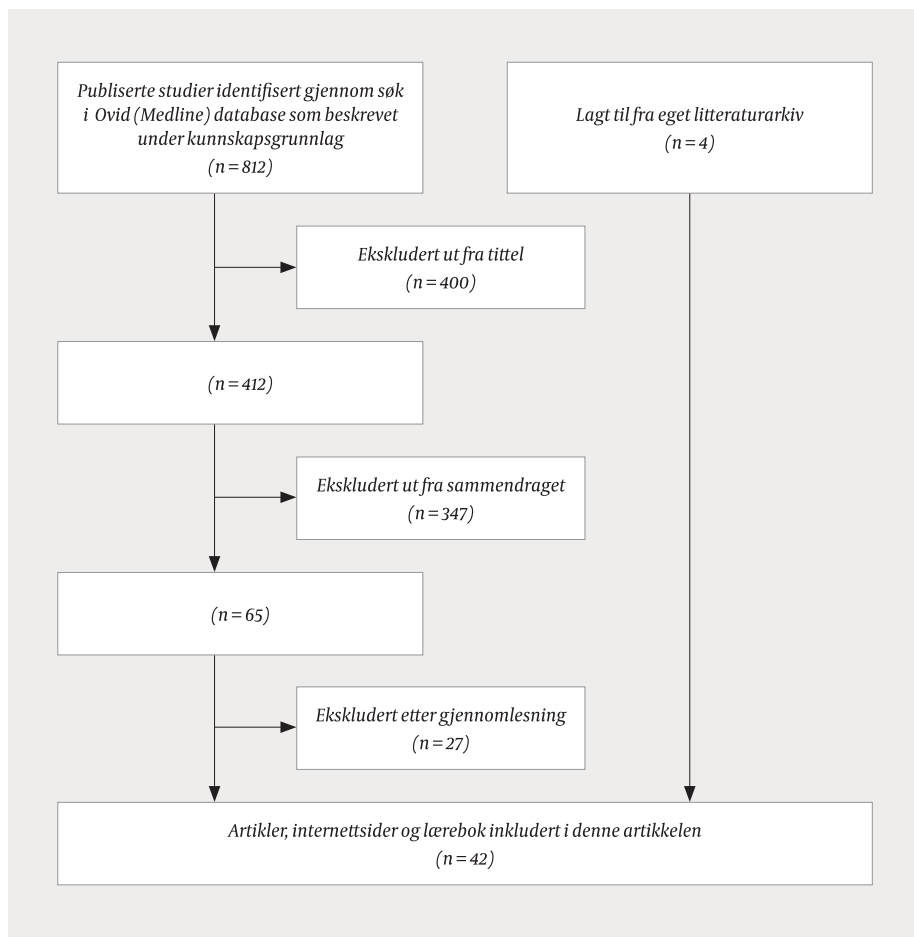
Barn i skolealder eller ungdom med dystoni eller økt tonus i bena med døgnvariasjon, må alltid vurderes for tilstanden (12). Sped- og småbarn med dystoni eller andre bevegelsesforstyrrelser, eventuelt ledsaget av andre nevrologiske symptomer som hypotoni, hypersomni og/eller autonom dysfunksjon, bør også utredes for doparesponsiv dystoni. Okulogyre kriser, som er anfall med dystone, konjugerte bevegelser av øynene, bør vekke mistanke om sykdommene (2, 3, 6, 12, 23, 24).

Betegnelsen «doparesponsiv dystoni pluss» er brukt om pasienter som har tidligere symptomdebut, mer alvorlige motoriske symptomer og mer fremtredende ikke-motoriske symptomer enn de med klassisk form (6, 11, 25).

Pasientene erfarer ofte forsinkelse fra symptomdebut til endelig korrekt diagnose, og i ramme 1 er det listet opp diagnoser som pasientene feilaktig ofte har fått (3, 6, 13, 19, 22, 26–28).

Ramme 1

Diagnoser som pasienter med doparesponsiv dystoni ofte feilaktig får (3, 6, 13, 19, 22, 26–28)
Cerebral parese
Hereditær spastisk paraparese
Idiopatisk dystoni/isolert dystoni
Juvenil Parkinsons sykdom
Muskeldystrofi
Psykosomatisk sykdom
Nevrodegenerativ sykdom
Medfødt metabolsk sykdom av ukjent årsak



Figur 1 Flytskjema for artikkelsøket.

De ulike undergruppene

Autosomalt dominant GTP-syklohydrolase-1-defekt

Dette er den hyppigst forekommende form for doparesponsiv dystoni (25). Den typiske pasienten er et tidligere friskt barn, som i 6–12 års alder debuterer med asymmetriske gangvansker (se video). Foreldrene forteller ofte om forverring av symptomer utover ettermiddagen og kvelden. Fysisk aktivitet gir typisk forverring av symptomene, mens plagene kan være borte i hvile. Dystonien forverres over tid uten behandling og brer seg etter hvert i et asymmetrisk mønster til andre ekstremiteter og kroppsstammen. Dystonien kan lett forveksles med økt tonus av annen årsak. En del pasienter utvikler parkinsonistiske symptomer med bradykinesi, rigiditet, postural tremor eller postural ustabilitet (9, 13, 18, 19, 26, 29). Ved klinisk undersøkelse finner man typisk livlige dype senereflekser. Mange pasienter har en såkalt «striatal tå», det vil si en

dyston ekstensjon av stortåen. Autosomalt dominant GTP-syklohydrolase-1-defekt kan også debutere i voksen alder med dystoni, tremor og/eller parkinsonisme (3, 29).

Autosomalt recessiv GTP-syklohydrolase-1-defekt

Denne sykdommen gir komplekse og alvorlige neurologiske symptomer, og noen ganger vil den oppdages ved en hyperfenylalaninemi på nyfødtscreeningen (23, 30). Symptomene på sykdommen debuterer som regel i løpet av de første levemånedene og kan være til stede allerede fra fødsel.

Fremtredende tegn er alvorlig motorisk retardasjon, bradykinesi, trunkal hypotoni, autonom dysfunksjon og ofte epilepsi (23, 28, 31).

Autosomalt recessiv tyrosinhydroksylasedefekt

Ved denne sykdommen kan det kliniske bildet være bredt og forenlig med manglende produksjon av katekolaminer (32). Enzymdefekten

kan gi klassisk doparesponsiv dystoni, hypokinesi, rigiditet og alvorlig progressiv encefalopati (33). Willemsen og medarbeidere beskrev 36 pasienter med lidelsen og delte dem inn i to kliniske hovedgrupper (32). Type A debuterer i første leveår med et progressivt, hypokinetisk-rigid syndrom (infantil parkinsonisme) og dystoni, med kognitiv funksjon som regel i normalområdet. Disse responderer godt på levodopa. Type B beskrives som en alvorlig encefalopati med debut i nyfødtperioden. Ved type B beskrives typisk trunkal hypotoni, eventuelt kombinert med hypertoni i ekstremiteter, vegetative symptomer med anfallsvis svetting og sikling samt anfallsvis irritabilitet.

Autosomalt recessiv sepiapterinreduktase-defekt

Dette beskrives som en «doparesponsiv dystoni pluss»-sykdom og pasientene presenterer symptomer på både dopamin- og serotoninmangel (14, 22, 34). De mest typiske symptomene er psykomotorisk forsinket utvikling, aksial hypotoni, dystoni, muskelsvakhet og okulygre kriser. I tillegg har mange pasienter atferdsforstyrrelser, autonome forstyrrelser og søvnforstyrrelser (22, 35).

Andre tilstander

Opp mot 20 % av pasientene som har en doparesponsiv dystoni tester negativt på sykdomsgivende varianter i de tre kjente genene (25). Sannsynligvis er det også andre gener som kan være involvert i sykdomsgruppens patogenese (5, 6, 25). Sykdomsgivende varianter i andre kjente gener kan gi et lignende klinisk bilde, med delvis respons på levodopa (5, 25). Det er rapportert flere pasienter med arvelige ataksier, spastiske parapareser og tidlig debuterende arvelig Parkinsons sykdom/infantil parkinsonisme med dystoni/økt tonus som responderer på levodopa (5, 25). Ut ifra klinisk presentasjon og behandlingsrespons har det ikke vært vanlig å betegne sistnevnte sykdommer for doparesponsiv dystoni (2, 3, 6, 11).

Utredning

På grunn av den gode behandlingsresponsen og det brede kliniske bildet ved doparesponsive dystonier bør pasientene utredes grundig (3, 6, 24). Mange pasienter gjennomgår først en negativ utredning med magnettomografi av hjernen, elektroencefalogram og rutinemessige spinalvæskeundersøkelser (celler, protein, glukose, aminosyrekvantitering, laktat) samt metabolsk screening i urin og blod.

Etter en slik grunnutredning anbefales det i flere publikasjoner å gjøre et behandlingsforsøk med levodopa for å komme frem til diagnosen (2, 3, 6, 12). Behandlingstid bør være minst en måned. Det er viktig å understreke at dystoni ikke alltid er hovedsymptom hos disse pasientene og at man ikke alltid oppnår umiddelbar behandlingsrespons. Navnet «doparesponsive dystonier» må med andre ord ikke bli et hinder for å undersøke for diagnosen (2).

Ved okulogyre kriser, fokal eller generalisert dystoni, parkinsonisme og encefalopati anbefales det å fortsette i minimum 2–3 måneder, da forventet tid før behandlingsrespons er lenger hos disse pasientene (3, 6, 24). Måling av konsentrasjonen av pteriner, biogene monoaminer og deres metabolitter (ofte for enkeltets skyld kalt nevrotransmittersubstanser) i spinalvæske har sammen med molekylær genetisk testing en sentral plass i utredningen (6). Biokjemiske endringer i spinalvæsken ved de forskjellige lidelsene er gjengitt i tabell 1 (36). Man må være oppmerksom på at pågående behandling med levodopa vil kunne forstyrre resultatene. Det anbefales å utføre spinalpunksjon før oppstart av behandling og fryse ned prøven for senere analyser (6, 12). Genetisk testing vil kunne bekrefte eksakt diagnose hos de fleste pasientene (12, 25).

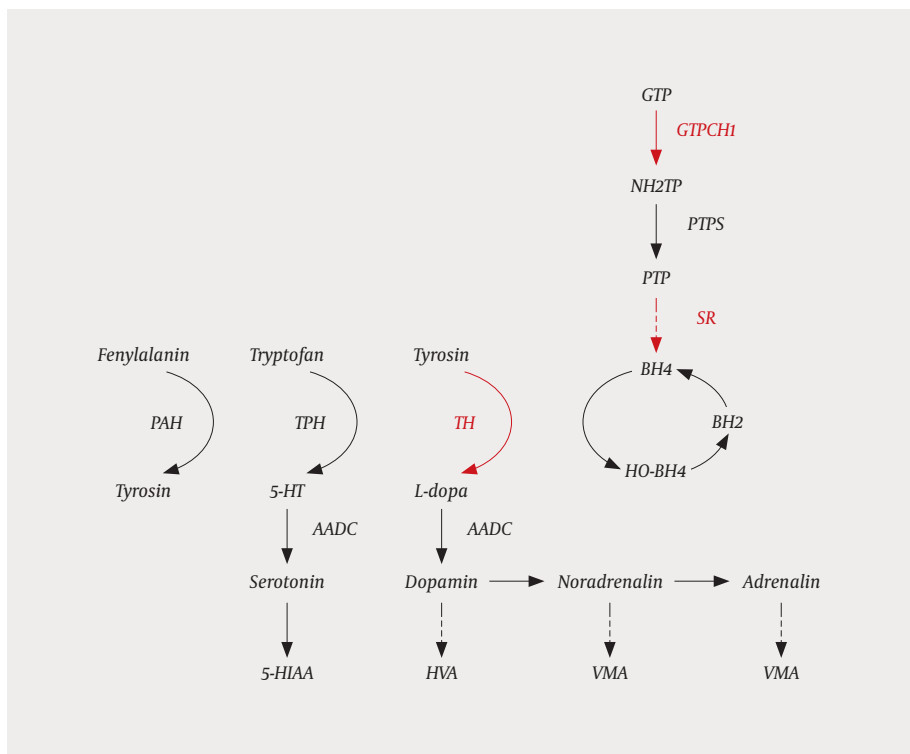
Ved tilstandene viser dopamintransporterscintigrafi (DaTSCAN) som regel normale funn, men kan vise patologi ved tidlig debuterende arvelig Parkinsons sykdom/juvenil parkinsonisme, som er en neurodegenerativ tilstand med andre genetiske årsaker (3).

Serumkonsentrasjon av prolaktin kan være forhøyet ved både sepiapterinreduktase- og tyrosinhydroksylasedefekt, grunnet manglende dopaminerg inhibisjon (6, 14, 37), mens den som regel er normal ved autosomt dominant GTP-syklohydrodase-1-defekt (38).

Selv om doparesponsiv dystoni vanligvis ikke gir hyperfenylalaninemi, vil en bolusdose med fenylalanin etterfulgt av serumkonsentrasjonsmålinger etter én og to timer ofte gi forhøyet fenylalanin/tyrosin-ratio hos pasienter med sykdomsgivende varianter i genene *GTP-syklohydrodase-1* og *sepiapterinreduktase* (6, 36, 39). Dette skyldes manglende tetrahydrobiopterin. Testen vil vise normale funn ved tyrosinhydroksylase-defekt.

Behandling

Levodopa er grunnsteinen i behandlingen av doparesponsiv dystoni. Dosering, regime, for-



Figur 2 Figuren viser hvordan dopamin og serotonin blir dannet og gir en oversikt over de ulike enzymene og metabolittene. De fleste mellomproduktene og endeproduktene kan måles i spinalvæsken og kan si noe om hvilket enzym som har redusert aktivitet. Fenylalanin, tryptofan og tyrosin er alle avhengig av BH4 som kofaktor. Røde piler og røde markerte enzymer er enzymer som er affisert ved doparesponsive dystonier. Stiplet linje betyr at det er flere trinn i reaksjonsveien. AADC = aromatisk aminosyredekarboksylase, BH2 = dihydropterin, BH4 = tetrahydrobiopterin, GTP = guanositrifosfat, GTPCH1 = GTP-syklohydrodase-1, HO-BH4 = hydrokso-BH4, 5-HIAA = 5-hydroksoindoleddisyre, 5-HT = 5-hydroksotryptofan, HVA = homovanillinsyre, NH2TP = dihydroneopterintrifosfat, PAH = fenylalaninhydroksylase, PTP = 6-pyruvoyltetrahydropterin, PTPS = PTP-syntase, SR = sepiapterinreduktase, TH = tyrosinhydroksylase, TPH = tryptofanhydroksylase, VMA = vanillinmandelsyre.

ventet respons og behov for tilleggsbehandling avhenger imidlertid av underliggende årsak, alvorlighetsgrad av sykdommen og bivirkninger (2, 6, 28, 40).

Behandlingen må tilpasses individuelt i samarbeid med lege med erfaring innenfor fagfeltet. Det anbefales å starte med levodopa 0,5–1 mg/kg/døgn (2, 6, 24, 28, 32, 35). Ved

Tabell 1 Biokjemiske endringer i spinalvæske ved de ulike doparesponsive dystoniene. N = normal, ↓ = lavere verdier enn referanseområdet, ↓↓ = veldig mye lavere verdier enn referanseområdet, ↑ = høyere verdier enn referanseområdet. Referanseområdene er avhengig av alder. GTPCH1 = guanositrifosfat-syklohydrodase-1, TH = tyrosinhydroksylase, SR = sepiapterinreduktase.

Biokjemisk markør i spinalvæske	GTPCH1-defekt ¹	SR-defekt	TH-defekt
Total neopterin	↓	N/↑	N
Total biopterin	↓	↑	N
Tetrahydrobiopterin (BH ₄)	↓	N	N
Dihydropterin (BH ₂)	N	↑	N
Sepiapterin	N	↑	N
Homovanillinsyre (HVA)	↓	↓	↓↓/↓↓
5-hydroksoindoleddisyre (5-HIAA)	N/↓	↓	N
HVA/5-HIAA-ratio	-	-	↓↓/↓↓

¹ Både autosomt recessiv og dominant form

manglende respons og fortsatt mistanke om diagnosen trappes dosen gradvis opp. I tillegg kan tabletter med 5-hydroksytryptofan og/eller tetrahydrobiopterin (fritaksmedisiner) være aktuelt hos pasienter med «doparesponsiv dystoni pluss» (6, 24). Behandlingsresponsen på levodopa er ikke alltid tilfredsstillende for kompliserte former for tyrosinhydroksylase-defekt (33, 41).

Diskusjon

«Doparesponsiv dystoni» har fått sitt navn etter hva som er den effektive behandlingen og hvilke plager de fleste pasientene har. Begrepet favner imidlertid ulike genetiske tilstander, med varierende klinisk presentasjon og behandlingsbehov, i tillegg til pasienter der vi ikke finner genetisk diagnose. Enzymatisk defekt og genetisk eksakt diagnose er å foretrekke både i klinisk arbeid og i forskning (3).

Det er i litteraturen foreslått flere forskjellige utredningsstrategier (6, 12). En optimal rekkefølge på undersøkelsene vil avhenge både av kliniske funn, svar på tidligere gjennomførte undersøkelser, respons på behandlingsforsøk og de forskjellige undersøkelsenes tilgjengelighet.

Molekylærgenetiske undersøkelser får stadig større betydning innen nevrologiske sykdommer. Det finnes i dag tilgjengelige «genpaneler» for nevrologiske sykdommer med bevegelsesforstyrrelser og også metabolske sykdommer, og de aktuelle gener for doparesponsiv dystoni inngår i disse (42). Det er allikevel viktig å dra nytte av informasjonen som ligger i konsentrasjoner av pteriner, biogene monoaminer og deres metabolitter i spinalvæskeundersøkelser. Disse undersøkelsene vil kunne bidra i vurderingen av eksakt diagnose, betydning av genetisk variant og hjelpe til med valg av tilleggsmedisiner ut over levodopa. Spinalvæskeundersøkelse vil

ofte være en indisert undersøkelse under den initiale utredningen av bevegelsesforstyrrelser og også ved doparesponsiv dystoni.

Det er viktig å understreke at manglende biokjemisk og/eller genetisk bekreftelse på eksakt diagnose ikke må bli til hinder for å gjøre behandlingsforsøk på klinisk indikasjon eller for å stille den kliniske diagnosen doparesponsiv dystoni.

Internasjonale nettverk og økt kunnskap er avgjørende for å samle og spre kunnskap om denne pasientgruppen (43).

Vi takker Mariann Mathisen, Sykehuset i Vestfold, for hjelp med litteratursøket. Takk også til Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser (NKSD) og Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser som har vært sentrale i etablering av Nasjonalt videonettnettverk for arvelige bevegelsesforstyrrelser for barneleger, genetikere og nevrologer.

Mottatt 4.7.2017, første revisjon innsendt 13.12.2017, godkjent 31.8.2018.

HANS RANDBY

er overlege med barnenevrologi som hovedarbeidsområde.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CATHRIN LYTOMT SALVADOR

er overlege og ph.d.-student.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARI OPPEBØEN

er lege i spesialisering i pediatri med neurotransmittersykdommer som interessefelt.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

INGER MARIE SKOGSEID

er dr.med., postdoktor og overlege.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorarer fra Medtronic og Desitin/Merz Pharma for foredrag på vitenskapelige kongresser.

JEANETTE KOHT

er ph.d., overlege og førsteamanuensis.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013; 28: 863–73.
- Friedman JR. What is not in the name? Dopa-responsive dystonia may respond to more than l-dopa. *Pediatr Neurol* 2016; 59: 76–80.
- Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia—clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 414–24.
- Furukawa Y, Rajput AH, Tong J et al. A marked contrast between serotonergic and dopaminergic changes in dopa-responsive dystonia. *Neurology* 2016; 87: 1060–1.
- Ng J, Papandreou A, Heales SJ et al. Monoamine neurotransmitter disorders—clinical advances and future perspectives. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 567–84.
- Blau NH, Georg F. red. *Congenital Neurotransmitter Disorders – A Clinical Approach*. US, New York, NY: Nova Science Publishers Inc, 2015.
- Furukawa Y. GTP cyclohydrolase 1-deficient dopa-responsive dystonia. Seattle, WA: Gene Reviews, NCBI, 2015.
- Dystonia, doparesponsiv; DRD. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.omim.org/entry/128230> (31.8.2018).
- Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976; 14: 215–33.
- Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 377–84.
- Lee WW, Jeon BS. Clinical spectrum of dopa-responsive dystonia and related disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 461.
- Malek N, Fletcher N, Newman E. Diagnosing dopamine-responsive dystonias. *Pract Neurol* 2015; 15: 340–5.
- Nygaard TG. Dopa-responsive dystonia. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 310–3.
- Koht J, Rengmark A, Opladen T et al. Clinical and genetic studies in a family with a novel mutation in the sepiapterin reductase gene. *Acta Neurol Scand Suppl* 2014; 129: 7–12.
- Haugarvoll K, Bindoff LA. A novel compound heterozygous tyrosine hydroxylase mutation (p.R441P) with complex phenotype. *J Parkinsons Dis* 2011; 1: 119–22.
- Farbu E, Bindoff LA. Doparesponsiv dystoni—en arvelig dystoni som er lett å behandle. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 122: 379–81.
- Brüggemann N, Stiller S, Tadic V et al. Non-motor phenotype of dopa-responsive dystonia and quality of life assessment. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 428–31.
- López-Laso E, Sánchez-Raya A, Moriana JA et al. Neuropsychiatric symptoms and intelligence quotient in autosomal dominant Segawa disease. *J Neurol* 2011; 258: 2155–62.
- Tadic V, Kasten M, Brüggemann N et al. Dopa-responsive dystonia revisited: diagnostic delay,

- residual signs, and nonmotor signs. *Arch Neurol* 2012; 69: 1558–62.
- 20 Naiya T, Misra AK, Biswas A et al. Occurrence of GCH1 gene mutations in a group of Indian dystonia patients. *J Neural Transm (Vienna)* 2012; 119: 1343–50.
- 21 Uncini A, De Angelis MV, Di Fulvio P et al. Wide expressivity variation and high but no gender-related penetrance in two dopa-responsive dystonia families with a novel GCH-I mutation. *Mov Disord* 2004; 19: 1139–45.
- 22 Friedman J, Roze E, Abdenur JE et al. Sepiapterin reductase deficiency: a treatable mimic of cerebral palsy. *Ann Neurol* 2012; 71: 520–30.
- 23 Opladen T, Hoffmann G, Hörster F et al. Clinical and biochemical characterization of patients with early infantile onset of autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia. *Mov Disord* 2011; 26: 157–61.
- 24 Pearl PL, Hartka TR, Taylor J. Diagnosis and treatment of neurotransmitter disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2006; 8: 441–50.
- 25 Clot F, Grabli D, Cazeneuve C et al. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with Dopa-responsive dystonia. *Brain* 2009; 132: 1753–63.
- 26 Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 839–45.
- 27 Low K, Harding T, Jardine P. Dopa responsive dystonia. *BMJ* 2010; 340: c668.
- 28 Ng J, Heales SJ, Kurian MA. Clinical features and pharmacotherapy of childhood monoamine neurotransmitter disorders. *Paediatr Drugs* 2014; 16: 275–91.
- 29 Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 2003; 54 (suppl 6): S32–45.
- 30 Horvath GA, Stockler-Ipsiroglu SG, Salvarinova-Zivkovic R et al. Autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia: evidence of a phenotypic continuum between dominant and recessive forms. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 127–31.
- 31 Nardocci N, Zorzi G, Blau N et al. Neonatal dopa-responsive extrapyramidal syndrome in twins with recessive GTPCH deficiency. *Neurology* 2003; 60: 335–7.
- 32 Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg EJ et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain* 2010; 133: 1810–22.
- 33 Hoffmann GF, Assmann B, Bräutigam C et al. Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia. *Ann Neurol* 2003; 54 (suppl 6): S56–65.
- 34 Bonafé L, Thöny B, Penzien JM et al. Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 269–77.
- 35 Echenne B, Roubertie A, Assmann B et al. Sepiapterin reductase deficiency: clinical presentation and evaluation of long-term therapy. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 308–13.
- 36 Opladen T, Okun JG, Burgard P et al. Phenylalanine loading in pediatric patients with dopa-responsive dystonia: revised test protocol and pediatric cutoff values. *J Inher Metab Dis* 2010; 33: 697–703.
- 37 Yeung WL, Wong VC, Chan KY et al. Expanding phenotype and clinical analysis of tyrosine hydroxylase deficiency. *J Child Neurol* 2011; 26: 179–87.
- 38 Furukawa Y, Guttman M, Wong H et al. Serum prolactin in symptomatic and asymptomatic dopa-responsive dystonia due to a GCH1 mutation. *Neurology* 2003; 61: 269–70.
- 39 Opladen T, Hoffmann GF, Kühn AA et al. Pitfalls in phenylalanine loading test in the diagnosis of dopa-responsive dystonia. *Mol Genet Metab* 2013; 108: 195–7.
- 40 Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninemia. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 963–73.
- 41 Chi CS, Lee HF, Tsai CR. Tyrosine hydroxylase deficiency in Taiwanese infants. *Pediatr Neurol* 2012; 46: 77–82.
- 42 Senter for Medisinsk genetik og Molekylærmedisin HU. Norsk portal for medisinsk genetisk-genetiske analyser. <https://www.genetikportalen.no/> (31.8.2018).
- 43 Opladen T, Cortès-Saladefont E, Mastrangelo M et al. The International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD): A worldwide research project focused on primary and secondary neurotransmitter disorders. *Mol Genet Metab Rep* 2016; 9: 61–6.

ANNONSE

QuikRead go[®] – Ditt viktigste diagnoseverktøy

Multianalysesystem for pasientnær testing

Kontakt

Orion Diagnostica Oy / Norge
Tlf. 66 78 56 30
www.oriondiagnostica.no
www.quikread.com
www.tackleamr.com



Victoza® indikasjon¹

Victoza® er indisert til behandling av voksne med utstilrekkelig 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 pkt. 4.4, 4.5 og 5.1

Refusjonsberettiget bruk²

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

Refusjonskode:

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

Vilkår: 232

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

Victoza® utvalgt sikkerhetsinformasjon³

- Hyppigste bivirkninger er gastrointestinale, inkludert kvalme, oppkast og diaré. Disse forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen og reduseres vanligvis i løpet av få dager eller uker med fortsatt behandling. Ta forholdsregler for å unngå væskemangel
- For å bedre gastrointestinale toleranse:
 - Startdosen er **0,6 mg** daglig
 - Etter minst 1 uke bør dosen økes til **1,2 mg** daglig
 - Basert på klinisk respons kan dosen økes etter minst en uke til **1,8 mg** daglig for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere.
- Kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan gi økt risiko for hypoglykemi, og dosereduksjon av sulfonylurea eller insulin bør vurderes
- Både forbedring av glykemisk kontroll og reduksjon i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en integrert del av behandlingen av type 2-diabetes

	Victoza® kan benyttes uten dosejustering ved:	Victoza® anbefales ikke ved:
Nyrefunksjon	Mild, moderat og alvorlig nedsatt	Terminal nyresykdom
Leverfunksjon	Mild og moderat nedsatt	Alvorlig nedsatt leverfunksjon
Hjertesvikt	NYHA-klasse I-III	NYHA-klasse IV

Les fullstendig preparatomtale før forskrivning av Victoza®

Det er viktig at alle bivirkninger og uønskede medisinske hendelser som oppstår under behandling rapporteres til Statens legemiddelverk eller Novo Nordisk

Referanser:

1. Victoza® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 25.07.2017)
2. Victoza® SPC avsnitt 5.1 (sist oppdatert 25.07.2017)
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutid and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322
4. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. Valg av blodglukserende legemiddel etter metformin ved diabetes type 2. Oslo: Helsedirektoratet, sist oppdatert 12.09.2018. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes> (Lest 02.11.2018)
5. Victoza® SPC avsnitt 4.2 (sist oppdatert 25.07.2017)
6. Victoza® SPC avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 25.07.2017)
7. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/victoza-novo-nordisk-565190> (Lest 02.11.2018)

Victoza «Novo Nordisk»

ATC-nr.: A10B J02

C Antidiabetikum.

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn: 1 ml inneholder: Liraglutid 6 mg, dinatriumfosfatdihydrat, propylenylglykol, fenol, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling av voksne med utstilrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet: -Som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner. -I tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt. **Dosering:** For å bedre gastrointestinale toleranse er startdosen 0,6 mg liraglutid daglig. Etter minst 1 uke bør dosen økes til 1,2 mg. Noen pasienter forventes å ha fordel av en økt dose fra 1,2 mg til 1,8 mg, og basert på klinisk respons kan dosen økes etter minst 1 uke til 1,8 mg for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere. Daglige doser over 1,8 mg anbefales ikke. Gjeldende dose av metformin og tiazolindion kan beholdes uforandret. Når preparatet gis i tillegg til sulfonylurea-behandling eller insulin, bør det vurderes å redusere dosen med sulfonylurea eller insulin for å redusere risikoen for hypoglykemi. Egenmålinger av blodglukose er ikke nødvendig for å justere liraglutiddosen. Ved oppstart av behandling med preparatet i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller insulin kan det imidlertid være nødvendig med egenmålinger av blodglukose for å justere dosen av sulfonylureapreparatet eller dosen med insulin. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ingen dosejustering ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Preparatet anbefales ikke ved terminal nyresykdom pga. manglende erfaring. **Barn og ungdom <18 år:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. **Eldre >65 år:** Ikke nødvendig med dosejustering pga. alder. **Tilberedning/Håndtering:** Bruksanvisningen i pakningsvedlegget må følges nøye. Oppløsning som ikke fremstår klar og fargeløs, eller nesten fargeløs, skal ikke brukes. Preparat som har vært frosset skal ikke brukes. Utformet til bruk sammen med Novofine engangsnåler med lengde opptil 8 mm. **Blandbarhet:** Skal ikke blandes med andre legemidler. **Administrering:** Injiseres s.c. 1 gang daglig i abdomen, låret eller overarmen. Gis når som helst på dagen på omtrent samme klokkeslett hver dag, uavhengig av måltider. Skal ikke administreres i.v. eller i.m. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Preparatet er ikke et erstatningspreparat for insulin. Det er ingen erfaring med behandling av pasienter med kongestiv hjertesvikt, NYHA klasse IV, og liraglutid anbefales derfor ikke til bruk hos disse pasientene. Det er begrenset erfaring ved inflammatorisk tarmsykdom og diabetisk gastroparese og bruk av preparatet anbefales ikke til disse pasientene da dette er forbundet med forbigående gastrointestinale bivirkninger, inkl. kvalme, oppkast og diaré. Akutt pankreatitt er observert ved bruk av GLP-1-reseptoragonister. Pasientene bør informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Ved mistanke om pankreatitt bør preparatet seponeres; dersom akutt pankreatitt bekreftes, bør behandling med preparatet ikke gjenopptas. Thyreoideabivirkninger, slik som struma, er rapportert, spesielt hos pasienter med allerede eksisterende thyreoideasykdom, og liraglutid bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller insulin kan gi økt risiko for hypoglykemi. Risikoen for hypoglykemi kan reduseres ved å minske dosen av sulfonylurea eller insulin. Tegn og symptomer på dehydrering, inkl. nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt er rapportert. Pasienten bør informeres om den potensielle risikoen for dehydrering i forbindelse med gastrointestinale bivirkninger og ta forholdsregler for å unngå væskemangel. Liraglutid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forholdsregler må tas for å unngå hypoglykemi under bilkjøring og ved bruk av maskiner, særlig i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller et basalinulin. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. In vitro har liraglutid vist svært lav potensiale for farmakokinetiske interaksjoner med andre virkestoffer relatert til CYP450 og plasmaproteinbinding. Den lille forskinkelsen i magetømming som liraglutid medfører, kan påvirke absorpsjon av orale legemidler som tas samtidig. Interaksjonsstudier viste ingen klinisk relevant forskinkelse av absorpsjonen, og dosejustering er derfor ikke nødvendig. Noen få pasienter behandlet med liraglutid rapporterte minst én episode med kraftig diaré. Diaré kan påvirke absorpsjon av orale legemidler som tas samtidig. En klinisk relevant interaksjon med virkestoffer med dårlig løselighet eller med smal terapeutisk indeks, slik som warfarin, kan utelukkes. Ved oppstart av liraglutidbehandling hos pasienter på warfarin eller andre kumarinderivater, anbefales hyppigere monitorering av INR. Ingen interaksjoner er observert mellom liraglutid og insulin detemir ved administrering av en enkeltdose insulin detemir 0,5 E/kg til pasienter med type 2-diabetes som var i steady state med liraglutid 1,8 mg. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Ustilrekkelige data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. Risikoen for mennesker er ukjent. Preparatet skal ikke brukes under graviditet, i stedet anbefales bruk av insulin. Hvis en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres. **Amming:** Overgang i morsmelk er ukjent. Dyrestudier har vist liten overgang til morsmelk for liraglutid og strukturelt sett lignende metabolitter. Prekliniske studier har vist en behandlingsrelatert reduksjon av neonatal vekst hos diende rotter. Pga. manglende erfaring, bør ikke preparatet brukes under amming. **Fertilitet:** Bortsett fra en svak reduksjon i antall levende implantat, indikerte dyrestudier ingen skadelige effekter mht. fertilitet. **Bivirkninger:** De hyppigst rapporterte bivirkningene var gastrointestinale bivirkninger, disse forekommer hyppigere i begynnelsen av behandlingen og reduseres vanligvis i løpet av få dager eller uker med fortsatt behandling. Hodepine og nasofaryngitt var også vanlig. Hypoglykemi: De fleste tilfeller av hypoglykemi var milde. Alvorlig hypoglykemi var mindre vanlig og primært observert med liraglutid kombinert med sulfonylureapreparat (0,02 tilfeller/pasientår). Kombinasjonsbehandling med basalinulin gir lav risiko for hypoglykemi (1 tilfelle/pasientår). **Svært vanlige (≥1/10):** Gastrointestinale: Kvalme, diaré. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Oppkast, dyspepsi, øvre magesmerter, obstipasjon, gastritt, flatulens, abdominal distensjon, gastroøsofageal reflukssykdom, abdominal ubehag, tannpine. **Hjerte/kar:** Økt hjertefrekvens. **Hud:** Hudutslett. **Infeksjoner:** Nasofaryngitt, bronkitt. **Neurologiske:** Hodepine, svimmelhet. **Stoffskifte/ernæring:** Hypoglykemi, anoreksi, redusert appetitt. **Undersøkelser:** Økt amylase, økt lipase. **Øvrige:** Tretthet, reaksjoner på injeksjonsstedet. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Hud: Urticaria, kløe. **Lever/galle:** Gallesten, kolekystitt. **Nyre/urinveier:** Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt. **Stoffskifte/ernæring:** Dehydrering. **Øvrige:** Malaise. **Sjeldne (≥1/10000 til <1/10000):** Gastrointestinale: Intestinal obstruksjon. **Øvrige:** Anafylaktiske reaksjoner. **Svært sjeldne (<1/10000):** Gastrointestinale: Pankreatitt (inkl. nekrotiserende pankreatitt). **Overdosering/Forgiftning:** Fra kliniske studier og ved bruk etter markedsføring er det rapportert overdoser med opptil 40 x anbefalt vedlikeholdsdose (72 mg). Generelt rapporterte pasientene sterk kvalme, oppkast og diaré. Ingen rapporterte alvorlig hypoglykemi. Alle pasientene ble restituet uten komplikasjoner. **Behandling:** Egnede støttebehandling iht. pasientens kliniske tegn og symptomer. Se Giftinformasjonen anbefalinger A10B J02 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper: Klassifisering:** Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi, 97% homologt for inkretinhormonet humant GLP-1. **Virkningsmekanisme:** GLP-1-reseptoren er målet for naturlig GLP-1, som forsterker glukoseavhengig insulinutskillelse fra pankreatiske beta-celler. Virkningen til 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 glukagonutskillelse. Mekanismen med blodglukose senking involverer også en mindre forskinkelse i magetømming. Liraglutid reduserer kroppsvekt og mengde kropps fett via mekanismer som involverer redusert sult og nedsatt energinntak. Liraglutidbehandling har vist forbedring av HbA_{1c}, fastende plasmaglukose og postprandial glukose. Liraglutid er vist å forebygge alvorlige kardiovaskulære hendelser hos pasienter med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko. Se SPC for ytterligere informasjon. **Absorpsjon:** Langsom, T_{max} oppnås etter 8-12 timer. Beregnet C_{max} var 9,4 nmol/liter for en s.c. enkeltdose med liraglutid 0,6 mg. Ved 1,8 mg liraglutid ble gjennomsnittlig steady state-konsentrasjon av liraglutid (AUC₀₋₂₄) ca. 34 nmol/liter. Liraglutiddeponeringen økte proporsjonalt med dosen. Den intra-individuele variasjonskoeffisienten for liraglutid AUC var 11% etter administrering av en enkeltdose. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 55%. **Proteinbinding:** >98%. **Fordeling:** Vd er 11-17 liter. **Halveringstid:** Gjennomsnittlig clearance etter en s.c. enkeltdose er ca. 1,2 liter/time med en t_{1/2} for eliminasjon på ca. 13 timer. Liraglutiddeponering ble redusert ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Liraglutiddeponering ble redusert med 33%, 14%, 27% og 26% ved hhv. lett (Cl_{cr} 50-80 ml/minutt), moderat (30-50 ml/minutt) og alvorlig (<30 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon og ved terminal nyresykdom som krever dialyse. **Metabolisme:** Liraglutid metaboliseres på lignende måte som store proteiner uten at noe spesifikt organ er identifisert som hovedeliminasjonsvei. **Utskillelse:** Intakt liraglutid ble ikke sett i urin eller feces etter en radiomerket liraglutiddose. Kun en mindre del av administrert radioaktivitet ble utskilt som liraglutidrelaterte metabolitter i urin eller feces (hhv. 6% og 5%). Radioaktiviteten i urin og feces ble hovedsakelig skilt ut i løpet av de første 6-8 dagene og korresponderte med 3 mindre metabolitter. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra frysesekken. Skal ikke fryses. La hetten sitte på pennen for å beskytte mot lys. Etter første gangs bruk: Oppbevares ved høyst 30°C eller ved 2-8°C (i kjøleskap) i maks. 1 måned. **Pakninger og priser:** 3 x 3 ml (ferdigfylt penn) kr 1625,60.

Refusjon: A10B J02 2 Liraglutid

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

Refusjonskode:

ICPC	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.

Sist endret: 21.08.2017

Basert på SPC godkjent av SLV: 25.07.2017

Pris og refusjon per november 2018



Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

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

VICTOZA®
liraglutid

Victoza® (liraglutid)

Forebygger alvorlige kardiovaskulære hendelser*2

– til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet¹

* Kardiovaskulær endepunktstudie: 9340 pasienter med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko, Victoza® (liraglutid) ble studert i tillegg til standardbehandling, inkludert endring av levevaner, blodtrykksenkning og statiner^{2,3}.

Primært endepunkt: kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller ikke-fatal hjerneslag (HR 0,87 95% KI 0,78-0,97; p = 0,01)^{2,3}.



Gjennomsnittlig HbA_{1c}-reduksjon2**
11-20 mmol/mol (1,0-1,8%)

Noen pasienter forventes å ha fordel av en økt dose fra 1,2 mg til 1,8 mg⁵



Gjennomsnittlig vekt tap2**
2,6–4,3 kg

Victoza® er ikke indisert for vektreduksjon



Kan gi tilleggsfordeler til blod-sukkerreduksjon med redusert risiko for tidlig død og hjerte- og karsykdom hos pasienter med hjerte- og karsykdom⁴

Nasjonal faglig retningslinje for diabetes⁴

Victoza® er ett av de anbefalte legemidlene etter metformin. – Særlig egnet ved overvekt/fedme⁴

** Victoza® i kombinasjon med metformin. Intervallene viser gjennomsnittsverdier fra ulike studier.

† = Kardiovaskulær sykdom. Både forbedring av glykemisk kontroll og reduksjon i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en integrert del av behandlingen av diabetes type 2

INGVILD HARAM STIGE

ingvild@stige.net
Anestesiavdelingen
Molde sjukehus

SIGURD TORVIK HEIAN

Anestesiavdelingen
Molde sjukehus

THOMAS ALEXANDER BREMNES

Radiologisk avdeling
Molde sjukehus

Postoperativt lungeødem forårsaket av øvre luftveisobstruksjon

Lungeødem generert av negativt trykk er en sjelden tilstand, men kan være svært alvorlig. Det kan oppstå under tilsynelatende ukompliserte forhold.

En tidligere hjerte- og lungefrisk mann i 30-årene ble innlagt med magesmerter. Videre undersøkelser ga mistanke om akutt appendisitt, og pasienten ble satt på operasjonsprogrammet for appendektomi. Som barn hadde han hatt flere narkoser uten komplikasjoner, men hans mor anførte at han brukte lang tid på å våkne.

Narkosen ble gjennomført på vanlig måte, og appendektomien foregikk ukomplisert. Etter avsluttet operasjon våknet pasienten brått og hostet som tegn på at endotrakealtuben irriterte. Han pustet svært anstrengt, men trakk pusten dypt på kommando flere ganger og strakk hånden mot tuben. Pasienten hadde imidlertid ikke åpnet øynene og heller ikke gitt adekvat kontakt foruten å trekke pusten på kommando. Han ble likevel vurdert som tilstrekkelig våken og ble derfor ekstubert.

Etter ekstubasjonen sluttet pasienten å puste og trakk heller ikke pusten på kommando. Pasienten ble oksygenert via maske med svelgtube, men til tross for tohåndsgrep lyktes det ikke å etablere fri luftvei og ventilere pasienten. Han fikk gradvis fallende oksygenmetning, og det ble besluttet at han måtte intuberes på nytt. Reintubasjonen var ukomplisert, men ved auskultasjon hørtes rikelig med grove knatrelyder over begge lunger samt ekspiratorisk piping.

Før neste ekstubasjonsforsøk hadde pasienten pustet selv i 20 minutter ved hjelp av gassanestesi med 100 % oksygen. Han våknet sakte til, klemte i hendene på kommando, men åpnet ikke øynene. Blodtilblandet skum i tuben og blankt sekret fra svelget ble sugd opp før ekstubasjon. I etterkant av ekstubasjonen brukte pasienten aksessorisk hjelpemusklatur og pustet langsomt. Han fikk derfor 0,2 mg nalokson, som hjalp noe på respirasjonsfrekvensen. Det var fremdeles mye knatring og slimlyder bilateralt ved auskultasjon, men pasienten hadde akseptabel oksygenmetning og ble sendt til overvåkningsavdelingen.

To timer postoperativt ble vaktstående anestesilege varslet fordi pasienten hadde fallende oksygensaturasjon til tross for at han

hadde våknet mer til. Ved undersøkelse var han påfallende blek, hadde overflatisk langsom respirasjon og økende grad av knatrelyder over hele lungeflatene bilateralt. Han var afebril og tørr i huden, sirkulatorisk stabil, og det var ikke mistanke om overvæsking. Pasienten selv følte seg ikke tung i pusten og benektet å ha smerter. Blodgass viste hypoksi med pO_2 8,7 kPa (11,0–14,0 kPa), til tross for 10 l/min oksygen via maske og respiratorisk acidose med pH 7,29 (7,35–7,45) og pCO_2 7,1 kPa (4,5–6,0 kPa). Laktatverdien var normal. Røntgen thorax viste funn forenlig med akutt lungeødem (figur 1). Med bakgrunn i at pasienten var hjerte- og lungefrisk i utgangspunktet, ble det likevel tatt CT thorax for å utelukke andre årsaker til akutt respirasjonssvikt. Denne bekreftet diagnosen, med uttalt lungeødem (figur 2).

Det ble startet opp behandling med kontinuerlig luftveisoverttrykk (CPAP). Denne behandlingen ble videreført intermitterende gjennom de to påfølgende døgn. Det ble også gitt små doser furosemid.

Pasienten responderte godt på behandlingen, men hadde behov for oksygentilførsel også neste dag. Røntgen thorax viste fremdeles fortetninger på lungene ved utskrivning

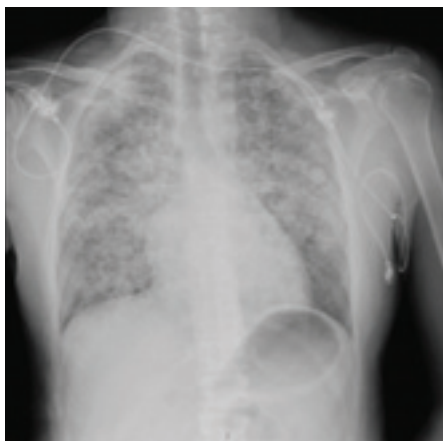
fjerde postoperative dag, men han var da fullt mobilisert og uten respiratorisk besvær. Han kom tilbake til kontroll etter en måned, og var da i fin form. Røntgen thorax viste fullstendig tilbakegang av lungefortetningene. Ut fra den noe kompliserte oppvåkningen med en periode med ufri luftvei ble det konkludert med at pasienten hadde pådratt seg lungeødem generert av negativt trykk (NPPE).

Diskusjon

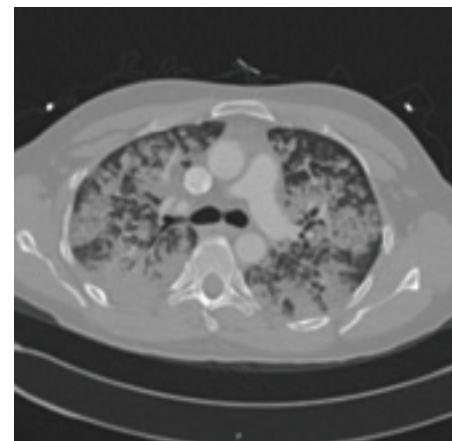
Dette er en sjelden, men alvorlig komplikasjon etter øvre luftveisobstruksjon (1). Insidensen angis å være 0,05–0,1 % av alle anestasier (2, 3), men betraktelig hyppigere i etterkant av larynxspasme (4).

Hovedmekanismen antas å være at kraftig inspiratorisk anstrengelse mot øvre luftveisobstruksjon vil kunne generere et svært negativt intrapleuralt trykk. Dette negative trykket øker fylningen til hjertet (preload), samtidig som den motstanden hjertet pumper mot (afterload) øker. Den store trykkgradienten vil dermed trekke væske fra lungekapillærene og over i lungeinterstitiet og videre til alveolene og dermed kunne gi lungeødem (5–7).

Lungeødem generert av negativt trykk har vært beskrevet helt tilbake til 1927, da det ble utført eksperimentelle forsøk på hunder som ble påført økt luftveismotstand (8). Siden forekomsten er lav, vil man som kliniker likevel



Figur 1 Røntgen thorax tatt postoperativt viser utbredte fortetninger i begge lunger, forenlige med akutt lungeødem.



Figur 2 CT thorax viser uttalte mattglassfortetninger i alle lungelapper som delvis konfluere som ved akutt lungeødem.

sjelden oppleve tilstanden. Behandlingen er primært å gjenopprette frie luftveier, overtrykksventilasjon, eventuelt diuretika og betaagonister (5–7). I ekstreme tilfeller må behandlingen intensiveres med nervromuskulær blokade, buklege og ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO) (7).

Pasienten i denne kasuistikken hadde et moderat forløp, hvor det ikke ble nødvendig med uttalt intensivbehandling. De postoperative komplikasjonene ble etter alt å dømme utløst av en situasjon med ufrie luftveier etter oppvåkning, og vi har ikke funnet forhold

eller sykdomstilstander hos pasienten som direkte har bidratt til lungeødemet. Det er ikke evidens for at bestemte intervensjoner forebygger denne typen lungeødem, men det å unngå larynxspasme skal kunne redusere risikoen. Slik sett kan man vurdere å gi topisk bedøvelse med for eksempel lidokain i stemmespalten før oppvåkning ved neste anestesi (5). I tillegg bør man igjen vektlegge skånsom oppvåkning og god smertelindring samt ekstubasjon i våken fase.

Mottatt 9.2.2018, første revisjon innsendt 19.6.2018, godkjent 8.10.2018.

INGVILD HARAM STIGE

er lege i spesialisering.

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

SIGURD TORVIK HEIAN

er spesialist i anesthesiologi og overlege.

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

THOMAS ALEXANDER BREMNES

er lege i spesialisering.

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

LITTERATUR

- Lindenskov PH, Hanem S, Sponheim S. Etter inspiratorisk stridor følger lungeødem-nok en fallgrube for en anestesilog. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2184–6.
- McConkey PP. Postobstructive pulmonary oedema—a case series and review. Anaesth Intensive Care 2000; 28: 72–6.
- Deepika K, Kanaan CA, Barrocas AM et al. Negative pressure pulmonary edema after acute upper airway obstruction. J Clin Anesth 1997; 9: 403–8.
- Visvanathan T, Kluger MT, Webb RK et al. Crisis management during anaesthesia: laryngospasm. Qual Saf Health Care 2005; 14: e3.
- Bhaskar B, Fraser JF. Negative pressure pulmonary edema revisited: Pathophysiology and review of management. Saudi J Anaesth 2011; 5: 308–13.
- Lemyze M, Mallat J. Understanding negative pressure pulmonary edema. Intensive Care Med 2014; 40: 1140–3.
- Bhattacharya M, Kallet RH, Ware LB et al. Negative-pressure pulmonary edema. Chest 2016; 150: 927–33.
- Moore RL, Binger CA. The response to respiratory resistance: A comparison of the effects produced by partial obstruction in the inspiratory and expiratory phases of respiration. J Exp Med 1927; 45: 1065–80.

▼ Zerbaxa «MSD»

Antibiotikum, cefalosporin + betalaktamasehemmer. ATC-nr.: J01DI54

C PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 1 g/0,5 g: Hvert hetteglass inneh.: Cefotolozansulfat tilsv. ceftolozan 1 g og tazobaktam natrium tilsv. tazobaktam 0,5 g, natriumklorid, arginin, vannfri sitronsyre.

Indikasjoner: Behandling av kompliserte intraabdominale infeksjoner, akutt pyelonefritt og kompliserte urinveisinfeksjoner hos voksne.

Dosering: Komplisert intraabdominal infeksjon: Voksne: 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam hver 8. time i 4-14 dager. I kombinasjon med metronidazol ved mistanke om anaerobe patogener. **Komplisert urinveisinfeksjon, akutt pyelonefritt: Voksne:** 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam hver 8. time i 7 dager. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ingen dosejustering nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{CR} > 50$ ml/minutt). Dosering iht. tabellen under ved moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon og til hemodialysepasienter med terminal nyresykdom (gjelder alle indikasjoner):

Cl_{CR} (ml/minutt)	Justert dose
30-50	500 mg ceftolozan/250 mg tazobaktam hver 8. time
15-29	250 mg ceftolozan/125 mg tazobaktam hver 8. time.
Hemodialyse m/terminal nyresykdom	En enkel metningsdose på 500 mg ceftolozan/250 mg tazobaktam etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 100 mg ceftolozan/50 mg tazobaktam etter 8 timer. Vedlikeholdsdosen gis hver 8. time i resten av behandlingsperioden (på dager med hemodialyse skal dosen gis så tidlig som mulig etter fullført hemodialyse).

Barn og ungdom <18 år: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. **Eldre ≥ 65 år:** Ingen dosejustering. **Tilberedning/Håndtering:** Rekonstitueres med 10 ml vann til injeksjonsvæske eller natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske. For tilberedning av dosen 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam, trekkes hele det rekonstituerte innholdet opp i en sprøyte og overføres til en infusjonspose med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml injeksjonsvæske. For tilberedning av redusert dose ved nedsatt nyrefunksjon, se SPC. **Administrering:** Ferdig tilberedt infusjonsvæske gis i.v. over en periode på 1 time.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene og for cefalosporiner. Alvorlig overfølsomhet (anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) for andre betalaktamantibiotika (penicilliner eller karbapenemer).

Forsiktighetsregler: Overfølsomhetsreaksjoner: Se Kontraindikasjoner. Ved alvorlig allergisk reaksjon skal legemidlet seponeres og hensiktsmessige tiltak iverksettes. **C. difficile-assosiert diaré (CDAD):** Er rapportert, og skal overveies ved diaré under eller etter bruk av ceftolozan/tazobaktam. I slike tilfeller bør seponering vurderes og støttetiltak samt spesifikk behandling iverksettes. **Effekt på nyrefunksjon:** Redusert nyrefunksjon er observert ved bruk av ceftolozan/tazobaktam. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline skal undersøkes for enhver endring i nyrefunksjon under behandlingen, og dosen tilpasses som påkrevd. **Begrensninger i kliniske data:** Immunkompromitterte pasienter og pasienter med alvorlig nøytropeni ble ekskludert fra kliniske studier. Kliniske effektdata hos pasienter med komplisert nedre urinveisinfeksjon er begrenset. For andre begrensninger, se SPC. **Ikke-følsomme mikroorganismer:** Kan fremskynde overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer. Dersom superinfeksjon oppstår under eller etter behandlingen, må hensiktsmessige tiltak igangsettes. Er ikke virksomt mot bakterier som produserer betalaktamase-enzymmer som ikke hemmes av tazobaktam. **Coombs test og hemolytisk anemi:** Positiv Coombs test er sett under cefalosporinbehandling. Hemolytisk anemi er imidlertid ikke

sett hos de som tester positivt. **Natriuminhold:** Inneholder 256 mg natrium etter rekonstitusjon med natriumklorid injeksjonsvæske, og dette bør vurderes ved kontrollert natriumdiett. **Bilkjøring og bruk av maskiner:** Kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan forekomme etter administrering.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se J01D I54. Ingen signifikante legemiddelinteraksjoner forventes.

Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Data foreligger ikke. Tazobaktam passerer placenten. Ukjent om ceftolozan passerer placenten. Preparatet skal kun brukes under graviditet hvis forventet nytte oppveier mulig risiko for den gravide og fosteret. **Amming:** Overgang i morsmelk er ukjent. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra basert på nytte-/risikovurdering. **Fertilitet:** Ikke undersøkt hos mennesker.

Bivirkninger: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Blod/lymfe: Trombocytose. Gastrointestinale: Kvalme, diaré, forstoppelse, oppkast, magesmerter. Hjerne/kar: Hypotensjon. Hud: Utslett. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Psykiske: Søvnløshet, angst. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi. Undersøkelser: Økt ALAT, økt ASAT. Øvrige: Feber, reaksjoner på infusjonsstedet. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Gastritt, abdominal distensjon, dyspepsi, flatulens, paralytisk ileus. Hjerne/kar: Hjertereflimmer, takykardi, angina pectoris, flebitt, venetrombose. Infeksiøse: Orofaryngs- og vulvovaginal candidiasis, clostridium difficile-kolitt, urinveisinfeksjon forårsaket av sopp. Luftveier: Dyspné. Nevrologiske: Iskernisk slag. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt. Stoffskifte/ernæring: Hyperglykemi, hypomagnesemi, hypofosfatemi. Undersøkelser: Økt serum γ -GT, økt serum alkalisk fosfatase.

Overdosering/Forgiftning: Ingen erfaring med overdose. Preparatet seponeres og generell symptomatisk behandling gis. Kan fjernes ved hemodialyse. Høyeste enkelt-dose administrert i kliniske studier er 3 g ceftolozan og 1,5 g tazobaktam. Se *Giftinformasjonens anbefalinger:* J01D I54.

Egenskaper: Virkningsmekanisme: Cefotolozan utøver baktericid effekt ved binding til viktige penicillinbindende proteiner (PBP). Dette fører til hemming av bakterienes celleveggsyntese og påfølgende celledød. Tazobaktam hemmer mange molekylære betalaktamaser i klasse A. For klinisk effekt mot spesifikke patogener og oversikt over resistensmekanismer, se SPC. **Absorpsjon:** C_{max} og AUC for ceftolozan/tazobaktam øker omtrent proporsjonalt med dosen innenfor et enkelt-doseområde på 250 mg til 3 g ceftolozan og 500 mg til 1,5 g tazobaktam. Ingen vesentlig akkumulering er observert etter gjentatte infusjoner hos friske voksne med normal nyrefunksjon. **Proteinbinding:** Lav. **Fordeling:** Gjennomsnittlig V_{dss} for friske voksne menn etter i.v. enkelt-dose på ceftolozan 1 g og tazobaktam 0,5 g er hhv. 13,5 liter og 18,2 liter. **Halveringstid:** Ca. 3 timer for ceftolozan og 1 time for tazobaktam. **Plasmaclearance** etter enkelt-dose: 4,1 - 6,7 liter/time. **Metabolisme:** Cefotolozan metaboliseres ikke i vesentlig grad. Tazobaktams betalaktamring hydrolyseres til en farmakologisk inaktiv metabolitt. **Utskilning:** Via nyrene.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Etter rekonstitusjon er kjemisk og fysisk bruksstabilitet vist i 4 dager ved 2-8°C. Legemidlet er lysømfintlig og bør beskyttes mot lys. Bør av mikrobiologiske hensyn brukes umiddelbart etter rekonstitusjon, og innen 24 timer ved oppbevaring 2-8°C.

Pakninger og priser: PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning: **1 g/0,5 g:** 10 × 20 ml (hettegl.) kr 10657,70. **Sist endret:** 08.06.2016

Refusjonsberettiget bruk: Palliativ behandling i livets slutfase.

Refusjonskoder: ICPC: -90 Palliativ behandling i livets slutfase (136), ICD: -90 Palliativ behandling i livets slutfase (136).

Vilkår: 136: Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

Referanse:

1. Zerbaxa SPC Juni 2018, avsnitt 4.1.



Indikasjoner¹

Zerbaxa er indisert til behandling av følgende infeksjoner hos voksne:

- Kompliserte intraabdominale infeksjoner
- Akutt pyelonefritt
- Kompliserte urinveisinfeksjoner

Det skal tas hensyn til de offisielle retningslinjene vedrørende riktig bruk av antibakterielle midler.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON:

KONTRAINDIKASJONER: Overfølsomhet overfor virkestoffene eller hjelpestoffene, overfølsomhet overfor cefalosporiner eller enhver annen type betalaktamantibiotika.

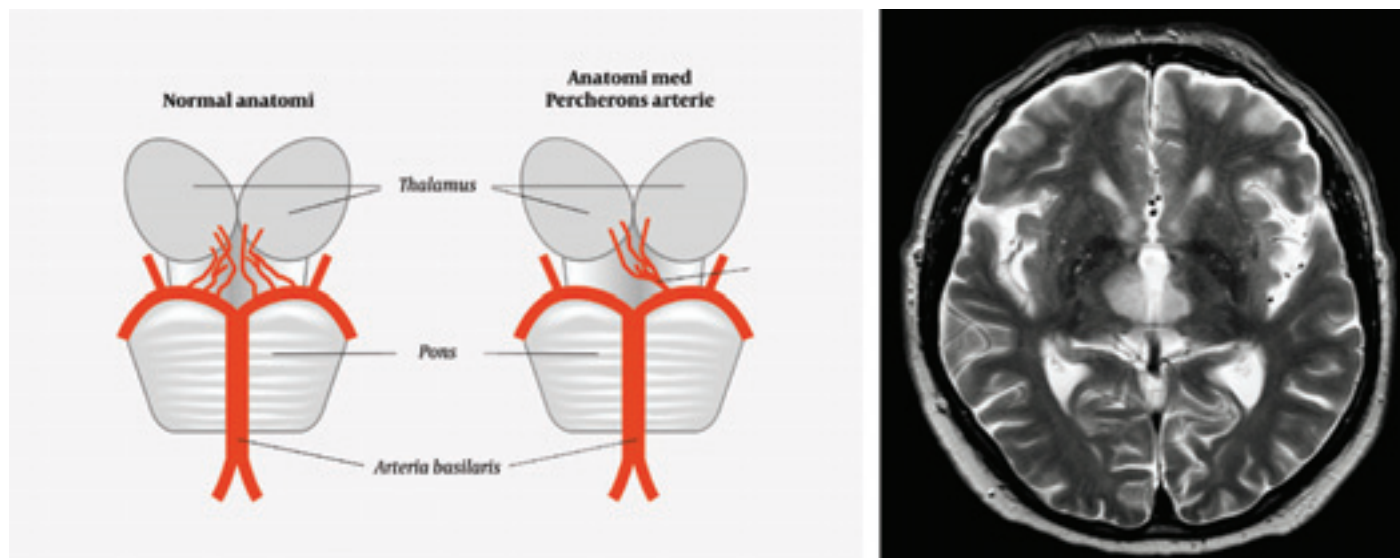
FORSIKTIGHET UTVISES VED: Dose justeres basert på nyrefunksjon. Anafylaktiske reaksjoner kan forekomme. Kollitt og pseudomembranøs kollitt er rapportert med ceftolozan/tazobaktam.

VIKTIGE BIVIRKNINGER: De vanligste bivirkningene som forekom hos pasienter som fikk Zerbaxa var kvalme, hodepine, forstoppelse, diaré og feber. De var vanligvis av lett eller moderat alvorlighetsgrad.

Før forskrivning av ZERBAXA se preparatomtalen.



Okklusjon av Percherons arterie



Thalamus forsynes vanligvis på begge sider av små grener avgående fra ipsilaterale a. communicans posterior, samt P1- og P2-segmenter av a. cerebri posterior. Den vanligste årsaken til skade i thalamus er trombose av deler av a. cerebri posterior. I 1973 beskrev den franske nevrologen Gérard Percheron (1930–2011) en sjelden anatomisk variant der en enkel gren fra a. cerebri posterior forsyner mediale deler av thalamus og nedre deler av mesencephalon på begge sider (1). Denne anatomiske varianten kalles Percherons arterie (bildet til venstre).

Okklusjon av Percherons arterie gir bilaterale infarkter i thalamus, hvilket er en uvanlig tilstand. Man klarer sjelden å påvise okklusjon av arterien ved bildediagnostikk, og diagnosen stilles indirekte ved funn av bilaterale infarkter i mediale thalamus med eller uten affeksjon av mesencephalon (2).

Symptomene kan være dramatiske, med akutt innsettende koma i tillegg til fokal-nevrologiske, nevropsykologiske og oftalmologiske utfall (unormale lysreflekser, nedsatt øyemotilitet eller ptose). Tidlig diagnostikk kan være utfordrende, siden det kliniske sykdomsbildet er uvanlig og fordi radiologiske undersøkelser i initial fase kan være uten sikre patologiske funn (3).

Vår pasient var en mann i slutten av 60-årene, som brått ble bevisstløs på ferie i utlandet. Han ble raskt hentet av ambulanse og kjørt til nærmeste sykehus. Det ble ikke gitt trombotisk behandling fordi årsaken til bevissthets-

tapet var uklar. Ved ankomst ble han intubert og man bemerket at venstre pupill var større enn høyre. CT caput og CT angiografi tatt innleggelsesdagen var uten aktuelle patologiske funn. MR caput tatt dag 4 av sykehusoppholdet påviste infarkter bilateralt medialt i thalamus (bildet til høyre).

Pasienten ble ekstubert dag 5 og overflyttet til lokalsykehus i Norge etter 14 dager. Han hadde da delvis tetraplegi med nedsatt funksjon i venstre sides ekstremiteter og paralyse i høyre sides ekstremiteter. Han klarte ikke å åpne øynene, men synet var intakt dersom man løftet øyelokkene for ham. Bevissthetsnivået fluktuerte, men ble gradvis bedre. Svelgfunksjonen kom seg gradvis, men ble ikke fullstendig normalisert. Det ble derfor anlagt PEG-sonde. Med fysioterapi greide han etter hvert å gå 50 m i prekestol. Pasienten hadde for lavt funksjonsnivå til å nyttiggjøre seg av rehabiliteringsavdeling og fikk fast plass ved sykehjem. Forløpet var komplisert med residiverende aspirasjonspneumonier og han døde omtrent etter ett år.

Pasientens pårørende har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Mottatt 5.4.2018, første revisjon innsendt 14.8.2018, godkjent 17.9.2018.

ARNHILD ØSTERÅS BØGSETH

Klinikk for medisin
Lovisenberg Diakonale Sykehus
er lege i spesialisering i indremedisin.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JELENA ZUGIC SOARES

jelenazugic.soares@lds.no
Unger-Vetlesens Institutt
Lovisenberg Diakonale Sykehus
er spesialist i indremedisin og ph.d.-kandidat.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RAGNHILD UNDETH

Kirurgisk klinikk
Lovisenberg Diakonale Sykehus
er ph.d., overlege og spesialist i radiologi.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JØRGEN VALEUR

Unger-Vetlesens Institutt
Lovisenberg Diakonale Sykehus
er ph.d., lege i spesialisering i indremedisin og i fordøysessykdommer og er leder ved instituttet.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Arnhild Østerås Bøgseth og Jelena Zugic Soares har bidratt like mye til denne artikkelen.

LITTERATUR

- Percheron G. The anatomy of the arterial supply of the human thalamus and its use for the interpretation of the thalamic vascular pathology. *Z Neurol* 1973; 205: 1-13.
- Arauz A, Patiño-Rodríguez HM, Vargas-González JC et al. Clinical spectrum of artery of Percheron infarct: clinical-radiological correlations. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 1083-8.
- Stamm BJ, Lineback CM, Skolarus LE et al. Artery of Percheron infarct: 12 cases and their complex clinical courses. *Neurohospitalist* 2018; 8: 141-5.

Analyser av data fra randomiserte studier

I mange randomiserte forsøk måler man en verdi både før behandling og ved oppfølging. Det er flere måter å analysere slike data på.

I en randomisert studie ble effekten av en lav dose klonidin på plasma-noradrenalin sammenlignet med placebo (1). Vi skal bruke data fra denne studien til å demonstrere forskjellige analysestrategier for randomiserte studier som har målinger utført før behandlingsstart. Vi begrenser oss her til pasienter som har målinger både ved start av studien og etter åtte uker: 52 i klonidigruppen og 48 i placebogruppen.

Analyse av utfall ved åtte uker

En sammenligning av gjennomsnittlig konsentrasjon av plasma-noradrenalin ved åtte uker viser at nivået var gjennomsnittlig 230 pmol/l (95 % konfidensintervall, KI, -31 til 491) lavere i klonidigruppen (tabell 1). Ulempen med å analysere data kun ved åtte uker er at vi ikke utnytter informasjonen som ligger i målingene gjort før behandling.

Analyse av endring

Et alternativ er å beregne differansen for hver pasient og sammenligne endringen mellom behandlingsgruppene. I eksemplet er reduksjonen 262 pmol/l (KI -4 til 528) større med klonidin sammenlignet med placebo (tabell 1). Hvis gjennomsnittsverdien før behandling er identisk i de to gruppene, vil den estimerte forskjellen i endring være lik forskjellen ved åtte uker, men konfidensintervall og p-verdi blir forskjellige med de to analysemetodene. Dersom korrelasjonen mellom målinger før og etter er høy, vil en analyse av endring med-

føre redusert variabilitet og dermed smalere konfidensintervall og lavere p-verdi. Analyse av endring gir altså bedre utnyttelse av data enn bare analyse av utfall etter åtte uker.

En analyse av prosentvis endring fra utgangsverdien vil som regel gi lavere teststyrke og leder ofte til ikke-normalfordelte data (2). På grunn av regresjon mot gjennomsnittet (3) er verken analyse av prosentvis endring eller absolutt endring egnet til å håndtere situasjoner hvor det er forskjell i utgangsverdi mellom de to gruppene, slik som i vårt eksempel.

Kovariansanalyse

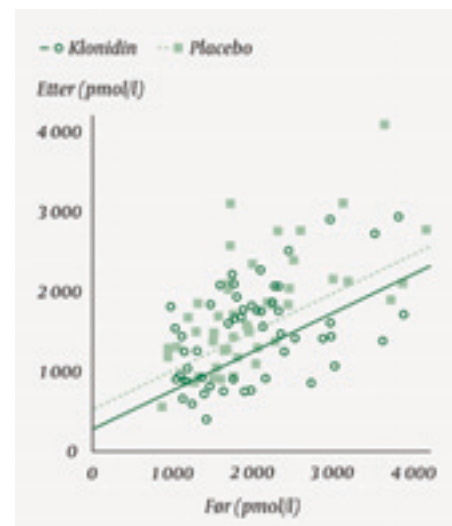
Kovariansanalyse (også kjent som ANCOVA, analysis of covariance) er en variant av lineær regresjon som estimerer parallelle regresjonslinjer for sammenhengen mellom før- og etter-verdi i hver av gruppene (figur 1). Estimert effekt av behandling er den loddrette avstanden mellom de to regresjonslinjene. I vårt eksempel er den estimerte effekten av klonidin 246 pmol/l (KI 29 til 462) (tabell 1).

Hvis det er forskjell mellom gruppene før behandling, slik som i vårt eksempel, der klonidigruppen har litt høyere gjennomsnitt enn placebogruppen, vil estimert effekt av behandling bli for liten dersom vi bare analyserer målinger etter behandling og for stor dersom vi bare analyserer endring. I en kovariansanalyse justeres imidlertid hver pasients etter-verdi for før-verdien. Estimert blir dermed upåvirket av forskjeller i utgangsverdi.

Kovariansanalyse har generelt høyere statistisk styrke enn andre metoder (2), og har også den fordelen at modellen kan utvides til å inkludere flere prognostiske faktorer.

Anbefaling

Vår generelle anbefaling for randomiserte studier med måling av utgangsverdien i tillegg til utfallsmålet, er å velge kovariansanalyse. Hvis korrelasjonen mellom målingene før og



Figur 1 Plasmakonsentrasjon av noradrenalin (pmol/l) før og etter åtte ukers behandling med klonidin (sirkler, $n = 52$) og placebo (kvadrater, $n = 48$) samt tilpassede regresjonslinjer (hvh. heltrukket og stiplet) fra kovariansanalyse. Basert på data fra (1).

etter er høy, kan analyse av endring være et godt alternativ. Uansett valg av strategi må antagelser om uavhengighet, tilnærmet normalfordeling og relativt like standardavvik i de to gruppene være oppfylt. Og sist, men ikke minst: Analysemetoden må beskrives i protokollen og ikke velges i etterkant basert på hvilken som gir den laveste p-verdien.

EVA SKOVLUND

eva.skovlund@ntnu.no

er professor i medisinsk statistikk ved Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie, NTNU, og seniorforsker ved Nasjonalt folkehelseinstitutt.

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

STIAN LYDERSEN

er dr.ing. og professor i medisinsk statistikk ved Regionalt kunnskapssenter for barn og unge – psykisk helse og barnevern (RKBU Midt-Norge) ved Institutt for psykisk helse, NTNU.

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

Tabell 1 Estimert forskjell i plasmakonsentrasjon av noradrenalin (pmol/l) mellom klonidin og placebo etter åtte ukers behandling. Basert på data fra (1).

	Klonidin, gjennomsnitt (SD) (n = 52)	Placebo, gjennomsnitt (SD) (n = 48)	Differanse (95 % KI)	P-verdi
Før behandling	2006 (751)	1974 (780)	32	
Analyse				
Etter 8 uker	1490 (604)	1720 (709)	230 (-31 til 491)	0,083
Endring	515 (712)	253 (620)	262 (-4 til 528)	0,053
Kovariansanalyse			246 (29 til 462)	0,026

LITTERATUR

- 1 Fagermoen E, Sulheim D, Winger A et al. Effects of low-dose clonidine on cardiovascular and autonomic variables in adolescents with chronic fatigue: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2015; 15: 117.
- 2 Vickers AJ. The use of percentage change from baseline as an outcome in a controlled trial is statistically inefficient: a simulation study. *BMC Med Res Methodol* 2001; 1: 6.
- 3 Bland JM, Altman DG. Some examples of regression towards the mean. *BMJ* 1994; 309: 780.

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

T **TABLETTER, filmdrasjerte 2,5 mg og 5 mg:** *Hver tablett inneh.:* Apiksaban 2,5 mg, resp. 5 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: 2,5 mg: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 5 mg: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** *Tabletter 2,5 mg og 5 mg:* Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transtorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse ≥II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av residerende DVT og LE (VTE) hos voksne (se forsiktighetsregler for hemodynamisk ustabile LE-pasienter). *Tabletter 2,5 mg:* Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. **Dosering: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF):** Normaldosering: 5 mg 2 ganger daglig. Behandlingen bør fortsettes over en lang periode. **Behandling av DVT og LE:** Normaldosering: 10 mg tatt oralt 2 ganger daglig i de første 7 dagene, etterfulgt av 5 mg tatt oralt 2 ganger daglig. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør være basert på forbigående risikofaktorer (feks. nylig gjennomgått kirurgi, trauma, immobilisering). **Forebygging av residerende DVT og LE (VTE):** Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. Når forebygging av residerende DVT og LE er indisert, bør dosen på 2,5 mg 2 ganger daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med apiksaban 5 mg 2 ganger daglig eller med en annen antikoagulant (se SPC for mer informasjon). Samlet behandlingsvarighet bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordel med behandling mot risiko for blødning. **Forebygging av VTE hos voksne ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:** Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. 1. Dose 12-24 timer etter kirurgisk inngrep. Tidspunkt må bestemmes ut fra vurdering av potensiell fordel av tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse og risiko for post-kirurgisk blødning. Etter elektiv hofteprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 32-38 dager. Etter kneprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 10-14 dager. Overgang fra/til andre preparater: Endring fra parenterale antikoagulantia til Eliquis (og omvendt) kan gjøres ved neste planlagte dose; disse legemidlene bør ikke administreres samtidig. Ved endring av behandling fra vitamin K-antagoniser (VKA) til Eliquis bør warfarin eller annen VKA-behandling seponeres og Eliquis igangsettes når internasjonalt normalisert ratio (INR) er <2. Ved endring fra Eliquis til VKA-behandling bør administrering av Eliquis fortsettes i minst 2 dager etter start av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering bør en INR-prøve tas før neste planlagte dose av Eliquis. Samtidig administrering bør fortsettes inntil INR er ≥2. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Ingen dosejustering nødvendig. Brukes med forsiktighet ved forhøyede leverenzymmer eller forhøyet totalbilirubin. Nedsatt nyrefunksjon: Ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon uten andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt) er dosejustering ikke nødvendig. Men ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin ≥133 µmol/liter forbundet med alder ≥80 år eller kroppsvekt ≤60 kg, er dosereduksjon nødvendig, 2,5 mg 2 ganger daglig anbefales. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR 15-29 ml/minutt) gjelder følgende anbefalinger: Ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF: Laveste dose, 2,5 mg 2 ganger daglig. For behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residerende DVT og LE (VTE) eller ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp): Apiksaban brukes med forsiktighet. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med CICR <15 ml/minutt, eller hos pasienter på dialyse, og apiksaban er derfor ikke anbefalt. Barn og ungdom <18 år: Ingen data tilgjengelig. Eldre: NVAF: Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier). VTEt og VTE: Ingen dosejustering nødvendig. Dosereduksjon ved spesielle kriterier: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF: Til pasienter med minst 2 av følgende karakteristika; alder ≥80 år, kroppsvekt ≤60 kg, eller serumkreatinin ≥133 µmol/liter, anbefales 2,5 mg 2 ganger daglig. Pasienter som gjennomgår konvertering: Apiksabanbehandling kan startes opp eller fortsettes hos pasienter med NVAF som kan ha behov for konvertering. Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, bør minst 5 doser apiksaban 5 mg 2 ganger daglig (2,5 mg 2 ganger daglig hos pasienter som oppfyller kriteriene for dosereduksjon (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier og Nedsatt nyrefunksjon)) gis før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulasjon. Dersom konvertering er nødvendig får 5 doser apiksaban kan gis, bør en metningsdose på 10 mg gis, etterfulgt av 5 mg 2 ganger daglig. Doseringsregimet bør reduseres til en metningsdose på 5 mg etterfulgt av 2,5 mg 2 ganger daglig dersom kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier og Nedsatt nyrefunksjon). Metningsdosen bør gis minst 2 timer før konvertering. Før konvertering bør det bekreftes at apiksaban er tatt som forskrevet. Beslutninger vedrørende behandlingsoppstart og -varighet bør ta hensyn til etablerte anbefalinger i retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling hos pasienter som gjennomgår konvertering. Administrering: Svevles med et glass vann. Kan tas med eller uten mat. Kan knuses eller oppløses i vann, 5% dekstrose i vann (D5W) eller eplejuice, eller blandes med eplemos og gis umiddelbart. Kan knuses og oppløses i 60 ml vann eller D5W og gis umiddelbart gjennom nasogastrisk sonde. Knuste tabletter er stabile i vann, D5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Aktiv, klinisk signifikant blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Lesjoner eller tilstand som vurderes som signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastrointestinal blødning, tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig hjerne-, spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intracerebrale vaskulære misdannelser. Samtidig behandling med noen andre antikoagulantia (feks. urafuksjonert heparin (UHF), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, dabigatran etc.) unntatt under spesifikke forhold rundt bytte av antikoagulantbehandling, eller når UHF er gitt ved doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentralvenøst eller arterielt kateter. **Forsiktighetsregler:** Blødningsrisiko: Pasienter overvåkes nøye for tegn til blødning. Brukes med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødninger. Behandling må avbrytes ved alvorlige blødninger. Kombinasjon med acetylsalisylsyre må anvendes med forsiktighet pga. potensielt høyere blødningsrisiko. Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig monitorering av ekksponering, kan en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-analyse være nyttig ved spesielle tilfeller hvor informasjon om apiksabanekksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, feks. overdose og akuttkirurgi. Mekaniske hjerteklaffer: Bruk av Eliquis er ikke anbefalt. Kirurgi og invasive prosedyrer: Eliquis bør seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi eller elektive prosedyrer ved moderat eller høy risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan ekskluderes eller hvor risikoen for blødning er uakseptabel. Eliquis bør seponeres minst 24 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer ved lav risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor enhver blødning som oppstår er forventet å være minimal, på et ukritisk område og som kan enkelt håndteres. Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes, bør forsiktighet utvises mht. økt blødningsrisiko. Denne blødningsrisikoen bør veies opp mot behovet for operasjonen. Eliquis bør igangsettes på nytt så fort som mulig etter invasive prosedyrer eller kirurgisk operasjon forutsatt at den kliniske situasjonen tillater det og tilstrekkelig homeostase er etablert. Midlertidig seponering: Seponering av apiksaban pga. aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer øker risikoen for trombose. Avbrytelse av behandling bør unngås, og dersom apiksaban må seponeres midlertidig for noen grunn, bør behandlingen gjenopptas så raskt som mulig. Spinal/epiduralanestesi eller punksjon: Når neuroaksial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i farenson for å utvikle epidural- eller spinalt hematom, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av innlagt epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apiksaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienter må jevnlig overvåkes for tegn og symptomer på neurologisk svekkelse (feks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom neurologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før neuroaksial intervensjon må legen vur- dere mulig nytte mot risiko hos antikoagulerende pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av apiksaban samtidig med innlagt epidural eller intratekalkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov, og basert på generelle PK-data, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 × halveringstiden) mellom siste dose av apiksaban og fjerning av kateter, og minst én dose bør utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apiksaban kan gis minst 5 timer etter at kateteret er fjernet. Erfaring med neuroaksial blokkade er begrenset, og ekstra forsiktighet anbefales ved bruk ved neuroaksial blokkade. Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi: Ikke anbefalt som et alternativ til urafuksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått under disse kliniske forholdene. Pasienter med aktiv kreft: Effekt og sikkerhet ved behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residerende DVT og LE (VTE) ved aktiv kreft er ikke fastslått. Nedsatt nyrefunksjon: Se Dosering. Eldre: Økende alder kan øke blødningsrisikoen. Forsiktighet utvises ved samtidig administrering av acetylsalisylsyre hos eldre, pga. potensielt høyere blødningsrisiko. Kroppsvekt: Lav kroppsvekt (<60 kg) kan øke blødningsrisikoen. Nedsatt leverfunksjon: Apiksaban er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Bør brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Pasienter med forhøyede leverenzymmer ALAT/ASAT >2 × ULN eller total bilirubin ≥1,5 × ULN var ekskludert i kliniske studier. Brukes med forsiktighet i denne populasjonen. Før behandlingsstart bør det utføres en leverfunksjonstest. Hoftebroddskirurgi: Ingen data foreligger, og bruk er ikke anbefalt. Laboratoriparametre: Små og varierende endringer i koagulasjonstester ved forventet terapeutisk dose. Hjelpestoffer: Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Hemmere av CYP3A4 og P-gp: Samtidig behandling med preparater som er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, som azolantimykotika (feks. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol og posakonazol) og hiv-proteasehemmer (feks. ritonavir) anbefales ikke, da det kan føre til en fordobling i AUC og 1,6 × økning i Cmax for apiksaban. Aktive substanser som ikke anses som sterke CYP3A4- og P-gp-hemmere (feks. diltiazem, naproxen, klaritromycin, amiodaron, verapamil, kinidin), er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av apiksaban i mindre grad, og ingen dosejustering er nødvendig. Diltiazem 360 mg 1 gang daglig, ga 1,4 og 1,3 × økning i hhv. gjennomsnittlig AUC og Cmax for apiksaban. Naproxen 500 mg enkeltdose, ga 1,5 og 1,6 × økning i hhv.gjennomsnittlig AUC og Cmax for apiksaban. Klaritromycin 500 mg 2 ganger daglig, ga 1,6 og 1,3 × økning i hhv. gjennomsnittlig AUC og Cmax for apiksaban. Induktorer av CYP3A4 og P-gp: Samtidig ad-ministrering med sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer (rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av apiksaban. Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, bør imidlertid apiksaban brukes med forsiktighet for forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, og for forebygging av residerende DVT og LE. Apiksaban er ikke anbefalt for behandling av DVT og LE hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, da effekten kan bli påvirket. Antikoagulantia, plateaggregasjonshemmere, SSRI/SNRI og NSAID: Pga. økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert. Samtidig bruk av platehemmere øker risikoen for blødning. Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med SSRI eller SNRI eller NSAID, inkl. acetylsalisylsyre. Etter operasjoner er andre midler som hemmer blodplateaggregering eller andre antitrombotiske midler ikke anbefalt ved samtidig bruk av apiksaban. Hos pasienter med atrieflimmer og tilstander som krever mono- eller dobbelterapi med platehemmer, bør en nøye vurdering av potensiell fordel mot potensiell risiko utføres for denne behandlingen kombineres med apiksaban. Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban. Legemidler forbundet med alvorlige blødninger som ikke er anbefalt samtidig med apiksaban, er feks. trombolytiske agens, GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tienopyridin, dipyridamol, dekstran, sulfapyrazon, vitamin K-antagonister og andre orale antikoagulantia. Aktivt kull: Administrering av aktivt kull reduserer apiksabanekksponering. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Ingen data på bruk hos gravide. Anbefales ikke under graviditet. Amning: Utskilles i melk hos dyr. Det er ukjent om apiksaban eller metabolitter utskilles i human morsmelk. Risiko for nyfødte og spedbarn kan ikke utelukkes. En beslutning må tas om amningen skal opphøre eller behandles med apiksaban skal avsluttes. Fertilitet: Studier på dyr viste ingen effekt på fertilitet. **Bivirkninger: Forebygging av VTE hos voksne som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp):** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymf: Anemi. Gastrointestinale: Kvalme. Hjerte/kar: Blødning, hematom. Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymf: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, hematochezi. Hjerte/kar: Hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Immunsystemet: Pruritus. Kjønnsganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning. Lever/galle: Unormal leverfunksjonstest, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod, økt γ -GT, økt ALAT. Lufteveir: Neseblødning. Nyre/urinveir: Hematuri. Øvrige: Blødninger etter operasjon (inkl. hematom etter operasjon, sårbldødning, hematom på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter), sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkl. hematom på snittstedet), operasjonsblødninger. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Rektalblødning, tannkjøttblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem og anafylaksi. Lufteveir: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Øye: Blødning i øyet. **Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymf: Anemi. Gastrointestinale: Kvalme, gastrointestinal blødning, rektalblødning, tannkjøttblødning. Hjerte/kar: Blødninger, hematom, hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Lever/galle: Økt γ -GT. Lufteveir: Nese-blødning. Nyre/urinveir: Hematuri. Øye: Blødning i øyet (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymf: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Hemoroideblødninger, blødning i munn, hematochezi. Hjerte/kar: Intraabdominal blødning. Hud: Hudutslett. Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem, anafylaksi, pruritus. Kjønnsganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning, Lever/galle: Unormal leverfunksjonstest, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod, økt ALAT. Lufteveir: Hemoptyse. Neurologiske: Hjerneblødning. Undersøkelser: Okkult blod. Øvrige: Blødning på administreringsstedet, traumatisk blødning, blødninger etter operasjon (inkl. hematom etter operasjon, sårbldødning, hematom på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter), sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkl. hematom på snittstedet), operasjonsblødninger. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Lufteveir: Blødning i lufteveiene. Neurologiske: Hjerneblødning. **Overdosering/Forgiftning:** Overdose kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandling avsluttes og årsaken utredet. Passende behandling, feks. kirurgisk hemostase eller transfusjon av friskt, frossent plasma bør vurderes. Hvis livstruende blødning ikke kan kontrolleres ved disse metodene, kan administrering av protrombinkompleksskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa vurderes. Ved alvorlige blødninger bør det vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist, avhengig av lokal tilgjengelighet. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F02 på www.felleskatalogen.no. **Pakninger og priser: 2,5 mg:** 10 stk. (blister) kr 163,00. 20 stk. (blister) kr 289,80. 60 stk. (endose) kr 786,90. 168 stk. (blister) kr 2138,10. **5 mg:** 14 stk. (blister) kr 213,70. 28 stk. (blister) kr 391,20. 56 stk. (blister) kr 740,70. 100 stk. (endose) kr 1294,20. 168 stk. (blister) kr 2149,60. 168 stk. blisterpakning (2,5 mg) har sol/måne-symbol på brettene. 100 stk. blisterpakning er en institusjonspakning. **Refusjon: Refusjonsberettiget bruk kun 2,5 mg:** Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått hofte- eller kneprotesekirurgi. *Refusjonsberettiget bruk 2,5 og 5mg:* Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transtorisk iskemisk anfall (TIA), alder f.o.m. 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter. **Refusjonskoder: ICPC -20** Tromboseprofylakse ved kirurgi, K78 Atrieflimmer/Flutter, K93 Lungeemboli, K94 Dyp venetrombose, **ICD -20** Tromboseprofylakse ved kirurgi, I26 Lungeemboli, I48 Atrieflimmer og atrieflutter, I80 Fleibitt og trombofleibitt, I82 Annen emboli og trombose i vener. **Refusjonsvilkår ICPC -20 og ICD -20:** 136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

Sist endret: 09.08.2018

Referanse: **1.** ELIQUIS (apixaban) preparatomtale (SPC) 18.06.2018. **2.** Garcia DA, Wallentin L, Lopes RD, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. Am Heart J. 2013 Sep;166(3):549-58. **3.** Xarelto (rivaroxaban) preparatomtale (SPC) 27.08.2018.

4. Lixiana (edoxaban) preparatomtale (SPC) 26.07.2018.

HVILKE VURDERINGER VILLE DU SELV HA GJORT?

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



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

Praktisk og nyttig informasjon ved bruk av ELIQUIS¹

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

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

Eliquis[®]
apixaban



Pensjonistdager med Olav Duun

Da Jostein Holmen rundet 60 følte han behov for å øve på pensjonisttilværelsen og kjøpte seg hytte. Da han nærmet seg 70, dristet han seg til å gå tur med kona midt i arbeidstiden.

– Etter hvert klarte vi å gå lange turer uten å få dårlig samvittighet, sier han stolt.

Når han ikke gikk tur, begynte han å nylse Olav Duuns romaner.

Interessen for Duuns forfatterskap ble vakt allerede i barndommen.

– Jeg husker godt da jeg som 12-åring hørte Toralf Sandøs opplesningsserie av seksbindsverket Juvikfolket på namdalsdialekt. Det var andaktsstemning i familien, vi satt musestille rundt radioen og lyttet. Duun har fulgt meg siden, men da jeg var i full jobb ble tiden for knapp til å fordype meg i hans litteratur.

Med sine doktorøyne oppdaget han at Duuns romaner har mange og lange beskrivelser av sykdom og uhelse.

– Det hadde jeg ikke lagt merke til før. Duun er kjent for sine skildringer av eksistensielle utfordringer, men egentlig er

det ikke rart han har så stort fokus på sykdom og død. Det var en del av hverdagen til menneskene på en helt annen måte enn i dag hvor det å ha god helse er normalen.

Lesevverdige sykdomsbeskrivelser

Olav Duun-sitater er en egen kategori for Duun-entusiaster. I korte setninger ligger lag på lag med livsvisdom, gjerne ispedd humor og ironi. Når Per-Anders ligger på det siste og skal dø av lungebetennelse, sier han: «Ingen sak å døy når det er klårver og månskin! Og va vi itj heldig som har brent før jul?». For i et skikkelig gravøl skulle det selvsagt skjenkes brennevin. «Å døy, sa han med seg sjølv, det må no gå det. Å bli gammel er verre», sier Odin en gang etter å ha besøkt bestemoren.

Vi fordyper oss i Jostein Holmens pasjon

for den store namdalske forfatteren mens hans faglige meritter i legelivet må stå på vent. Forskerkarrieren hans fenger mindre enn litteraturstudier med medisinsk tilsnitt.

Tuberkulose preget samfunnet rundt forrige århundreskifte, og er naturlig nok den vanligste sykdommen i Duuns bøker.

– Det er få eller ingen av dagens generasjon av leger som har sett de mange tragiske uttrykkene som denne sykdommen hadde, sier Jostein Holmen og utdypet:

– Det må ha gjort dypt inntrykk på dem som hadde det tett inn på livet. Jeg mener kunnskapen om tuberkulosens herjinger er noe vi bør ta vare på. Vi skal bare noen timer med fly før dette er realiteten den dag i dag. Dessuten kan antibiotikaresistensen utvikle seg til noe som ligner på maktesløsheten man hadde overfor tuberkulosen for hundre år siden.



Duuns første roman, *Marjane*, kom ut i 1908. Den kan også leses som en historie om tuberkulose.

– Særlig måten han beskriver tabuet rundt tuberkulose på, tror jeg er typisk for denne tiden.

Spanskesyken er rammen for den klassiske scenen i *Juvikfolket* da Astri blir syk og mannen Laurits og hovedpersonen Odin seiler over fjorden i storm for å hente medisiner. På vei tilbake kullseiler de, men det er bare plass til én på båthvelvet. Odin ofrer seg og drukner, Laurits klarer å komme hjem med medisinen til kona. «Det er vel berre brennvin, men ta det lell», sier Laurits. Hendelsen er lagt til 1918 da det var forbudstid, det vil si at salg av alkohol var forbudt. Legene visste nok at de ikke hadde effektiv medisin å gi og skrev ut brennvin, kanskje mest som trøst.

– Det var på den tid da begrepet «doktorsprit» kom i bruk, forteller Holmen og fortsetter: – Vi skal ikke henge ut legenes håndtering, de visste nok inderlig vel at de sjelden kunne gjøre noe for å berge pasientene, men placeboeffekten var nok stor. Legen kom med ro og trøst og ga folk en følelse av at alt som kunne gjøres, ble forsøkt.

«Hva er egentlig forskjellen på å måle folks blodtrykk eller kolesterolnivå og å kartlegge genene deres?»

Det velter opp kunnskap om Olav Duun når Jostein Holmen får lov å snakke fritt.

– Nøden tvang folk til å sette bort barn.

Det gjør vondt å lese når mora til Odin må gi fra seg gutten sin, født utenfor ekteskap, fordi hun har giftet seg. På tur over myrene til hans nye hjem er det vanskelig å holde samtalen i gang, og moren spør Odin: «Ka tenkje du på Odin?», og han svarer: «Æ tenkje på at æ e berre sju år».

Vi får begge en klump i halsen, vi har hørt dette mange ganger før, men det er tunge ord å svelge.

Kun notiser om «spanska»

Pensjonisttilværelsen gir ham også tid til å være aktiv i Verdal historielag. Her har han funnet spennende medisinske opplysninger fra tidligere tider. I Verdal døde 53 mennesker av spanskesyken i løpet av et par måneder høsten 1918. Epidemien er omtalt i et par små notiser i lokalavisen.

– Når vi vet at det bodde 5 000–6 000 mennesker i kommunen, og de fleste som døde var i alderen 15–35 år, er det utro-



JOSTEIN HOLMEN

Født i Verdal 1947

Cand.med. Universitetet i Oslo 1973

Dr.med. Universitetet i Oslo 1992

Primærlege i Verdal kommune 1975–2000

Helsetjenesteforsker ved HUNT fra 1984

Førsteamanuensis og professor ved NTNU 1996–2017

Leder av HUNT 1984–2008

Ridder av 1. klasse av St. Olavs Orden for innsatsen for norsk folkehelse 2011

lig å tenke på at dette ikke skapte kjempeoverskrifter i avisene. Jeg tenker mye på hvordan menneskene opplevde denne katastrofen. Kanskje var det å miste unge i tuberkulose så vanlig at ingen så dette som oppsiktsvekkende. Men det illustrerer hvor forskjellig holdningen til at unge dør var den gangen sammenlignet med i dag. Dette er ikke lenger siden enn at mine foreldre levde på den tiden, sier han ettertenksomt.

Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag

Jostein Holmen var primærlege i 25 år, i mange år på deltid. Han forteller at forskerkarrieren er et resultat av et feministisk prosjekt.

– I et svakt øyeblikk lovet jeg å være hjemmeværende husfar det året kona ville jobbe i Oslo for å ferdigstille sin spesialitet. Så leste jeg en liten annonse i lokalavisen der professor Peter F. Hjort og fylkeslege Edvard Fjærtøft søkte etter en som kunne se på kvaliteten av blodtrykksbehandlingen i Nord-Trøndelag. De anslo dette som en tre måneders jobb.

Han slår ut med hendene: – Og siden har jeg holdt på med forskning på folkehelse. Etter kort tid fikk vi ideen om en stor befolkningsundersøkelse i fylket. Mange spurte om det var mulig å forske i Nord-Trøndelag, selv Trondheim var litt provinsielt til slikt arbeid i 1980-årene. Men for meg var både Oslo og Trondheim så usentralt at dit ville jeg slett ikke flytte.

Holmen forteller at professor Hjort slet med å få ham til forstå at han måtte ta doktorgrad hvis han ville fortsette med dette arbeidet.

– Min tanke var at i Verdal trengte ingen doktorgrad.

Kona Turid ble senere en viktig aktør i HUNT, Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag, som leder av Ung-HUNT gjennom mer enn 20 år. Hun ble dermed en av de viktigste kollegene og medarbeiderne hans. Han betoner hennes engasjement som en klar forutsetning for hvordan han har kunnet arbeide.

– Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag har vært en slags «livsstil» for hele familien. Det ser ut til at det har smittet over på neste generasjon: Sønnen vår, som også er lege, tok i 2017 doktorgraden på HUNT-data, og datteren vår, som er klinisk psykolog, brukte Ung-HUNT-data i sin hovedoppgave.

Han har klare tanker om hvorfor HUNT har klart seg så godt.

– Nordtrøndere har sterk eiendomsfølelse til dette. Fylkeskommunen har vært en svært god støttespiller og bidratt både økonomisk og politisk. I tillegg egner fylket seg godt fordi vi er passe store, vi har hatt få politiske stridigheter og ingen store byer som dominerer. Vi har vært billige i drift, og mange har likt at det skjer noe i fylket som ellers dels har vært et fraflyttingsfylke.

– Hva er det viktigste resultatet du ser etter 30 års drift?

– Forskning handler om å bygge stein på stein. Vi har hatt et bredt fokus og dermed skapt en forskningsarena der forskere som aldri har samarbeidet før har kunnet møtes. De fleste kliniske fag er representert hos oss. Dessuten kobles medisin og kulturelle forhold og gjør det mulig å klekke ut tverrfaglige ideer. For eksempel er sans for humor og helse et spennende felt. Vi har en teolog

som jobber sammen med genetikere. Det er i det hele stor forskningsaktivitet, slik at det nå er ca. 500 pågående HUNT-prosjekter, det publiseres omtrent 100 vitenskapelige artikler årlig. Antallet doktoravhandlinger basert på HUNT-data har passert 200.

De siste årene har molekylærgenetikk kommet sterkt på banen.

– Det har åpnet et stort nytt forskningsfelt der vi egentlig bare har sett begynnelsen ennå.

«Min generasjon er vokst opp med en holdning om at det ikke skulle være så store forskjeller mellom folk»

Han fortsetter ivrig: – En visjon er å komme frem til en mer presis behandling. For eksempel er dagens blodtryksbehandling på mange måter primitiv, det er som å skyte med hagle. Vi bruker tabletter der bare noen få av hundre har nytte av behandlingen, på den måten at de unngår hjerte- og karsykdom. De andre har i beste fall ingen effekt. Vi vet ikke hvem som har nytte av våre tiltak, men vi vet at vi driver med mye unødvendig behandling. Her kommer genetikken inn, jeg synes det må være lov å ha forventninger til forskningen på dette området.

– Mange lar seg skremme av at genene deres lagres og i verste fall kan misbrukes dersom de faller i gale hender. Hvilke tanker har du om det?

– Etter mitt syn er det ikke riktig å tenke deterministisk om genetisk forskning. Sva-

rene om et menneske kan jo ikke leses direkte av genene, det er kun risiko og sannsynligheter vi kan si noe om. Hva er egentlig forskjellen på å måle folks blodtrykk eller kolesterolnivå og å kartlegge genene deres? spør han retorisk og avslutter:

– Epigenetikken, der genene kan skrues av og på av miljøfaktorer, gjør kunnskap om genetisk disposisjon for sykdom komplisert. Her er det svært mye vi ikke vet ennå.

Dagens medisinske utfordringer

– Den medisinske verden i dag er totalt forskjellig fra det Olav Duun beskriver for 100 år siden, men den har også endret seg mye fra den gang du var ferdig utdannet lege. Hvilke tanker gjør du deg om medisins rolle i det moderne samfunnet?

– En av de største utfordringene vi har i dag er de sosioøkonomiske helseforskjellene i samfunnet. De ser ut til å bli bare større og større og er i stor grad knyttet opp mot utdanning. HUNT-tall bekrefter dette. Jeg er spent på HUNT 4-undersøkelsen som ruller og går i disse dager, men er redd vi da ser enda større ulikheter enn tidligere. Dette gjør sterkt inntrykk på meg. Min generasjon er vokst opp med en holdning om at det ikke skulle være så store forskjeller mellom folk.

– Det er et tankekors at på tross av den kunnskapen vi har lagt på bordet, skygger politikerne unna å finne effektive tiltak som kan gjøre noe med ulikhetene i helse, sier Holmen. – Vi vet at tiltak på individnivå hjelper lite, det er på gruppenivå man kan skape endringer i en befolkning. Men folkehelse er ingen valgvinner, man får ikke så store resultater i en valgperiode på fire år. Her burde vi fått tverrpolitiske allianser, slik de prøver med oljepolitikk, forsvarspolitikk og i miljøspørsmål.

– Er ikke dette spørsmål du kunne tatt tak i og jobbet med overfor politikerne? Med din bakgrunn burde du jo bli hørt.

– Dette er en oppgave som krever innsats fra mange, jeg rekker nok ikke å gjøre noe i min levetid, sier han og fortsetter: – En av de store «elefantene» i helsepolitikken er alkoholen, som er den underliggende faktoren i mange sykdomsforhold. Ingen tar opp dette, det er nesten et tabuområde. Selv om det selvfølgelig er bakenforliggende årsaker til at folk drikker, er alkoholen i seg selv et så stort folkehelseproblem at tiltak for å få ned totalkonsumet ville gitt en formidabel helsegevinst, avslutter han.

JANNIKE REYMERT

jannike.reymert@gmail.com



Referanser:

1. Tresiba® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 10.07.2018)
2. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al for the DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2017;
3. Tresiba® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 10.07.2018)
4. Tresiba® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 10.07.2018)

Tresiba«Novo Nordisk»

C Insulinanalog, langtidsvirkende.

ATC-nr.: A10A E06

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

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

Dosering: Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag. Fleksibilitet i valg av administreringstidspunkt tillates når det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag, men klinisk erfaring med dette mangler hos barn og ungdom. 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. Doserer 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 uker. 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 basalinulin 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 basalinulin 1 gang daglig, basalbolusbehandling, eller behandling med blandingsinsulin eller selvblandet insulin, kan overgangen fra basalinulin til insulin degludec gjøres enhet for enhet basert på tidligere basalinulindose, etterfulgt av individuelle dosejusteringer. En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalinulin bør vurderes ved overgang fra basalinulin 2 ganger daglig og ved overgang fra insulin glargin (300 E/ml), etterfulgt av individuell dosejustering. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:** Måling av glukose må intensiveres, og insulinosen 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 basalinulin 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 insulinosen 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 tetting, noe som kan føre til under- eller overdosering. Pasienten skal kaste nålen etter hver injeksjon. **FlexTouch ferdigfylt penn:** Med ferdigfylt penn 100 enheter/ml kan det administreres en dose fra 1-80 enheter pr. injeksjon, i trinn på 1 enhet. Med ferdigfylt penn 200 enheter/ml kan det administreres en dose fra 2-160 enheter pr. injeksjon, i trinn på 2 enheter. Dosestøtteren viser 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. 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 insulinidose i forhold til insulinbehovet kan føre til hypoglykemi. Hos barn (spesielt ved basal-bolusregimer) er det viktig å tilpasse insulinidoser med matinntak og fysisk aktivitet for å minimere risikoen for hypoglykemi. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivert insulinbehandling), kan oppleve endring i vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer 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 forvarslar på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. **Hyperglykemi:** Administrering av hurtigvirkende insulin anbefales ved alvorlig hyperglykemi. Uttilstrekkelig dosering og/eller avbrytelse av behandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til diabetisk ketoacidose. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hypoglykemi og økt insulinbehov. Ved diabetes mellitus type 1 fører ubehandlet hyperglykemi etter hvert til diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. Skifte til insulin av annen type, annet merke eller fra annen tilvirker, må skje under medisinsk kontroll og kan kreve doseendring. **Kombinasjon med pioglitazon:** Tilfeller av hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes, og pasienten skal observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. **Hvordan unngå feilmedisinering:** Insulinetiketten skal kontrolleres for hver injeksjon, for å unngå utilsikket 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 godt 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, som 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 insulinidosen for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi.

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

Betablokkere 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, betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende kan øke insulinbehovet: Orale antikonseptjonsmidler, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, veksthormon og danazol.

Graviditet, amning og fertilitet: **Graviditet:** Ingen klinisk erfaring med bruk hos gravide. Dyrestudier har ikke vist forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksitet 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. **Amning:** 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:** Reproduktionsstudier på dyr har ikke indikert negativ effekt på fertilitet.

Bivirkninger: **Svært vanlige (≥1/10):** Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi¹. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet². **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Hud: Lipodystrofi³. Øvrige: Perifert ødem. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Immunsystemet: Overfølsomhet⁴, urticaria. **Spesielle pasientgrupper:** Ingen indikasjon på forskjeller mht. frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos eldre, barn og ungdom (>1 år til <18 år) og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon i forhold til den generelle populasjonen.

¹ Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfoll, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller t.o.m. dødsfall.
² Inkludert hematoma, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmfølelse samt klump på injeksjonsstedet. Vanligvis milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling.
³ Inkludert lipohypertrofi, lipoatrofi. Kontinuerlig variasjon av injeksjonsstedet innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen.
⁴ Manifestert ved hevelse i tunge og lepper, diaré, kvalme, tretthet, kløe.

Overdosering/Forgiftning: Hypoglykemi kan utvikles i sekvensielle faser. **Symptomer:** Varierer fra mattet, sult, svette og krampet 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. **Ab-sorpsjon:** Etter s.c. injeksjon dannes oppløselige og stabile multiheksamere som danner et insulindepot i det subkutane vevet. Insulin degludec monomerer spaltes gradvis av fra multiheksamerne 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 jevt fordelt gjennom første og andre 12-timers periode. Virkningstiden er >42 timer innenfor terapeutisk doseområde. Steady state-konsentrasjon i serum nås etter 2-3 dager ved daglig administrering. Doseproposjonalitet ved total eksponering er observert etter s.c. administrering innenfor terapeutisk doseområde. Kravene til bioekivalens 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 anbrudd eller medbrakt som reserve:** FlexTouch (ferdigfylt penn): Oppbevares ved høyst 30°C eller ved 2-8°C (i kjøleskap) i maks. 8 uker. La pennenheten sitte på 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 743,80. **Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn: 100 enheter/ml:** 5 x 3 ml¹ (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 743,80. **200 enheter/ml:** 3 x 3 ml¹ (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 885,30.

Refusjon: **'A10A E06_1 Insulin degludec**
Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 1 diabetes mellitus
Refusjonskode:

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
T89	Diabetes type 1	E10	Diabetes mellitus type 1

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, barnesykdømmer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet

Sist endret: 22.06.2018
Basert på SPC godkjent av SLV: 10.07.2018
Pris per august 2018



changing diabetes

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

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

TRESIBA®
insulin degludec

Tresiba® (insulin degludec) ved type 2-diabetes:

En kardiovaskulær sikkerhetsstudie:
Bekreftet kardiovaskulær sikkerhet*
og lavere forekomst av alvorlige hypoglykemier**
sammenlignet med Lantus® (insulin glargin 100 E/ml)¹

*HR 0,91 [95 % KI 0,78; 1,06] $p < 0,001$ **HR 0,60 [95% KI 0,48; 0,76] $p < 0,001$

Tresiba® gir en flat og stabil glukosenedsettende effekt^{1,2}



● Kan gi opptil 80 enheter per injeksjon (1-80)³

● Kan gi opptil 160 enheter per injeksjon (2-160)³

DEVOTE^{1,2}

Randomisert, dobbeltblindet kardiovaskulær sikkerhetsstudie. 7637 pasienter med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko ble studert i median 2 år.

Primært endepunkt^{1,2}

Kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt, ikke-fatal hjerneslag. (for non-inferiority). Kardiovaskulær sikkerhet av Tresiba® ved sammenligning med insulin glargin ble bekreftet (HR 0,91 95% KI 0,78;1,06, $p < 0,001$ for non-inferiority).

Sekundært endepunkt^{1,2}

Tresiba® var overlegen sammenlignet med Lantus® (insulin glargin 100 E/ml) med hensyn til en lavere frekvens av alvorlige hypoglykemiske hendelser og en lavere andel personer som opplevde alvorlig hypoglykemi. Adjudikerte alvorlige hypoglykemier (HR 0,60 95% KI 0,48;0,76, $p < 0,001$ for superiority), eventrate (Tresiba® vs Lantus®): 3,70 pr 100 pasientår vs 6,25 pr 100 pasientår.

Indikasjon

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

Refusjonsberettiget bruk

Behandling av type 1 diabetes mellitus.

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
T89	Diabetes type 1	180, 181
ICD		Vilkår nr
E10	Diabetes mellitus type 1	180, 181

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, barnesykdokter eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet

Utvalgt sikkerhetsinformasjon⁴

Kun til s.c. injeksjon i lår, overarm eller abdominalvegg. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. I de tilfeller der det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag tillater Tresiba® fleksibilitet i valg av tidspunkt for administrering av insulinet. Glemt dose anbefales tatt så snart det oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseregime med 1 daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Det er ingen klinisk erfaring med fleksibilitet i doseringstidspunkt hos barn og ungdom. Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og de første påfølgende uker. Dose og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater må ev. justeres. Hypoglykemi kan forekomme dersom insulin dosen er for høy i forhold til insulinbehovet. Reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme, disse er milde og forbigående, og forsvinner normalt ved fortsatt behandling. En egen kardiovaskulær sikkerhetsstudie (DEVOTE) er gjennomført for insulin degludec (Tresiba®)¹. Det er viktig at alle bivirkninger og uønskede medisinske hendelser som oppstår under behandling rapporteres til Statens Legemiddelverk eller Novo Nordisk.

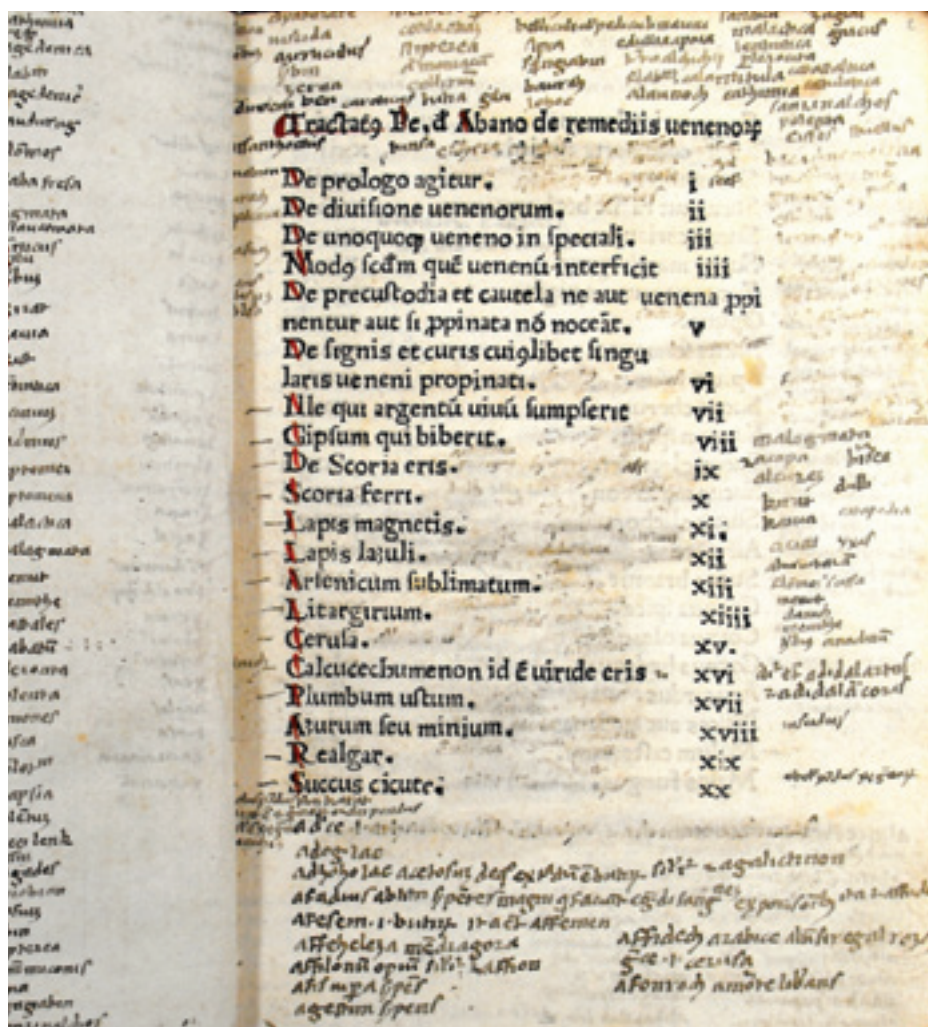
Tresiba® i ferdigfylt penn finnes i to styrker

Ved forskrivning skal legen forsikre seg om at korrekt styrke er angitt på resepten. Pasienten skal ha opplæring i riktig bruk av Tresiba® ferdigfylt penn. Se felleskatalogen.no for ytterligere informasjonsmateriell.

Les fullstendig preparatomtale før forskrivning av Tresiba®.

Medisinen mellom linjene

Border, skriblerier, utgulinger, fotnoter, innholdsfortegnelser, fonter, illustrasjoner, kommentarfelt og design er også medisin.



Petrus de Abano (1257–1316) var en italiensk filosof og professor i medisin. I boka *De venenis* som er basert på arabiske kilder, og som blant annet omhandler gifter, er medisinske tilstander og medisinalplanter sirlig ordnet kolonnevis med tilhørende notater og annotasjoner. Robert MacLean argumenterer for at disse tekstene ble skrevet for ettertiden, i datidens paniske ambisjon om å bevare «alt». Derfor ble også de tilføyde notatene rubrisert og ordnet med kapitaliserte forbokstaver i rødt for å ordne informasjonen for senere generasjoner. Illustrasjon: Petri de Abano. *De venenis*. Roma: Georgius Sachsel and Bartholomaeus Golsch, ca. 1475. Gjengitt etter tillatelse fra University of Glasgow Library, Special Collections.

A lese en gammel bok full av understrekninger og skriblerier kan være irriterende. Samtidig kan border, margnotater, tegninger, bilder og utgulinger gi en tilgang til historien som

vi kanskje ikke har vært tilstrekkelig oppmerksom på, i hvert fall innen medisinsk historie. Denne påstanden er utgangspunktet for antologien *Medical Paratexts from Medieval to Modern* om et relativt nytt forskningsfelt, nemlig medisinsk paratekst eller ikke-tekstlig medisinsk tekst.

Boken innledes med at redaktørene Hannah C. Tweed og Diane G. Scott omtaler det mystiske tilfellet Mary Toft, som i 1726 fødte ni kaniner, bevitnet av en britisk kirurg. Tilfellet medførte stor pressedeckning og fikk sagnomsust karakter blant annet fordi det figurerte i sketsjer og ballader. Etter at Toft gjennomgikk gjentatte bevitnede kaninfødsler ble hun brakt til London for å bli grundig undersøkt av kirurger, medisinerne og mannlige jordmødre. Det ble der avslørt at ektemannen hadde forsynt henne med døde kaniner som hun hadde benyttet under «fødslene». Etter å ha blitt truet med tvunget keisersnitt tilsto hun udåden.

Hvilken rolle spiller Tofts historie i en bok om medisinsens paratekst? Avsløringen medførte et skred av innlegg fra blant annet leger, kirurger og jordmødre, og redaktørene argumenterer for at debatten, med all den tekst som ble produsert, bedre kan forstås om vi analyserer ikke bare tekstene selv, men også deres paratekst. Paratekst defineres og avgrenses ulikt, og i bredeste forstand omfatter det alt rundt hovedteksten som selv formidler informasjon og mening (para betyr «ved siden av») på gresk). Parateksten omfatter periteksten – for eksempel illustrasjoner, omslag, kolofon, annotasjoner i marginen, overskrifter, noteapparat – altså det som er knyttet til selve hovedteksten, men som selv ikke er del av den. Paratekst omfatter også epiteksten, dvs. tekst

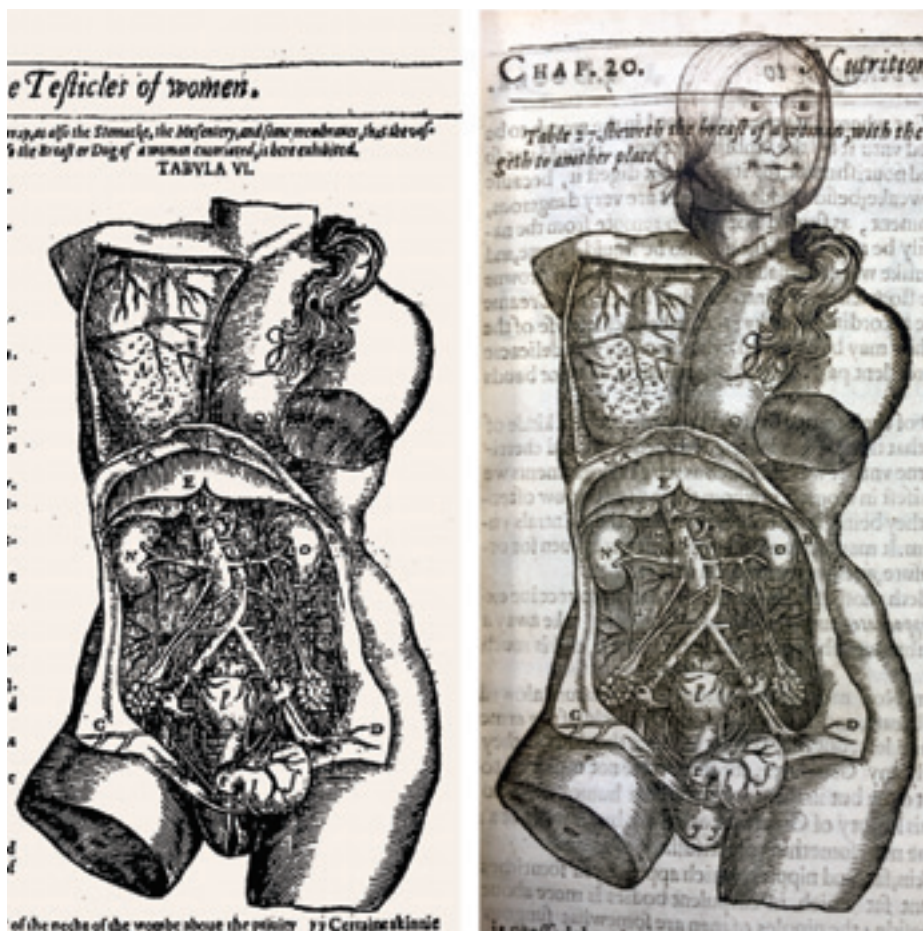
produsert utenfor den opprinnelige teksten, slik som litteraturanmeldelser, tilsvær, korrespondanser, offentlige debatter, pressemeldinger. Epiteksten forteller oss om de sosiale, politiske og kulturelle faktorene som formet tekstproduksjonen.

Et viktig poeng som redaktørene understreker, er at paratekst alltid medierer mellom forfatter, forlegger og leser: paratekst er relasjonell. I Tofts tilfelle demonstrerer en slik paratekstanalyse hvordan kvinnekroppen ble objekt i en kamp der mange hadde behov for å forsvare sin kunnskap og profesjon, ikke minst siden så mange fagfolk hadde blitt ført bak lyset. Analysen viser også hvordan nye muligheter for publisering i det 18. århundret ble tatt i bruk av en stadig mer selvsikker legeprofesjon.

Medisinsk-erotisk kunnskap

Boken inneholder ni kapitler i tillegg til introduksjonskapitlet, og de fleste forfatterne har bakgrunn fra historie, litteratur og språkfag. Spennvidden er stor: tidsmessig fra det 14. århundret til det 21., og temamesig fra illustrerte flyveblad fra det 17. århundret som reklamerte for kvakksalveres kirurgiske inngrep, til sykepleieres oversatte dagboknotater fra første verdenskrig. Dette vitner igjen om forfattere som selvbevisst sjonglerer mellom ulike roller – feminister, profesjonelle, øyevitner, historikere. En slik perspektivbredde gir tyngde til argumentet om paratekstens betydning for historieskrivning. På den annen side er det fare for at argumentet kan bryte sammen dersom eksemplene ikke oppleves å være relaterte. Redaktørene har klart å balansere disse hensynene godt.

Fire kapitler vakte særlig interesse hos denne leseren. Harry Newman demonstrerer overbevisende hvordan trykte kilder ikke bare er passive objekter, men aktører både i tiden de ble skrevet og i påfølgende generasjoner. Det viser han ved å undersøke anatomiverket *Mikrokosmographia: A Description of the Body of Man* utgitt i England i 1615. Gjennom bokens inskripsjoner finner Newman indikasjoner på at bøkene ikke bare ble lest av lærde, men også av vanlige folk og at de var eid og ble lest av både kvinner og menn. Særlig illustrasjoner av kvinners anatomi skapte debatt i medisinske kretser og ble funnet usømmelige. I påfølgende utgaver ble den lille streken i vulva, som hadde visualisert spalten mellom kjønnsleppene, fjernet. Det medførte, ifølge Newman, et påfallende nærvær av det fraværende



Figur 1 Figuren viser en kvinnelig torso i to forskjellige utgaver av boken *Mikrokosmographia: A Description of the Body of Man* av Helkiah Crooke. Til venstre er originalutgaven utgitt 1615, til høyre utgaven fra 1631 der spalten mellom kjønnsleppene har blitt sensurert bort. I andre versjoner har lesere tegnet vulvaspalten inn på nytt. På illustrasjonen til høyre fra 1631-utgaven har en leser påtegnet et hode i penn. Sensureringen, avsensureringen og personaliseringen av torsoen er eksempler på at parateksten synliggjør et historisk forhold mellom forfatter, utgiver og leser. Illustrasjon til venstre: Helkiah Crooke. *Mikrokosmographia*, 1615. Reel position: STC/1409:01. Henry E. Huntington Library and Art Gallery. Gjengitt etter tillatelse fra ProQuest Early English Books Online (www.proquest.com), må ikke gjengis uten tillatelse. Illustrasjon til høyre: Foto ved Robert MacLean. Gjengitt etter tillatelse fra University of Glasgow Library, Special Collections.

(fig 1). Nettopp ved å fjerne/slatte/retusjere det vovete ble det forbudte fetisjert. Ved å analysere bøkens paratekst av både advarende («det som kommer kan virke støtende») og unnskyldende karakter («hvorfor er det viktig å publisere dette?»), demonstreres en medisinsk-erotisk kunnskap og de medisinske paratekstenes fetisjistiske funksjon.

Tvillingberørelse: ubehaget i kulturen

I et annet kapittel undersøker Louise Powell samspillet mellom tekst og bilder i to engelske jordmorbøker fra det 17. århundret. I datidens fødselslære var berøring ansett som et viktig diagnostisk hjelpemiddel. Ved å palpere kunne jordmor identifisere

tvillingsvangerskap som ga seg til kjenne ved en sagittal kløft over mors buk. Slik kunne sammenvokste tvillinger, som ble ansett som «monstrøse svangerskap», skilles fra vanlige tvillinger. Det premisset hvilte imidlertid på tanken om at det kun var interaksjon mellom tvilling og mor (og mellom sammenvokste tvillinger), men ikke mellom vanlige tvillinger selv. Slik kunne berøringspraksisen som diagnostisk verktøy problematisk forsvares i læreboktekstene, men Powell fremhever at illustrasjonene samtidig fortalte en annen, mer kompleks historie. For her holder tvillingene fast i både hverandres armer og ben (fig 2). Samspillet mellom tekst og paratekst formidler en nervøs dobbelthet: På den ene



Figur 2 Tvillinger in utero i Thomas Chamberlaynes bok for jordmødre, *The Compleat Midwife's Practice Enlarged* fra 1656. Mens det i teksten ble fremholdt at tvillingene ikke berørte hverandre, ble tvillingene på illustrasjonene vist å holde fast i hverandres armer og ben. Denne dobbeltheten formidlet et ubehag i samtiden ved praksisen om å skille tvillinger etter fødselen. Foto: Thomas Chamberlaynes. *The Compleat Midwife's Practice Enlarged*, London: J.P. Fellow of the College of Physicians, 1697. Fritt tilgjengelig ved U.S. National Library of Medicine. Digital Collections.

siden berører tvillinger hverandre ikke og kan derfor diagnostiseres utenfra (tekst), på den annen side berører de hverandre og formidler derigjennom at de innehar et spesielt bånd (illustrasjoner/paratekst). Powell finner begrunnelsen for tekstbøkernes doble budskap i datidens utbredte praksis med å skille tvillingene fra hverandre etter fødsel. Siden det var antatt at mor ikke ville ha nok melk til begge, beholdt mor kun én. Den andre ble gitt til en amme. Samspillet mellom tekst og bilde formidler at denne praksisen innebar et visst kulturelt ubehag, samtidig som atskillelsespraksisen kunne forsvares: Ja, tvillinger har et spesielt bånd, men det er sterkt nok til å tåle separasjonen etter fødselen.

«Paratekst defineres og avgrenses ulikt, og i bredeste forstand omfatter det alt rundt hovedteksten som selv formidler informasjon og mening»

Paratekst og medisinske kredibilitet

Laura Mainwaring analyserer hvordan emballasje og reklame for farmasøytiske produkter sier noe om paratekstens innvirkning på det medisinske markedet med legemiddelprodusent, apotek og konsument i overgangen fra det 19. til det



Figur 3 *The Chemist and Druggist* var et magasin rettet mot salg av legemidler til apotek. Parateksten i denne Wellcome Brand-reklamen fra 1916 for bedøvelsesmidlet kloroform kommuniserte flere budskap: en selvbevisst farmasøytisk industri på fremmarsj (monumentale industribygninger i moderne nyklassisistisk stil), en paranoia for forskninger (flaske i naturtro størrelse, forpakning og forsegling) og et varemerke (Wellcome brand, Trade Mark). Foto: Wellcome Collection.

20. århundret. Patenterte medisiner var noen av de første produktene som ble distribuert på nasjonalt plan, allerede fra det 17. århundret, og legemidler har derfor spilt en tidlig rolle i reklamens historie. En vesentlig formalisering av varemerker skjedde ved den britiske loven *Trade Marks Registration Act of 1875*, som definerte et varemerke som et visuelt kjennetegn eller logo. Det medførte at legemiddelemballasje og -reklame ble merket med typografisk tekst eller logoer som tydelig signaliserte et bestemt varemerke. Mainwaring leser produktene og reklamens paratekst som uttrykk for et behov for å demonstrere autensitet og troverdighet i et i økende grad depersonalisert kapitalistisk marked,

der direkte relasjoner mellom produsent og forbruker var brutt, for eksempel gjennom apotekene (fig 3). Parateksten demonstrerer derfor, mener Mainwaring, at produsentene hadde større tillit til forbrukernes vurderingsevne når det kom til legemidler enn hva som tidligere har vært antatt. Paratekstens materialitet (f.eks. legemiddelflasker, varemerkestempler, forsiktighetsdeklarasjoner, forpakninger og reklame) forteller derfor to historier. For det første sier den noe om hvordan legemidler har blitt kommunisert til befolkningen gjennom historien. For det andre demonstrerer den hvordan legemidlene ved overgangen til det 20. århundret hadde fått nye funksjoner og i økende grad henvendte seg direkte til forbrukeren. Parateksten pekte derfor fremover mot et århundre der legemidler og medisinen så til de grader skulle komme til å spille en dominerende rolle i samfunnsutviklingen og menneskers liv.

«Samlet sett utvider boken vår forståelse av medisin som papirteknologi»

I det siste kapitlet tar Robert MacLean oss med på en svipptur gjennom annotasjoner, skriblerier og indekseringer i tekstbøkers marg – såkalt marginalia – i et utvalg medisinske inkunabler (bøker trykt med gammel trykkkunst før år 1500) og trykkilder om syfilis fra perioden 16.–18. århundre. Et av MacLeans poeng er at katalogisering og arkivering av slike metadatarike kilder er svært tidkrevende og koster mye penger. Kun en brøkdel av tidlige trykte kilder har blitt katalogisert på et tilstrekkelig detaljert nivå, som igjen representerer en betydelig begrensning for forskning på medisinsk marginalia.

Historien som blir

Samlet sett utvider boken vår forståelse av medisin som papirteknologi. Ikke bare ser vi hvordan medisin i stor grad har handlet om å skrive for samtid og ettertid, men også hvordan samtidens tekst har fortsatt å virke i ettertiden. Boken leverer et godt argument for at om vi tillegger parateksten kanskje like stor vekt som selve teksten – og tar med illustrasjoner, fonter, innholdsfortegnelser og fotnoter, publiseringsformat, tegninger og notater i marginen, mottagelse, korrespondanser og brev – kan det åpne opp for nye perspektiver på tekstenes dialogiske, aktive og historiske funksjoner.

Men paratekst er ikke bare et fenomen i historiske tekster. Tidsskriftet der denne artikkelen er publisert, er fullt av paratekst som (kanskje) fremtidens historikere vil analysere for å forstå medisinen rundt starten av det 21. århundret: Vi inviterer kunstnere til å illustrere forsiden for å gi andre blikk på original forskning, kommentarfeltene gjør at artikler trykt på papir får nytt liv på nett, og nye artikkelsjangertyper skal gjøre det lettere for oss å organisere kunnskapen.

Et av historikerens kraftigste og viktigste virkemidler er kontekstualisering – dvs. å plassere en tekst, et arkivmateriale, et objekt, i sin tid og forstå den på datidens premisser. Med det trekkes andre tekster, andre diskurser, sosiale, politiske og kulturelle forhold inn for å forstå sammenhengen teksten ble skrevet i. Men kontekstualisering har også blitt kritisert for å være en «lettvin» måte å forklare noe historisk som man ikke har undersøkt nok i detalj (1). Historien blir en «svart boks» hvor fortiden bare er, atskilt og uten referanse til nåtiden, og hvor historikerens oppgave bare er å finne ut av hvordan «ting egentlig var».

Men historie er også noe man gjør; historien er noe som blir til (2). Tekster er ikke bare passive representasjoner av svunnen



AKTUELL BOK

Hannah C. Tweed,
Diane G. Scott, red.
*Medical paratexts from
medieval to modern.
Dissecting the page.*
London: Palgrave
Macmillan, 2018.

tid. De agerte på tidspunktet de ble skrevet, de ble brukt i generasjoner etterpå og de fortsetter å virke i nåtiden i vår forståelse av fortid, nåtid og fremtid. Det er nettopp dette poenget jeg synes kommer tydelig frem i denne lille, men nydelige antologien, der tidens spor får figur. Kontekst er latin for «å veve sammen». Tekster reiser på tvers av og vever sammen tid. Retter vi øynene mot parateksten, blir tiden og situasjonen teksten oppsto og virket i litt mindre passiv og litt mer levende. Det gjør at vi kan forstå fortidens medisin litt bedre – og kanskje også få noen nye perspektiver på egen praksis.

Mottatt 9.8.2018, godkjent 19.9.2018.

KETIL SLAGSTAD

ketil.slagstad@legeforeningen.no
er lege og medisinsk redaktør i Tidsskriftet.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen
interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Felski R. Context Stinks! *New Lit Hist* 2011; 42: 573–91.
- 2 Asdal K, Jordheim H. Texts on the move: textuality and historicity revisited. *Hist Theory* 2018; 57: 56–74.

▼Lixiana «Daiichi Sankyo»

c Antitrombotisk middel.

ATC-nr.: B01A F03

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

ke på å lokalisere blødningen. Antikoagulasjonseffekten kan ikke måles på en pålitelig måte med standard laboratorieprøver. **Eldre:** Samtidig bruk med ASA foretas med forsiktighet pga. potensielt høyere blødningsrisiko. **Nedsatt nyrefunksjon:** AUC var økt med 32%, 74% og 72% hos personer med hhv. lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Se Dosering. **Nyrefunksjon ved NVAF:** Brukes kun etter nøye vurdering av individuell tromboemboli- og blødningsrisiko hos pasienter med NVAF og høy Cl_{CR} . Cl_{CR} bør overvåkes i begynnelsen hos alle pasienter og deretter når klinisk indisert. **Nedsatt leverfunksjon:** Skal brukes med forsiktighet ved lett til moderat leverfunksjon, se Dosering. **Seponering for kirurgi eller andre intervensjoner:** Seponering for å redusere blødningsrisikoen ved kirurgiske eller andre prosedyrer, skal skje så snart som mulig og minst 24 timer før prosedyre. Ved vurdering av prosedyreutsettelse skal økt blødningsrisiko veies mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Behandling bør gjenopptas så snart som mulig etter kirurgisk inngrep eller andre prosedyrer, dersom tilstrekkelig hemostase er etablert, da det tar 1-2 timer for antikoagulasjonseffekten inntre. Parenteral antikoagulant bør vurderes hvis orale legemidler ikke kan tas under eller etter kirurgisk intervensjon, og deretter bytte til edoksaban 1 gang daglig oralt. **Andre legemidler som påvirker hemostasen:** Samtidig bruk av ASA, P2Y12-hemmere av blodplateaggregasjon, andre antitrombotiske midler, fibrinolytisk terapi, SSRI eller SNRI, og kronisk bruk av NSAID kan øke blødningsrisikoen, se Interaksjoner. **Kunstige hjerteklaffer og moderat til alvorlig mitralstenose:** Ingen data, bruk er ikke anbefalt. **Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolysse eller lungeembolektomi:** Ingen data, bruk er ikke anbefalt. **Pasienter med aktiv kreft:** Effekt og sikkerhet ved behandling og/eller forebygging av VTE hos pasienter med aktiv kreft er ikke fastslått. **Laboratorieparametre for koagulasjon:** Antikoagulasjonseffekten kan anslås med en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-test som kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser ved spesielle tilfeller, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi. **Kjøring av bil og bruk av maskiner:** Ingen/ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se B01A F03. **P-gp-hemmer:** Samtidig bruk med P-gp-hemmer kan gi økt plasmakonsentrasjon av edoksaban, se Dosering. **P-gp-induktorer:** Samtidig bruk av P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt (prikkrøperikum)) kan gi redusert plasmakonsentrasjon av edoksaban. Brukes med forsiktighet sammen med P-gp-induktorer. **P-gp-substrater:** Ingen dosejustering nødvendig ved samtidig bruk med digoksin. **Antikoagulanter, blodplateaggregasjonshemmere, NSAID, SSRI og SNRI:** Samtidig bruk med andre antikoagulanter er kontraindisert. Samtidig bruk med ASA (100 mg eller 325 mg) øker blødnings-tiden. Samtidig bruk med høydose ASA (325 mg) øker C_{max} og AUC ved steady state med hhv. 35% og 32% for edoksaban. Samtidig kronisk bruk med høydose ASA er ikke anbefalt. Samtidig bruk med ASA-doser > 100 mg/døgn kun foretas under medisinsk tilsyn. Kan gis samtidig med lavdose ASA (≤ 100 mg/døgn). Hemmere av blodplateaggregasjon: Samtidig bruk av tienopyridiner gir økt risiko for blødning. Svært begrenset erfaring med samtidig bruk med dobbel blodplateaggregasjonshemmerterapi eller fibrinolytika. NSAID: Samtidig bruk av naproxen øker blødnings-tiden. Samtidig bruk av NSAID gir økt risiko for blødning. Kronisk bruk av NSAID sammen med edoksaban er ikke anbefalt. SSRI og SNRI: Mulig økt blødningsrisiko pga. effekten av SSRI/SNRI på blodplater. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Begrensede data. Reproduksjonstoksisitet er vist hos dyr. Skal ikke brukes under graviditet. Kvinner i fertil alder skal unngå å bli gravide under behandling. **Amming:** Utskilles i melk hos dyr. Skal ikke brukes under amming. Det må vurderes om ammingen skal avbrytes eller behandling avsluttes. **Fertilitet:** Ingen humane data. **Bivirkninger: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Magesmerter, nedre GI-blødning, øvre GI-blødning, oral/faryngeal blødning, kvalme. Hud: Kutan bløtvevsblødning, utslett, pruritus. Kjønnsgorganer/bryst: Vaginalblødning (frekvens vanlige hos kvinner < 50 år). Lever/galle: Økt bilirubin i blodet, økt γ -GT. Lufteveier: Neseblødning. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine. Nyre/urinveier: Makroskopisk hematuri/blødning i ureter. Undersøkelser: Unormale leverfunksjonstester. Øvrige: Blødning på punksjonssted. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Blod/lymfe: Trombocytopeni. Hjerne/kar: Annen blødning. Hud: Urticaria. Immunsystemet: Overfølsomhet. Lever/galle: Økt ALP i blodet, økte transaminaser, økt ASAT. Lufteveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakraniell blødning (ICH). Øye: Konjunktival/skleral blødning. Intraokulær blødning. Øvrige: Blødning på operasjonssted. **Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$):** Gastrointestinale: Retroperitoneal blødning. Hjerne/kar: Perikardblødning. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, allergisk ødem. Muskel-skjelettsystemet: Intramuskulær blødning (uten kompartmentsyndrom), intraartikulær blødning. Nevrologiske: Subaraknoidal blødning. Øvrige: Subdural blødning, prosedyrerelatert blødning. **Overdosering/forgiftning: Symptomer:** Overdose kan gi blødninger. **Behandling:** Ved blødningskomplikasjoner må behandling utsettes eller seponeres. Behandling tilpasses etter alvorlighetsgrad og lokalisering av blødning. Eget symptomatisk behandling kan benyttes, slik som mekanisk kompresjon, kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter eller blodplater. 4-faktorprotrombin-komplekkskonsentrat (PCC), 50 IE/kg, reverserer effekten ved livstruende blødninger som ikke kan kontrolleres av transfusjon eller hemostase. Rekombinant faktor VIIa kan overveies, men data vedrørende klinisk nytte er begrenset. Edoksaban er trolig ikke dialyserbart. **Se Gittinformasjonens anbefalinger:** B01A F03. **Egenskaper: Virkningsmekanisme:** Svært selektiv, direkte og reversibel hemmer av faktor Xa, serinproteasen i siste del av den vanlige koagulasjonskaskaden. Hemmer fri faktor Xa og protrombinaseaktivitet. Hemmer av faktor Xa reduserer trombindannelse, forlenger koagulasjonstiden og reduserer risikoen for trombedannelse. **Absorpsjon:** C_{max} innen 1-2 timer. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 62%. Doseproporsjonal farmakokinetikk for doser på 15-60 mg. **Proteinbinding:** Ca. 55% (in vitro). **Fordeling:** Vd er 107 liter. Ingen klinisk relevant akkumulering ved dosering 1 gang daglig. **Halveringstid:** Ca. 10-14 timer. Steady state oppnås innen 3 dager. Total clearance er ca. 22 (± 3) liter/time. **Metabolisme:** Metabolisme ved hydrolyse, konjugering eller oksidering via CYP3A4/5. Edoksaban er et substrat for P-gp, men ikke for OATP1B1, OAT1 eller OAT3 eller OCT2. Den aktive metabolitten er et substrat for OATP1B1. **Utskillelse:** Ca. 35% via nyre, resten via galle og tarm. **Pakninger og priser: 15 mg:** 10 stk. (blister) kr. 284,60. **30 mg:** 30 stk. (blister) kr. 781,20. 100 stk. (blister) kr. 2519,30. **60 mg:** 30 stk. (blister) kr. 781,20. 100 stk. (blister) kr. 2519,30. **Sist endret:** 21.09.2018

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



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

ÉN GANG DAGLIG - LIXIANA® ▼ (edoxaban)

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

LIXIANA® én gang daglig
til dine voksne pasienter:¹

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

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



Product under license of Daiichi Sankyo Europe GmbH



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



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

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

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

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON FOR LIXIANA® (edoxaban)

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

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

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

Før forskrivning av LIXIANA®, se preparatomtalen.

Mot en helhetlig og humanistisk psykiatri – lærdommer fra Italia

I år er det 40 år siden en totalreformasjon av italiensk psykiatri. Hvordan har det gått og hva kan vi lære?



Marco Cavallo er en treskulptur bygd av pasienter og ansatte på Manicomio di Trieste i 1973. Den er basert på en ekte hest som tjente på sykehuset og som skulle avlives, men ble reddet da pasientene krevde at den skulle få bo på sykehuset frem til naturlig død. Skulpturen skal symbolisere frihet og menneskeverd til de innlagte. Senere ble den et symbol for Basaglia-loven. Foto: Davide Folloni, lisensiert under CC BY 2.0

tråd med anbefalingene fra Verdens helseorganisasjon (WHO) har norsk psykiatri de siste 20 årene i økende grad blitt desentralisert (1). Tilbudet ved de distriktpspsykiatriske sentrene (DPS) og i primærhelsetjenesten har blitt utvidet, mens antall døgnplasser har blitt redusert, alt i henhold til *Opptrappingsplanen for psykisk helse (1998–2008)* (2). I henhold til kommunehelsetjenesteloven skal kommunehelsetjenesten ivareta forebygging, omsorg, rehabilitering og generell behandling. Spesialisthelsetjenesteloven fastslår at spesialisthelsetjenesten skal begrense sin oppgave til utredning og spesialisert behandling og at helsehjelpen skal være kostnadseffektiv (3). Spesialisthelsetjenesten innen psykisk helsevern strever med å redusere bruken av tvang, og det er trykk på sengeplasser sentralt. Plassene fylles i stor grad av farlige pasienter og pasienter dømt til behandling. Vi som jobber i den offentlige psykiske helsetjenesten, opplever at de distriktpspsykiatriske sentrene nå er så presset at de stadig må redusere sitt oppdrag. Det som skulle være hjørnesteinen i behandlingen av pasientene, er nå ofte kun et stoppested på vei ut til kommunen. Tjenestene blir mer fragmenterte til tross for gode intensjoner, samarbeidsmøter og individuelle planer. Brukerne må forholde seg til et stort antall aktører. Rammene våre gjør at fagfolk bruker stadig mer tid på forvaltning og mindre tid på fleksible tjenester til brukerne. I dette landskapet kunne vi kanskje trenge inspirasjon fra andre land som har løst utfordringene annerledes? Vi dro på studietur til Italia, landet som inspirerte Verdens helseorganisasjon til å satse på en mer desentralisert og human psykiatri. Har vi fortsatt noe å lære?

Basaglia-loven

Psykiatrien i Italia i 1950-årene var preget av store asylers. Det ble brukt mye udokumentert tvang, pasientene ble ofte passivisert

og hadde få eller ingen rettigheter. Asylene var stort sett et sted for oppbevaring og minnet om fengsler (4). Dette var utgangspunktet for bevegelsen som jobbet for en demokratisk og human psykiatri, ledet av den karismatiske og revolusjonære psykiateren Franco Basaglia (1924–80). I 1960-årene var det mye oppmerksomhet om «det terapeutiske samfunn», men Basaglia kjempet også for å åpne, for deretter å legge ned, asylene i Italia. Kampen resulterte i psykiatireformen Lov 180 av 1978, også kalt Basaglia-loven. Den innebar at alle offentlige psykiatriske institusjoner skulle legges ned, og det skulle bygges lokale sentre for mental helse. Pasientene skulle behandles i sitt nærmiljø basert på frivillighet. En psykososial tilnærming skulle lede til mening, frihet og integrering i samfunnet (5).

I modellen som vokste frem, hadde hver helseregion et lokalt psykiatridepartement med flere lokale psykiatriske sentre, rehabiliteringssenger og en akuttpsykiatrisk sengepost ved lokalsykehuset. De lokale psykiatriske sentrene var hovedsetet for all behandling, skulle være døgnåpne, og man kunne ta kontakt uten henvisning. Sentrene hadde senger til disposisjon og skulle tilby tverrfaglig behandling med et helhetlig fokus. Ved bruk av tvang var det kun behandlingsskriteriet som gjaldt, og hos farlige pasienter ble rettsvesenet koblet inn (5, 6).

Nå som loven feier sitt 40-årsjubileum, er det mye diskusjon i Italia om det psykiatriske tilbudet. Mange hevder at tilbudet er altfor dårlig og at det trengs en ny stor bevegelse innen fagfeltet for å gjenopplive engasjementet og videreutvikle den italienske psykiatrien (4). Italiensk psykiatri er preget av store regionale forskjeller: Helseregionene er selvstendige, og det er store forskjeller i driften. Pengene som blir brukt på det psykiatriske departementet i hver helseregion, varierer mellom 2,1 % og 6,5 % av det totale helsebudsjettet i regionen. De totale utgiftene innen psykisk helse er nå kun 3,5 % av det totale helsebudsjettet (6). Spesielt i Nord-Italia synes loven å fungere etter hensikten. Det brukes lite tvang og det er lite behov for sentrale senger. Trieste er kroneksemplet. Andre steder i Italia hvor det lokale tilbudet er redusert, brukes det mer tvang (6).

På besøk i Trieste

Fem fagfolk som alle jobber innen psykiatrien i Oslo, var tidligere i år på studietur til Trieste. På veien besøkte to av oss Roma, der

vi hadde vært på tilsvarende tur før. Kolleger tegnet et negativt bilde av den italienske psykiatrien. Sentre har ikke ressurser til å holde døgnåpent, og de greier ikke å hjelpe alle som trenger det. Manglende ressurser ble dels forklart med finanskrisen i Italia, men også med at det går mye penger ut av psykiatrien til private klinikker og sykehjem.

Inntil nylig hadde Italia en atskilt retts- og sikkerhetspsykiatri som tok hånd om dem som ble vurdert som farlige, og kunne dømmes til behandling. Sikkerhetspsykiatrien ble i 2015 flyttet fra justisdepartementet til helsedepartementet. Vi ble fortalt at farlige pasienter og pasienter dømt til behandling nå får denne i små forsterkede sikkerhetspsykiatriske enheter med fokus på behandling, sosialpsykiatri og rehabilitering.

«I dette landskapet kunne vi kanskje trenge inspirasjon fra andre land som har løst utfordringene annerledes?»

Deretter gikk turen til Trieste. Programmet var organisert av Verdens helseorganisasjons Collaboration Centre for Research and Training samme sted, og vi fikk besøke forskjellige psykiatriske tilbud. Direktøren for det mentale helsedepartementet i Trieste, Roberto Mezzina, hevdet at det var ekstremt lite bruk av tvang, få innleggelse og forsvinnende få utageringer lokalt. Stor-Trieste har ca. 240 000 innbyggere og fire lokale psykiatriske sentre med seks sengeplasser hver. Hvert senter har 60 000 innbyggere i opptaksområdet. Det er kun seks akuttpsykiatriske sengeplasser i hele Trieste.

I Norge fyller farlige og krevende pasienter sentrale sengeplasser. Hvor er de i Trieste? Vi ble forklart at siden man har fokus på menneskerettigheter og frihet til individet, så følger det et ansvar med friheten. De fleste kriminelle sitter i fengsel, og ved behov for psykiatrisk oppfølging følger det lokale psykiatriske senteret opp. Den rettspsykiatriske enheten i Trieste var tom under vårt besøk. De som hadde blitt henviset, var ferdigbehandlet og rehabilitert tilbake til samfunnet.

Arbeidskooperative har en sentral plass i behandlingen og rehabiliteringen av pasientene. Det jobbes aktivt med meningsfulle aktiviteter, også her med

individuelle tilpasninger i sentrum. Koope-rativene skal være nyttige og konkurransedyktige. Myndighetene tilrettelegger med arbeidsstipend og sosialstipend, og bedrifter som ansetter personer med nedsatt funksjonsevne slipper å betale arbeidsgiveravgift.

Ved det lokale psykiatriske senteret, Barcola, hørte vi om en fleksibel tilnærming med pasientens prosjekt i sentrum. Om brukere blir dårligere og avviser hjelp, så blir de ikke gitt opp: «Brukeren har rett til å gå, men vi har rett til å gå etter.» Hvis en syk person nekter å ta imot behandling, fortsetter man å bry seg, oppsøker vedkommende og tilbyr fleksible løsninger. Det medfører en del forhandlinger og krever stor tålmodighet. Mye av virksomheten er ambulansetjeneste, og om lag 100 brukere er innom senteret daglig for gruppebehandling, samtaler, praktisk hjelp og brukerstyrte grupper. Vi fikk vite at to tredeler av brukerne har en psykoselidelse, men det ble understreket at tilbud og tiltak ble bestemt ut fra funksjon og behov, ikke bare diagnose. Medisiner blir gitt i samsvar med internasjonale retningslinjer med et mål om lavest mulig effektive dose. Terapien er helhetlig med hovedvekt på relasjon, pasientens prosjekt og kontinuitet. Vårt inntrykk sammenfaller med funnene i en kvalitativ nederlandsk studie av tilbudet i Trieste (7).

Ved akuttpsykiatrisk sengepost er oppholdet kortest mulig, ofte bare én natt. Pasientene kommer gjerne ved kriser kveld og natt. Målet er å få til frivillig behandling og at de kommer ut til senteret raskest mulig. Trenger pasienten innleggelse ved akuttavdelingen, følger behandler fra senteret opp under innleggelsen.

De sosiale tjenestene bedrev mye oppsøkende virksomhet, frivillig arbeid med aktiviteter og matutdeling. Det ble referert til Basaglia, menneskeverd, frihet, fleksibilitet og integrering i samfunnet. Helse- og sosialarbeiderne fremsto som oppriktig engasjerte i situasjonen til brukerne og var villige til å strekke seg langt for å hjelpe. De snakket varmt om samarbeidspartnere. Vi ble slått av et system der alle syntes å trekke i samme retning. Innbyggerne i Trieste sies å være mer reserverte og skeptiske enn andre steder i Italia, så det ble sagt at det man har fått til i Trieste, har man fått til på tross av en lukket og skeptisk kultur.

I Trieste er det angivelig ingen private klinikker og sykehjem. Pasienter med ruslidelser og psykiske lidelser behandles

i rusomsorgen i egne programmer. Psykiatrien veileder ved behov. Pasienter med lettere psykiske lidelser håndteres av fastlegen, eventuelt psykologer og private psykiatere.

Noe å lære?

Det er vanskelig å sammenligne systemer og virkeligheter som befinner seg i land med forskjellige sosioøkonomiske ordninger, demografi og kultur. Vi tror likevel at vi har mye å lære av italiensk psykiatri. Det ble tydelig hvor sårbar modellen er om ikke hjørnesteinen fungerer. Der det ikke settes inn nok ressurser ved de lokale psykiatriske sentrene, blir det vanskelig å få til den kontinuiteten og tilgjengeligheten som trengs for å forebygge at pasientene blir dårligere. Å få til en god frivillig behandling ved tilbakefall krever tid og fleksibilitet. Alternativt får vi en opphopning av syke pasienter som behøver et høyere omsorgsnivå og mer tvang. I Italia følger pengene i stor grad pasientene. Der det benyttes private klinikker, blir det mindre penger igjen i det offentlige tilbudet. Vi ble fortalt at flere steder i Italia har dette ført til et dårlig fungerende psykisk helsevesen, uten at regionene nødvendigvis bruker mindre penger totalt.

Nøkkelen synes å være helhetlig behandling, tilgjengelighet, fleksibilitet og kontinuitet. Med helhetlig behandling menes

også forebygging, omsorg og rehabilitering. I behandlingen av de sykeste pasientene blir et slikt skille kunstig. Vi ser i Norge at dette kan føre til både overlapp av og mangelfulle tjenester og at behandlingen blir unødvendig fragmentert. Kontinuitet og tilgjengelighet ved de psykiatriske sentrene må ses på som en svært viktig del av forebyggingen. Behandler og senteret følger pasienten der pasienten er, uansett om det er hjemme eller i fengsel.

«Nøkkelen synes å være helhetlig behandling, tilgjengelighet, fleksibilitet og kontinuitet»

Også i Norge ønsker vi å være fleksible, men det er vanskelig å møte pasienten ute og å være tålmodig under tidspress og lange ventelister. Det snakkes om sømløse overganger og tett samarbeid, men i hverdagen må vi stadig begrense oss. I spesialisthelsetjenesten må vi rettighetsvurdere, begrense, skrive ut raskere enn ønskelig – og ofte til for magre tjenester i kommunen. Kommunene skal ta seg av omsorg, forebygging, rehabilitering og generell behandling. Sam-

tidig tilsier retningslinjene at de skal gi tjenester på lavest mulig nivå. Vi har erfaring med forskjellige bydeler i Oslo som er svært regel- og vedtaksstyrt, og det blir lite rom for tilgjengelighet og fleksibilitet. Pasientene faller ofte mellom to stoler. Mynighetene har gjort mange tiltak de senere år som skulle utløse rettigheter hos brukerne. I praksis tenker vi at disse ofte innskrenker mulighetene for individuelle tilpasninger. Men som et tilbud til de sykeste har det også blitt etablert enkelte fleksible ambulante team (flexible assertive community treatment, FACT) i samarbeid mellom spesialist- og kommunehelsetjenesten.

Vårt inntrykk er at vi i Norge har mer spesialisert behandling, flere psykologer og mer psykoterapi i det offentlige (selv om krav til effektivitet er i ferd med å begrense tilbudet) og bedre døgnavdelinger enn i Italia. Det godet vil vi bevare. Men kan vi optimalisere psykiatrien ved å reintegrere noen av oppgavene som er flyttet til primærhelsetjenesten? Eller kunne vi i et spleiselag mellom spesialist- og kommunehelsetjenesten fått til flere samlokaliserte lokale psykiatriske sentre à la de fleksible ambulante teamene, men med utvidet tilgjengelighet?

Mottatt 14.7.2018, første revisjon innsendt 8.8.2018, godkjent 14.8.2018.

VERONICA VAAGE-KOWALZIK

uxvaag@ous-hf.no

er seksjonsoverlege ved Nydalen DPS døgn, Oslo universitetssykehus.

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

ARMIN VAAGE-KOWALZIK

er overlege ved Psykiatrisk avdeling, Lovisenberg Diakonale Sykehus.

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

LITTERATUR

- 1 Distriktspsykiatriske sentre – med blikket vendt mot kommunene og spesialiserte sykehusfunksjoner i ryggen. IS-1388. Oslo: Sosial og helsedirektoratet, 2006.
- 2 St.prp. nr. 63 (1997-98): Om opptrappingsplan for psykisk helse 1999-2006. Endringer i statsbudsjettet for 1998.
- 3 Prioriteringsveileder – psykisk helsevern for voksne. Oslo: Helsedirektoratet, 2015.
- 4 Fioritti A. Is freedom (still) therapy? The 40th anniversary of the Italian mental health care reform. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2018; 27: 319–23.
- 5 Giannichedda MG. The Italian national mental health law. evaluation of the mental health law reform in Italy. Geneva: Second WHO International Training Forum on Mental Health, Human Rights and Legislation, 2003.
- 6 Mezzina R. Forty years of the Law 180: the aspirations of a great reform, its successes and continuing need. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2018; 27: 336–45.
- 7 Muusse C, van Rooijen S. Freedom First. A study of the experiences with community-based mental health care in Trieste, Italy, and its significance for the Netherlands. Utrecht: Timbos-instituut, 2015.

Legelivet sett gjennom retrospektoskopet

I doktorklubben hender det vi ser tilbake på legelivene våre. Ble de slik vi hadde forventet? Valgte vi den rette spesialiteten? Fikk vi pløyet våre evners jord, slik Vilhelm Krag skriver om?

Har vi evnet å gi våre pasienter den til enhver tid beste utredning og behandling? Klarte vi å finne en optimal balanse mellom jobb, familieliv og fritid?

I retrospektoskopet finner vi alltid mange svar. De fleste i klubben er fornøyde med valg av yrke. Seks av åtte ville valgt medisin om igjen dersom vi var unge i dag. Først og fremst fordi klinisk arbeid har vært meningsfylt og givende, om enn svært krevende. Og fordi faget er minst like fascinerende i dag som da vi startet. Vi er skjønt enige om at vi har vært heldige som har levd i et tidsvindu av den medisinske historien preget av enorme diagnostiske og terapeutiske fremskritt.

Like fornøyd har vi ikke alltid vært med organiseringen av norsk helsevesen. Vi har alle følt en avmaktfølelse overfor den jevnt økende byråkratiseringen med dokumentasjonshysteri og feilslått anvendelse av industrielt tankegods. Tidvis har det tært på både trivsel og entusiasme. Samtidig bebreider vi oss selv for ikke å ha vært langt mer aktive i den helsepolitiske debatten. Ofte applauderer vi brødrene Bruun-Wyller som på en forbilledlig måte målbærer vår frustrasjon.

«Vi har motvillig måttet erkjenne at ingen av oss har flyttet medisinske milepæler»

Mye har skjedd siden vi startet som turnuskandidater i 1972. Det var lenge før internett, mobil og røykelov. Røyking var vanlig den gangen, og i en reklame het det at «Røker De en Tiedemann, gleder De Dem selv og Deres sidemann». Jeg kan huske en kullkamerat som var ivrig piperøyker. Da vi konfronterte ham med en studie som viste en mulig sammenheng mellom piperøyking og testikkelkreft, blåste han bokstavelig talt av oss og mente at så dypt inhalerte han ikke.

På den tiden var vi rundt 6 000 leger i Norge. Da vi ble uteksaminert ble det sagt at vi var for mange leger i forhold til innbyggertallet. Vi var usikre på om vi noen gang ville få fast stilling. I dag er det mer enn 28 000 yrkesaktive leger i dette landet, og alle kolleger jeg snakker med klager over at de har for mye å gjøre! Hva har skjedd? Befolkningen kan da umulig ha blitt så mye sykere? Som vanlig er det nok flere og sammensatte forklaringer. Trolig har dagens mennesker tendens til å ikle sine eksistensielle problemer medisinske gevanter, samtidig som terskelen for å oppsøke lege er blitt lavere.

Men kanskje vi også må gå i oss selv. En kollega jeg møtte forleden hevdet, riktignok med glimt i øyet, at en pasient ikke er skikkelig undersøkt før man har målt B_{12} i cerumen.

Et av medlemmene har jobbet privat. Til stadighet gir han til kjenne vrangforestillinger overfor oss som har jobbet i det Gro kalte det skattefinansierte egalitære og solidariske offentlige helsevesen. Hans favorittspørsmål er: Hvor mange jobber i det offentlige helsevesen? Svaret hans er: Rundt 50 %. Han har også frimodighet til å hevde at en av fordelene ved å jobbe i det offentlige er at overgangen til den evige hvile ikke blir så stor.

«Alt går litt langsommere – bortsett fra tiden»

Vi har motvillig måttet erkjenne at ingen av oss har flyttet medisinske milepæler. Ingen har mottatt nobelprisen, ja, ikke en gang en skarve fortjenestemedalje. For å rettferdiggjøre oss selv var vi enige om at karriere er og blir et uheldredelig symptom på selvsikkerhet, og at slike priser i bunn og grunn er noe narraktige greier. Et medlem følte seg riktignok kvalifisert for nobelprisen, men han trodde brevet fra Stockholm nok var blitt borte i posten.

Selv trøster jeg meg ofte med det gamle latinske uttrykket *ultra posse nemo obligator*: man er ikke forpliktet utover sine evner. Jeg tror de fleste av oss i doktorklubben passer inn i det som dansken Hans Wilhelm Kaalund skriver: «På det jevne, på det jevne, ikke i det himmelblå. Der har livet satt oss stevne, der skal vi vår prøve stå.»

Det hender vi diskuterer hva alderen gjør med våre kroppslige og mentale funksjoner. Flere har latt seg frustrere av det som har vært kalt biologiens jernlov: Vi taper 0,9 % av vår aerobe kapasitet per år, noe som gjør at ungdom farer forbi oss i skiløypa. Særlig i motbakene. Selv om vi alle har tendens til å glemme navn, er vi kommet til at vi ikke nødvendigvis er blitt dummere, bare noe tregere. Alt går litt langsommere – bortsett fra tiden. Noen klager over ustøhet, trolig som følge av at den vestibulo-okulære refleksjonen er svekket. Vi er enige om at vi har nådd en alder der reflekser nok må erstattes av refleksjoner.

Skal vi tro vår kullkamerat Per Brodal, er vår hjernevekt blitt 7 % lettere enn da vi var i 20-årene (1). Det oppleves ikke som en lettelse, Per!



KARL OTTO NAKKEN

karln@ous-hf.no

er pensjonert nevrolog. Han har i over 35 år vært ansatt ved Spesialsykehuset for epilepsi (SSE) i Sandvika.

Foto: Privat

LITTERATUR

1 Brodal P. Sentralnervesystemet. 3. utg. Oslo: Universitetsforlaget, 2001: 174.

Hvor farlig er det å pendle?

I Tidsskriftet nr. 3/1972 finnes en artikkel om pendling. Forfatteren definerer en pendler som en som krysser minst én kommunegrense på vei mellom arbeids- og hjemsted, men skiller ikke mellom dag- og ukependlere. Materialet inneholder begge kjønn, men det var aldri slik at kvinnen var pendleren. Mannen pendlet, kvinnen var gift med en pendler. Hvordan påvirket dette deres psykiske helse? Under følger et utdrag av artikkelen (Tidsskr Nor Lægeforen 1972; 92: 157–61).

Pendling og psykiske lidelser

Av TOM SØRENSEN

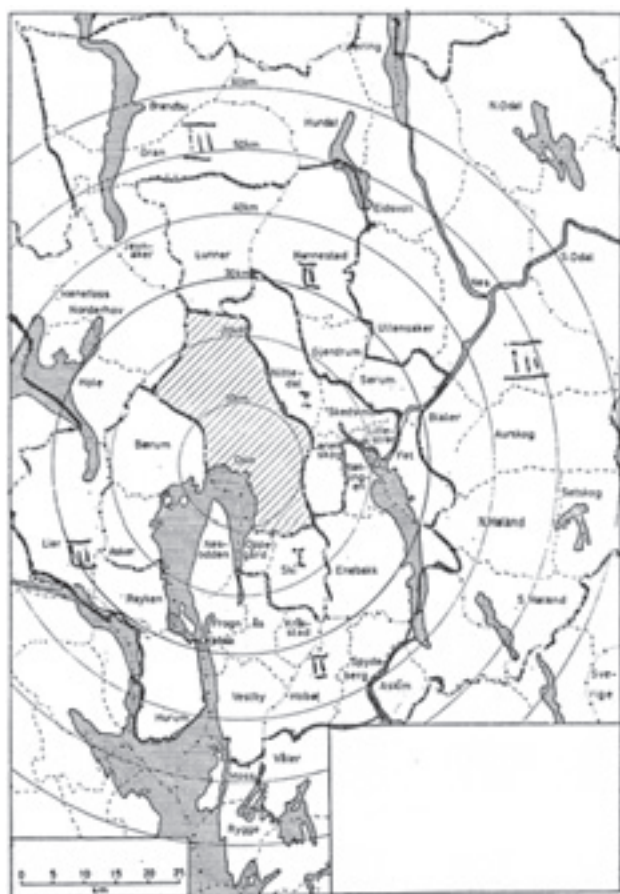


Fig. 1
Kart med navn på de kommuner som inngår i de ulike kommunegruppene i undersøkelsen. Fra (5)

Pasientmaterialet besto av 272 personer.

Opplysningene om pendling hos pasientene er fremkommet ved å gjennomgå alle journaler over pasienter bosatt i de aktuelle kommuner omkring Oslo, som var innlagt i Psykiatrisk klinikk, Vinderen i 1959, 1960 og 1961. Pasienter fra følgende kommuner inngår i undersøkelsen:

Gruppe I: Lillestrøm, Lørenskog, Nittedal, Oppegård, Skedsmo, Ski.

Gruppe II: Drøbak, Enebakk, Fet, Frogn, Gjerdrum, Hobøl, Lunner, Nannestad, Nesodden, Rælingen, Røyken, Son, Spydeberg, Sørums, Vestby, Ås.

Tabell 1

Prosent Oslopendlere i pasientmaterialet, gruppevis fordelt, etter kjønn

	Antall innlagte pasienter		Derav pendlere	
	Menn + kvinner	Kvinner	Menn	Totalt
Gruppe I	82	61 %	54 %	57 %
Gruppe II	68	38 %	46 %	41 %
Gruppe III	129	20 %	37 %	29 %
Totalt	279	37 %	44 %	40 %

Tabell 2

Prosent Oslopendlere i yrkesbefolkningen i pasientmaterialet, gruppevis fordelt, etter kjønn

	Antall innlagte pasienter		Derav pendlere	
	Menn + kvinner	Kvinner	Menn	Totalt
Gruppe I	79	62 %	57 %	60 %
Gruppe II	58	42 %	48 %	45 %
Gruppe III	110	23 %	38 %	31 %
Totalt	247	41 %	46 %	43 %

Gruppe III: Askim, Aurskog, Blaker, Brandbu, Eidsvoll, Gran, Hole, Hurum, Hønefoss, Jevnaker, Lier, Nes, Norderhov, Nordre Høland, Nord-Odal, Rygge, Setskog, Søndre Høland, Sør-Odal, Ullensaker.

Tabell 1 viser frekvensen av Oslopendlere i hele pasientmaterialet fordelt etter kommunegrupper og kjønn. (...) Menn eller kvinner som ikke er i arbeid eller har ektefelle som er i arbeid utelukkes fra materialet. Frekvensen av Oslopendlere etter denne avgrensingen, går frem av tabell 2.

Forholdet mellom den funne pendlerfrekvens i pasientmaterialet, og den forventede etter pendlerfrekvensen i den totale yrkesbefolkningen går frem av figurene 2–4.

(...) Figur 5 indikerer at den økte innleggeshyppigheten for mannlige Oslopendlere i kommunegruppe III er størst for den yngste aldersgruppen. Dette kan tenkes forklart i ethvert fall på to måter.

Med årene foregår det en avsling av mindre «robuste» personer, med økt tendens til å reagere med psykisk sykdom på pendlertilværelsen. Disse kan tenkes å ta et dårligere betalt arbeid på hjemstedet, eller eventuelt flytte nærmere arbeidsplassen.

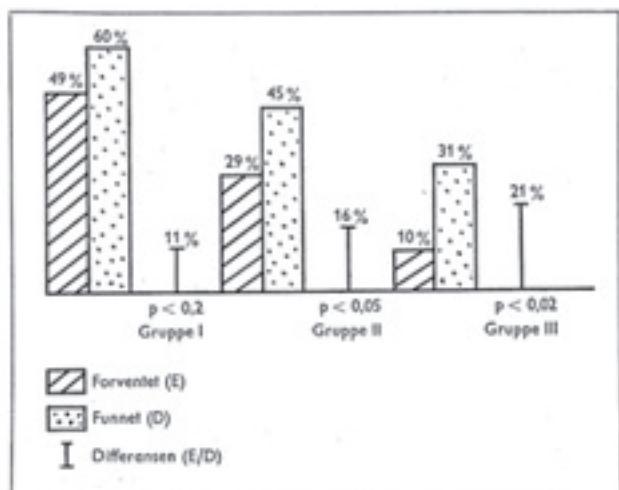


Fig. 2

Sammenligning mellom forventet (E) og funnet (D) hyppighet av pendlere i pasientmaterialet. Begge kjønn

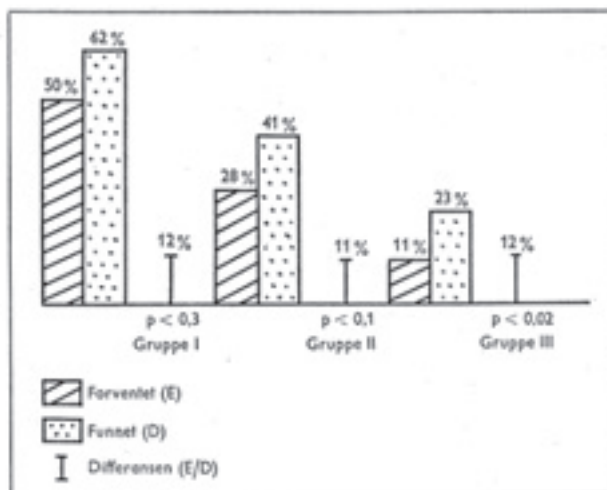


Fig. 3

Sammenligning mellom forventet (E) og funnet (D) hyppighet av pendlere i pasientmaterialet. Kvinner

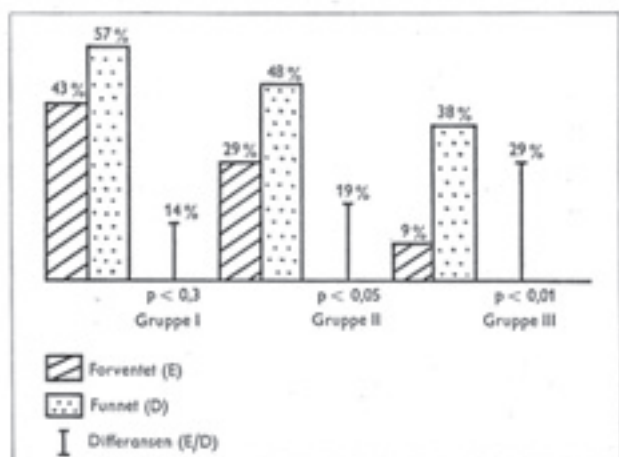


Fig. 4

Sammenligning mellom forventet (E) og funnet (D) hyppighet av pendlere i pasientmaterialet. Menn

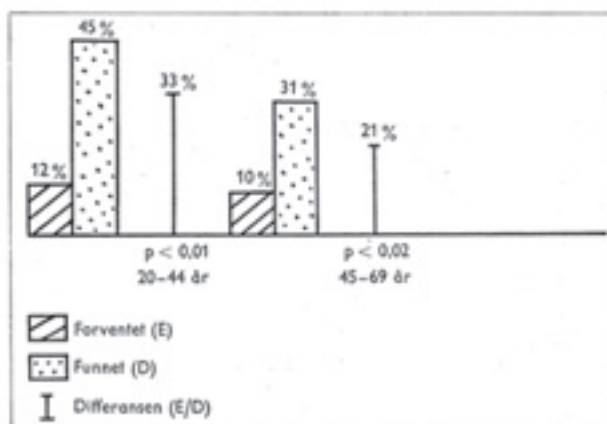


Fig. 5

Alderskorrigert sammenligning mellom forventet (E) og funnet (D) hyppighet av pendlere i pasientmaterialet. Gruppe III. Menn. Korreksjonen er foretatt under den forutsetning at Oslopendlerens andel av de ulike aldersgrupper i Brandbu-Gran, er representativt for gruppe III

De som har vært pendlere i lang tid har «godtatt» denne livsformen, og stresset føles kanskje mindre. Tilværelsen blir strukturert omkring det å være pendler. (...)

Forsøk på konklusjon og vurdering

(...) Undersøkelsen indikerer at pendlerne fra kommunene rundt Oslo har en større tendens til å bli hospitalisert for psykiske lidelser enn ikke-pendlere. Denne økte hospitaliseringstendensen øker med avstanden pendlingen foregår over.

Dersom materialet er et tilfeldig utvalg, synes den økte innleggelsesrisikoen å være signifikant for gruppe II ($p < 0,05$) og gruppe II ($p < 0,01$) menn. Det er mulig at denne økte hospitaliseringsfrekvensen gjenspeiler en økt psykisk sykkelighet.

Dette tror jeg best forklares med den ekstra belastningen pendle-

ren er utsatt for. Dagpendleren kan ofte ha en ekstra arbeidstid, bestående av arbeidsreiser på 4-5 timer daglig. Han får altså langt mindre fritid enn andre, mindre tid til å delta i det sosiale liv på hjemstedet.

Familielivet får ugunstige forhold. Ekteskapskonflikter oppstår lett, og det er små muligheter for å løse dem. Ukependleren har i tillegg et hardt brakkemiljø med alkoholproblemer, og økte muligheter for ekteskapskonflikter på grunn av utenomekteskapelige forbindelser.

Pendleren vil lett oppleve at han ikke makter å leve opp til rollen som familiefar og medlem av bygda. I byen er han isolert uten annen rolle enn som arbeidskraft.

Kvinnene vil særlig lide under det begrensede familielivet, og for en del pendlerfamilier, en relativ sosial isolasjon.

Skjellet og sjelen

Skjellsettende betegner et skille og har ikke noe med sjelen å gjøre.

Skjellsettende betyr nesten det samme som epokegjørende (1). Det er ikke hver dag man kommer ut for slikt. Det er et ord for de store anledningene, en opplevelse som kommer til å markere et skille mellom ens liv før og etter (2). Skulle vi ha laget ordet i dag, ville det kanskje blitt *skillesettende*, men det klinger jo ikke like godt (1).

Skjell kommer fra gammelnorsk *skil*, som igjen henger sammen med verbet *skilja* 'skille' (3). Skjell betyr kort og godt 'skille' eller 'grenselinje'. Men slik ordbruk er sjelden i moderne norsk, og få er klar over dette opphavet.

Sjelen?

Det hender at noen i stedet skriver «sjelsettende» eller kanskje til og med «sjelssettende». Det gir henholdsvis 326 og 74 treff i trykte aviser i mediearkivet Retriever, mens det korrekte skjellsettende gir over 6 800 treff (3.10.2018). Det er kanskje ikke så rart at noen tror at dette har med sjelen å gjøre. Det dreier seg om sterke opplevelser og brukes blant annet om fødsel eller alvorlig sykdom.

«Svangerskap og fødsel er sjelsettende begivenheter i folks liv», leste jeg på nettet (4). Men det er galt – skjell og sjel er forskjellige ting. Vi kan høre at uttalen er ulik. I første stavelse i «sjelsettende» er vokalen lang, i skjellsettende er den kort.

Faste uttrykk

Ordet *skjell* finnes i flere faste uttrykk. Noen skriver «sjels år og alder», men det blir feil. *Skjells år og alder* heter det, og igjen er opphavet skjell i betydningen grense eller skille. Man har passert en aldersgrense, blitt voksen rett og slett, og i stand til å ta ansvar for handlingene sine. Den alderen ble i norrøn tid omtalt som *skilningaraldr* (3, 5). Vi kjenner uttrykket blant annet fra eventyret: «Da han var kommet til skjells år og alder, sa mor hans til ham at han skulle ut å fri; for nå syntes hun det var på tide han tok til å tenke på å gifte seg» (6).

Et annet fast uttrykk er å *gjøre rett og skjell* for seg. Det betyr å gjøre det som er rett og riktig og innebærer at vi vet å skille mellom det som er rimelig og urimelig.

Til substantivet *skjell* har vi også adjektivet *skjellig*, som vi finner i det juridiske uttrykket *skjellig grunn til mistanke*, som betyr at det er 'rimelig grunn til mistanke'. Adjektivet kom inn i straffeprosessloven av 1887 (3).

Vi kan også snakke om at *skjell falt fra øynene* våre. Uttrykket er bibelsk, og her snakker vi om skjell fra dyreriket. Betydningen er at man får øynene opp for hvordan tingene egentlig henger sammen – slik denne artikkelen forhåpentligvis har bidratt til.

ERLEND HEM

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

LITTERATUR

- 1 Språkrådet. Skjellsettende = som setter skille! <https://www.sprakradet.no/svardatabase/sporsmal-og-svar/skjellsettende-som-setter-skille/> (3.10.2018).
- 2 Hegge PE. Perler for svin og 555 andre norske idiomer. Oslo: Kagge, 2015: 67.
- 3 Vannebo KI. Prikken over i-en og andre uttrykk. 2. utg. Oslo: Cappelen Damm, 2013: 371-2.
- 4 Andreassen K. Usikker på hva som skjer på seksu-
kerskontrollen? Foreldre.no. <https://www.klikk.no/foreldre/baby/article1513625.ece> (3.10.2018).
- 5 Språkrådet. Til skjells år – uten sjel! <https://www.sprakradet.no/svardatabase/sporsmal-og-svar/til-skjells-ar-uten-sjel/> (3.10.2018).
- 6 Tommeliten. I: Asbjørnsen PC, Moe J. Samlede eventyr: norske kunstneres billedutgave. 10. utg. Bd. 1. Oslo: Gyldendal, 2000: 93.

ANNONSER

SYK – SKADET – UFOR

Vi har spesialisert oss innen trygderett og personskadeerstatning.

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

A Advokatfirmaet
Andersen
M.S.A.

Skippergata 33
0154 OSLO

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

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

**ADVOKATFIRMAET
KVANDE & CO**

Advokat og lege Georg Kvande
Advokat Anette Lilleengen Kvande

**HELSERETT
ERSTATNINGSRETT
ALMINNELIG PRAKSIS**

Bistand til helsepersonell og pasienter i sivile og strafferettslige spørsmål

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

www.advokatkvande.no



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

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

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

 Tidsskriftet

Nyttig om flyktninger



FLYKTINGERS PSYKISKE HELSE

Sverre Varvin
239 s. Oslo: Universitetsforlaget, 2018. Pris NOK 399
ISBN 978-82-15-02948-1

Ved starten av 2018 var 68,5 millioner mennesker på flukt, det høyeste antallet siden andre verdenskrig. Kun et fåtall av flyktningene når Europa, og enda færre Norge. Ifølge Utlendingsdirektoratet (UDI) har 1 912 mennesker søkt beskyttelse i Norge hittil i 2018.

Howdan møter vi menneskene som har flyktet til landet vårt? På Nav-kontoret, på

asylmottaket, på fastlegekontoret eller på helsestasjonen? Hvordan ivareta og optimalisere relasjonsarbeid med pasienter som bærer med seg krigsopplevelser, traumer og store tap?

Forfatteren av *Flyktingers psykiske helse*, psykiater Sverre Varvin, har lang erfaring i dette feltet. Dette er en lærebok til alle som i kraft av sitt arbeid møter flyktninger i Norge – med andre ord en bruksbok som er ment å favne bredt. Språket flyter lett, og er stort sett fritt for tung fagterminologi. Boken starter med en forklaring av hva det vil si å være flyktning, etterfulgt av en drøfting av potensielle problemer overlevende fra krigsområder kan slite med. Sentrale tema som bruk av tolketjeneste, traumer, kjønnsbetingede forhold og resiliens er viet egne kapitler. Forfatteren avliver myten om flyktninger som «tikkende bomber» ved å referere til forskningen som viser det motsatte.

Psykoterapien og dens rammer er tema for bokens lengste kapittel, med vektlegging av den psykodynamiske tilnærmingen. Teori eksemplifiseres i kasuistikker fra egen og kollegers praksis, noe som gir leseren faglig påfyll samt innblikk og råd i terapeutisk

arbeid. Akkurat denne delen av boken kan nok være litt tung for de av oss som ikke jobber innenfor psykiatrien. Like fullt er boken spekket med nyttige og konkrete råd om hvordan best ivareta pasientgruppen i primærhelsetjenesten og om det tverrfaglige samarbeidet pasientene trenger. Boken har en gjennomgående god faglig forankring, med utfyllende litteraturreferanser. Resiliens-kapitlet kunne med fordel gått mer i dybden på fenomenet, og hadde nok blitt styrket av å hente inn flere referanser og eksempler fra relevante land i Midtøsten, der mange av dagens flyktninger kommer fra.

Det er fint å lese at en forfatter med så omfattende kunnskap om flyktingers psykiske helse fokuserer på at de som kommer til Norge er overlevende med mye styrke, og at nettopp måten vi møter mennesker på flukt er avgjørende for at disse kreftene får utfolde seg. Dette kan være krevende og nytt arbeid for mange, og i den sammenheng er boken sterkt tiltrengt. Anbefales.

HANNE EDØY HESZLEIN-LOSSIUS
Kommunelege, Berlevåg legesenter

Dermatologi på dansk



KLINISK DERMATOLOGI OG VENEROLOGI

Tove Agner, Anette Bygum, Lars Iversen et al.
5. utg. 344 s, tab, ill. København: Munksgaard, 2018.
Pris DKK 565
ISBN 978-87-628-1702-9

Dansk dermatologi er i verdensklasse. Danskene er overlegent best blant de nordiske land hva gjelder publisering av original dermatologisk forskning (1), og det finnes flere gode danske lærebøker i faget. En av disse foreligger nå i ny utgave, den femte i rekken, der kvinner har overtatt for to av de fire mannlige redaktørene av den forrige

utgaven. Alle kapitler er revidert og oppdatert, og mange av dem skrevet helt om. I tråd med utviklingen innen e-læring er boken også gjort tilgjengelig i en digital versjon med ulike øvingsoppgaver.

Boken er primært beregnet for medisinstudenter. Forfatterne har klart å begrense stoffomfanget til tross for den store mengden ny kunnskap, bl.a. innen immunologi og molekylærbiologi, som har revolusjonert behandlingen av mange hudsykdommer de siste årene, særlig inflammatorisk hudsykdom og malignt melanom. Boken legger mest vekt på symptomer, kliniske funn og basale patofysiologiske mekanismer, etter som godt klinisk skjønn fortsatt er basert på god anamnese, presis beskrivelse av utslett og biologisk innsikt.

Boken er skrevet i et for nordmenn lett forståelig dansk språk. Kapittelinnstillingen er logisk og godt balansert. Gode fotografier, figurer og tabeller bidrar til bokens pedagogiske verdi. Seksuelt overførbare infeksjoner er omtalt i et tilfredsstillende omfang og detaljgrad. Boken har til slutt en liste

over dermatologiske og venerologiske begreper som mange vil finne nyttig. Jeg savner fortsatt en henvisning til nettsiden www.dermnetz.org og misliker forfatterens definisjon av en pustel som «en pussfylt vesikkel». Men dette er detaljer som ikke ødelegger for konklusjonen: Dette er en meget god lærebok. Den anbefales til norske medisinstudenter, særlig til dem som foretrekker skandinaviskpråklige fremfor engelskspråklige lærebøker. For allmennleger vil den være en nyttig kilde til klinisk viktig kunnskap om vanlig forekommende hudsykdommer og om seksuelt overførbare infeksjoner.

PETTER GJERSVIK
Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

LITTERATUR

- Gjersvik P, Nylenna M, Jemec GB et al. Dermatologic research in the Nordic countries 1989-2008—a bibliometric study. *Int J Dermatol* 2010; 49:1276–81.

Vaksine mot avmakt og apati



FACTFULNESS

Hans Rosling, Ola Rosling, Anna Rosling Rönnlund
Ten reasons we're wrong about the world – and why things are better than you think. 342 s, tab, ill. New York, NY: Flatiron Books, 2018. Pris USD 28
ISBN 978-1-250-10781-7

Til tider kan det kjennes litt mørkt ut, både årstidsmessig og hva utviklingen i verden angår. Denne boken er en vaksine mot den avmakten man lett kan føle. Her får man en pedagogisk og faktabasert booster-dose mot følelsen av at «alt blir bare verre». For som Melinda Gates skriver i omtalen: «Fremskritt er ofte stille». Den er som regel en gradvis utvikling i riktig retning over flere år – ikke

en revolusjon i løpet av noen dager. Boken er tettepakket med statistikk og fakta, men likevel lett å lese: pedagogisk oppbygget, med gode figurer/illustrasjoner og morsomme anekdoter fra Roslings liv.

Noe av det mest nyttige for meg i boken var inndelingen av verdens befolkning i fire inntektsnivå. Ikke etter øst/vest, u-land/i-land etc.: På nivå 1 (en milliard mennesker) har man en dollar om dagen, ingen sko, ingen tilgang på rent vann eller ovn. På nivå 2 (4 dollar om dagen, 3 milliarder mennesker) er livet fremdeles tøft, men man kan kjøpe sko og høner, har rent vann og madrass å sove på. På nivå 3 (2 milliarder mennesker) har man 16 dollar daglig i snitt, mens på nivå 4 (1 milliard mennesker, bl.a. Norge og Sverige) mer enn 64 dollar om dagen. Skalaen er god og viser tydelig hvor feil vi på nivå 4 tar – alle som ikke har det som oss, er ikke «like fattige». De fleste mennesker lever faktisk på nivå 2 og 3, tilsvarende levestandard i Vest-Europa/USA på 1950-tallet, og stadig flere når nivået over.

Boken er inndelt i ti kapitler: «Ten reasons we're wrong about the world». The Negativity Instinct tar et oppgjør med vår tendens til å tro at ting stadig blir verre. «Feil», sier

Rosling, og viser bl.a. at ekstrem fattigdom er halvert globalt i løpet av de siste 20 årene. Da Roslings mor ble født i Sverige i 1921, var landet på nivå 2, tilsvarende Zambia i dag. I dag er Sverige nivå 4. Vår tendens til å «svartmale» forsterkes av at gode nyheter sjelden blir nyheter, og fortiden ofte forgyldes – i etterkant.

Factfulness er en bok som gir en innsikt, og setter en i stand til å engasjere seg der det betyr noe. Den bagatelliserer ikke problemene vår klode står overfor, men er tydelig på at tiltak i kampen mot klimaendringer og fattigdom må styres av fakta, ikke fordommer og negative følelser. Nyttig å merke seg både som lege og som samfunnsborger. *Factfulness* er også et testament over Hans Rosling; hans «last battle in [a] lifelong mission to fight devastating ignorance». Under skrivingen av boken fikk han påvist pankreascancer, som han til slutt døde av. Dette gir boken en ekstra klangbunn.

JANA MIDELFART HOFF

Overlege, dr.med., Nevrologisk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Smått om småkirurgi



MINOR SURGERY AT A GLANCE

Helen Mohan, Des Winter
108 s, tab, ill. Chichester: Wiley-Blackwell, 2017. Pris GBP 30
ISBN 978-1-118-56144-7

Boken tilhører lærebokserien «At a Glance», og er rettet mot legestudenter og leger som har innslag av småkirurgi i sin arbeidshverdag (fastleger, legevaktsleger, o.l.). Forfatterens intensjon er å tilby en kortfattet oversikt innen de viktigste småkirurgiske tema.

Læreboken er bygd opp av fire deler og totalt 48 kapitler. De fire delene tar for

seg henholdsvis: prinsippene for sikker kirurgi (pasientkommunikasjon, instrumenthåndtering, infeksjonsforebygging, anafylaksi, m.m.), lokal- og ledningsanestesi, grunnleggende småkirurgisk teori (incisjonslinjer, sårlukking, sutur, diatermi, m.m.) og akutte- og elektive småkirurgiske prosedyrer (biopsiteknikk, lipom- og atromekestirpasjon, kryokirurgi, inngrodd tånegl, ansikts- og håndskader, incisjon og drenasje, m.m.). Kapitlene inneholder et utvalg tabeller, behandlingsalgoritmer, bilder og illustrasjoner.

Til tross for en hensiktsmessig innholdsfortegnelse lykkes ikke boken med å gi en god innføring i småkirurgi. Dette skyldes et ønske om å omtale langt flere tema enn hva man kan forvente i en slik tynn lærebok, som igjen går utover innholdet i de sentrale kapitlene. Eksempelvis handler hele kapitler om selvsagte forhold som gjelder all medisinsk behandling (f.eks. informert samtykke), samt tiltak og vurderinger som ligger utenfor småkirurgisk praksis (f.eks.

operasjonsleie, intubasjon og lymfeknute-ekstirpasjon). Kapitlene om basal anestesi, biopsi-, eksisjons- og suturteknikk utgjør kun 11 av 108 sider. Disse sidene er dessuten mangelfulle – både i tekst og illustrasjoner. Det er bare enkle, avbrutte suturer som er omtalt (og som illustreres med én figur). Boken er best hva angår skader i ansikt, hodebunn og hånd, samt behandling av inngrodd tånegl. Det er positivt at rekonstruksjonsstigen for lukking av defekter omtales med eget kapittel.

«At a Glance» kan skilte med en rekke gode og populære lærebøker. «Minor Surgery at a Glance» bærer derimot preg av å være en førsteutgave. Lesere som ikke er kjent med småkirurgi har lite å hente her. Anbefales ikke.

CHRISTOFFER INGVALDSEN

Lege, Avdeling for plastikk- og rekonstruktiv kirurgi
Oslo universitetssykehus

UNIVERSITETET I OSLO

www.med.uio.no/disputaser/



IVAR HOMPLAND

Toward a more individualised treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 26.10.2018.

Bedømmelseskommité: Axel Le Cesne, Department of Medical Oncology, Institute Gustave Roussy, Villejuif, Frankrike, Sonja Eriksson Steigen, Institutt for medisinsk biologi, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet, og Ola Røkke, Institutt for klinisk medisin, Klinikk for kirurgiske fag, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Kjetil Boye og Øyvind Bruland.

REGINE ABRAHAMSEN

Occupational exposure, asthma and respiratory work disability. A general population study in Telemark.

Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 26.10.2018.

Bedømmelseskommité: Eva Rönmark, Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Enheten för yrkes- och miljömedicin, Umeå universitet, Sverige, Ernst Omenaas, Senter for klinisk forskning, Haukeland universitetssykehus, og Anthony Wagstaff, Institutt for helse og samfunn, Avdeling for samfunnsmedisin og global helse, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Anne Kristine Møller Fell og Johny Kongerud.

MARKUS GEORG NAUMANN

Timing, complications, and functional outcome of surgery for closed ankle fractures. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 31.10.2018.

Bedømmelseskommité: Tim Schepers, Department of Surgery, Academic Medical Center, Amsterdam, Nederland, Katarina Nilsson-Helander, Ortopedi-mottagningen, Hallands sjukhus Kungsbacka, Sverige, og Elisabeth Gulowsen Celius, Institutt for helse og samfunn, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Ulf Eirik W. Sigurdson.



Det skapende universitet

http://www.ntnu.no/kalender#tag=disputaserdmf

UNIVERSITETET I TROMSØ

Norges arktiske universitet
https://uit.no/tavla

MARTIN AASBRENN

Irritable bowel syndrome in subjects with morbid obesity – observational studies of patients at outpatient clinics. Utgår fra Institutt for klinisk og molekylær medisin. Disputas 19.10.2018.

Bedømmelseskommité: Hans Törnblom, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Sverige, Gülen Arslan Lied, Universitetet i Bergen, og Anne K. Jonassen, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Per Grønnaas Farup og Stian Lydersen.

BRIGITTE MICHELSEN

Challenging issues in the follow-up and management of patients with psoriatic and rheumatoid arthritis. Utgår fra Institutt for nevrologi og bevegelsesvitenskap. Disputas 31.10.2018.

Bedømmelseskommité: Bruce Kirkham, King's College London, Storbritannia, Bente Glintborg, Gentofte og Herlev Universitetshospital, Danmark, og Jan Kristian Damås, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Glenn Haugeberg og Tore Kristian Kvien.

MAGNUS HJORTDAHL

Norwegian General Practitioners Contribution and Participation in Emergency Medicine. Utgår fra Nasjonalt senter for distriktsmedisin. Disputas 31.10.2018.

Bedømmelseskommité: Erika Frischknecht Christensen, Center for Præhospital- og Akutforskning, Aalborg Universitetshospital og Klinisk Institut, Aalborg Universitet, Danmark, Per Steinar Stensland, Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen, og Trond Iversen, Institutt for samfunnsmedisin, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.

Veiledere: Peder A. Halvorsen, Erik Zakariassen og Mette Bech Risør.

ELI-ANNE SKAUG

Endothelial function in a healthy Norwegian population: Risk factors, age and gender in the Hunt3 Survey. Utgår fra Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk. Disputas 19.10.2018.

Bedømmelseskommité: Cecilia Magnusson, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige, Stefan Agewall, Universitetet i Oslo, og Signe Nilssen Stafne, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Øyvind Ellingsen, Ulrik Wisløff og Line Merethe Oldervoll.

SINDRE RABBE SVEDAHL

Cooks, work environment and health – Experimental studies of exposure to cooking fumes, and epidemiological investigations in a cohort. Utgår fra Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie. Disputas 1.11.2018.

Bedømmelseskommité: Nils Plato, Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet, Sverige, Anne Kristin Møller Fell, Avdeling for arbeidsmedisin, Sykehuset i Telemark, og Asbjørn Nilsen, Institutt for klinisk og molekylær medisin, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Bjørn Hilt og Kristin von Hirsch Svendsen.

GRY HOEM

Triggering mechanisms in the molecular pathogenesis of FXTAS. Utgår fra Institutt for medisinsk biologi. Disputas 31.10.2018.

Bedømmelseskommité: Karen Usdin, National Institutes of Health, USA, Arne Klungland, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, og Øyvind Nilssen, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.

Veiledere: Terje Johansen, Trond Lamark og Eva Sjøttem.

UNIVERSITETET I BERGEN

www.uib.no/info/dr_grad/



LISBETH BEATE SANDTORV

Mental health and care situation in school-aged children prenatally exposed to alcohol and other substances: a hospital-based study. Utgår fra Klinisk institutt 1. Disputas 31.10.2018.

Bedømmelseskomite: Philip Wilson, University of Aberdeen, Storbritannia, Egil Nygaard, Universitetet i Oslo, og Anders Lund Universitetet i Bergen.

Veiledere: Irene Elgen og Siren Haugland.

KARIN MARGRETHE HJELLE

A population based study on Kidney Cancer in Norway (2008–13) – Aspects of biopsy use, surgical treatment and outcome. Utgår fra Klinisk institutt 1. Disputas 2.11.2018.

Bedømmelseskomite: Hendrik van Poppel, University Hospitals Leuven, Belgia, Stig Müller, Universitetet i Oslo, og Line Bjørge, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Christian Beisland, Tom Børge Johansen og Leif H Bostad.

HANS OLAV UELAND

Surgical treatment of patients with thyroid eye disease. Utgår fra Klinisk institutt 1. Disputas 2.11.2018.

Bedømmelseskomite: Sven Sahlin, Södersjukhuset, Stockholm, Sverige, Dag Krohn-Hansen, Oslo universitetssykehus, og Anne Berit Guttormsen, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Eyvind Rødahl, Olav Henrik Haugen og Svein Arthur Hønsi-Jensen.

EIRIK WILBERG REBNORD

Biomarkers of metabolism and inflammation as predictors of coronary events and type 2 diabetes in patients with stable coronary artery disease. Utgår fra Klinisk institutt 2. Disputas 2.11.2018.

Bedømmelseskomite: John-Bjarne Hansen, Universitetet i Tromsø, Ingebjørg Seljeftot, Universitetet i Oslo, og Mai Tone Lønnebakken, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Eva Kristine Ringdal Pedersen, Elin Strand og Ottar Kjell Nygård.

ANNONSE

Møter du mennesker som har det vanskelig?

Da er kunnskap om selvhjelp til stor nytte.

Selvorganisert selvhjelp tar utgangspunkt i mennesker som på eget initiativ ønsker å gjøre noe med problemer de sliter med.

For noen er selvhjelpsgrupper et selvstendig alternativ, for andre et supplement til annen hjelp. Eller det kan være en del av en forebyggende eller rehabiliterende aktivitet for bedre å sette seg i stand til å håndtere livet.

Møter du mennesker som kan ha nytte av å snakke med andre i en liknende situasjon som dem?

Kontakt oss for mer informasjon eller bestill materiell på våre nettsider.

Selvhjelp Norge • Kirkeveien 61, 0364 Oslo • post@selvhjelp.no • 23 33 19 00



BJØRN BERGAUST



Vår kjære kollega, tidligere avdelingsoverlege Bjørn Bergaust, døde 2. oktober 2018, to dager før 87-årsdagen sin.

Han ble cand.med. i Oslo i 1956 og ble godkjent spesialist i øyesykdommer åtte år senere. I 1969 ble Bergaust ansatt som spesiallege i øyesykdommer på Lillehammer fylkessykehus og fikk i oppdrag å bygge opp den nyopprettede øyeavdelingen. Han startet planleggingen med stor entusiasme. Han var faglig godt kvalifisert med utdanning fra øyeavdelingene på Ullevål sykehus og

Rikshospitalet. Han begynte arbeidet ved å besøke de fleste øyeavdelinger i Skandinavia og noen i Europa. På Lillehammer ble det etter hvert en moderne og flott avdeling. Bergaust var avdelingsoverlege fra 1975 til 1999. Samlet sett var han tilknyttet avdelingen i hele 30 år.

I tillegg var Bergaust alltid opptatt av nyvinninger innen faget. Han fulgte godt med ved å delta på møter innenlands og utenlands. Derfor var Lillehammer meget tidlig ute med nye rutiner og operasjonsmetoder.

Bergaust hadde selv publisert vitenskapelige artikler da han var ansatt på Rikshospitalet. Han så betydningen i at også en mindre avdeling drev klinisk forskning. Dette ville høyne kompetansen hos ansatte og komme pasientene til gode. Forskningen resulterte i flere artikler i utenlandske fagtidsskrifter. Dessuten holdt Bergaust flere foredrag og innlegg i Norsk øyelegeforening, rundt om i Skandinavia og på internasjonale kongresser. For sin innsats mottok han Kongens fortjenestemedalje i 2011.

Bergaust hadde ikke bare faglig kompetanse, men også talent for det administrative og personlig engasjement for øyeavdelingens medarbeidere. Takket være dette hadde øyeavdelingen i alle år et spesielt fruktbart og entusiastisk arbeidsmiljø, til beste for både øyefaget og ikke minst pasientene. Mange av sykepleierne tok etterutdanning som spesialsykepleiere i øyefaget. Øyeavdelingen fikk også stor anerkjennelse for sine resultater.

Bergaust hadde stor glede av klassisk musikk. Han var i en årrekke leder av Musikens venner på Lillehammer. Dessuten var han aktiv i folkedansgruppen på Lillehammer, som opptrådte under åpningsseremonien på Lillehammer OL i 1994. Bergaust var også svært interessert i litteratur og meget belest.

Vi lyser fred over hans minne.

NILS ANMARKRUD, BJARNE RANHEIM,
TORE BULIE, BIRGER A. OLSEN



Presset – både hjemme og på jobb?

Å være lege kan være vanskelig og arbeidet byr på spesielle påkjenninger. Legeforeningen har oppnevnt leger i alle fylker med funksjon som støttekolleger. Disse har erfaring med å gi råd og støtte ved problemstillinger som:

- Høyt arbeidspress/overbelastning
- Sykdom hos leger
- Utbrenthet
- Personlige kriser
- Misbruksproblemer
- Vanskelige arbeidsforhold
- Klagesaker mot leger
- Negativ medieomtale

Støttekollegene kan kontaktes av leger med slike problemer eller av personer som har omsorg for leger med problemer. Nærmere opplysninger om støttekollegene i ditt og andre fylker finner du på Legeforeningens nettsider.

Se www.legeforeningen.no/kollegastotte

Legejobber



Foto: Thinkstock

10

stillingsannonser i denne utgaven

Informasjon om priser og formater finner du på legejobber.no

Legejobber.no er Tidsskriftets stillingsportal for leger.

Som **JOBBSØKER** kan du på Legejobber.no enkelt søke etter ledige jobber etter spesialitet, geografisk område eller i fritekst.

Ønsker du å motta varsel om ledige stillinger innefor et bestemt område? På Legejobber.no kan du abonnere på ledige stillinger.

Som **ANNONSØR** kan du nå bestille annonsen døgnet rundt via legejobber.no. Du registrerer nettannonsen og papirannonsen samtidig.

ALLMENNMEDISIN



**Landsbylegene DA søker
Fastlege**

Det er ledig en fastlegehjemmel i 100 % stilling hos Landsbylegene DA på Dokka fra 01.04.2019.

Arbeidsoppgaver

- Drive allmennlegetjeneste i fastlegepraksis
- Deltakelse i offentlig allmennmedisinsk arbeid og legevakt i tråd med sentrale avtaler. Kommunen har lokal legevakt i tidsrommet kl.15.00-18.00 på hverdager mandag til og med torsdag. Utenfor disse tidsrommene er det interkommunal legevakt på Gjøvik.

Landsbylegene DA er 3 fastleger, som driver fastlegepraksis organisert som selvstendig næringsvirksomhet. Senteret har hatt en stabil legedekning gjennom mange år, og har rutinert hjelpepersonell. Senteret ligger sentralt til i Landsbyen Dokka. Praksisen er travel, velutstyrt, godt organisert og med gode kollegiale forhold og godt arbeidsmiljø. Vi er 3 fastleger og 1 turnuslege, 6 erfarne helsesekretærer deler 3,7 årsverk for hjelpepersonell. Vi bruker Infodoc Plenario journalsystem. Nødvendig veiledning iht. EU-direktivet kan tilbys. Stillingen har gode inntjeningsmuligheter. Listelengden er på 1550 pasienter.


Søknadsfrist: 12.12.2018.
Se www.nordre-land.kommune.no for fullstendig utlysningstekst, kontaktinformasjon og elektronisk søknad.



**Fredrikstad kommune
Fastlegehjemmel**

Ved Nygaardsgata legesenter er det ledig fastlegehjemmel fra 1.4.19. For fullstendig utlysning se www.fredrikstad.kommune.no -> ledige stillinger

Søknadsfrist: 04.12.2018



Risør kommune

Nyopprettet 100% fastlegestilling

Felles legepraksis Kragsgata legesenter. for full utlysning og elektronisk søknadsskjema se www.risor.kommune.no

Søknadsfrist 9. desember



**Alstad legesenter
Fastlegehjemmel**

Alstad Legesenter har ledig etablert hjemmel som selvstendig næringsdrivende fastlege med oppstart etter avtale.

Les mer om stillingen på www.bodo.kommune.no

Søknadsfrist 2. desember 2018



**Gulen kommune
Lege**

Vi har ledig 100% fast stilling som lege frå januar-19/ etter avtale. Sjå www.gulen.kommune.no for fullstendig utlysningstekst og søknadsskjema.

Søknadsfrist: 05.12.2018



**Sørreisa kommune
Legestilling - vikariat**

Dyrøy og Sørreisa legetjeneste har ledig 100 % legestilling, vikariat i perioden 01.01.19 - 31.08.19. Se [legejobber.no](http://www.legejobber.no) for full utlysningstekst.

Søknadsfrist: 01.12.2018



**Sørfold kommune
Ledig fastlegehjemmel**

Sørfold kommune søker fastlege ved legekantoret som er lokalisert i kommunesenteret på Straumen. For fullstendig utlysningstekst, se www.legejobber.no

Søknadsfrist: 11.12.2018

RADIOLOGI



Unilabs



UNILABS NORGE SØKER

radiologer

til Bergen, Sandnes, Hamar, Ski, og Oslo

LES MER PÅ

www.unilabs.no/jobb-og-karriere/

HITRA KOMMUNE



Ledig fastlegehjemmel og vikariat som fastlege

Hitra kommune utlyser følgende stillinger:

Fastlegehjemmel:

Grunnet befolkningsvekst og kommunesammenslåing utlyses ny fastlegehjemmel.

Vikariat:

Det utlyses et vikariat som fastlege fra mars 2019 til januar 2020.

Søknadsfrist: 01.01.2019

For fullstendig utlysningstekst med kvalifikasjonskrav og søknadsskjema:
hitra.kommune.no

Opplysninger om søkere kan bli gjort offentlig tilgjengelig iht. Offentleglova § 25.



ORTOPEDISK KIRURGI



Ortopeder til Harstad og Narvik

Er du opptatt av:

- levelige boligpriser og minimalt med bilkøer
- fantastiske turområder og kort avstand til "alt"
- og ellers alt du trenger innen kultur og shopping?

Vi byr på en region med uforglemmelige naturopplevelser, og særdeles trygge oppvekstvilkår. Fjell- og fisketurer som passer både for store og små er bare noen minutter unna. Om vinteren kan du la deg friste av turer med både bortover- og nedoverski.

HIV DÆ RUNDT - ta kontakt for en uforpliktende samtale!

Harstad: Seksjonsoverlege Bogi Jonsson, tlf. 949 77 781

Narvik: Avdelingsoverlege Karl-Ivar Lorentzen, tlf. 959 07 183

Fullstendige annonsetekster, samt lenke til elektronisk søknadsskjema finnes på www.unn.no/jobb

frantz.no


UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE
 DAWI-NORGGGA UNIVERSITEHTABUOHCCVEIUSSU


DIVERSE ANNONSER

MEDISINSK FELLESKAP MED SKØYEN TANNLEGEKONTOR

Vårt kontorbygg på Drammensveien skal rives, og vi skal flytte inn i nye, moderne lokaler i Karenslyst alle', sentralt på Skøyen. Vi er en veletablert tannklinikk og ønsker å samarbeide med almennelege/spesialister. Området er i sterk vekst og har en god pasienttilgang.

Hilsen Tannlege Hanne Gaarder Almgren, Endodontist Ingela Pedersen og Tannlege Espen Opheim

Søknad kan sendes: post@skoeyentann.no eller ring Tannlege Hanne Gaarder Almgren mobil : 90887388 mellom kl. 16-19

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL



**7. NASJONALE KONFERANSE OM
HJERNESLAG**

Oslo Kongressenter, 14. - 15. februar 2019

PROGRAM OG PÅMELDING
www.hjerneslag.no

Velkommen

**Kurs: Hensiktsmessig
legemiddelbehandling, kursnr: 33246**

Mandag og tirsdag 11. og 12. februar 2019 arrangerer RELIS Sør-Øst og seksjon for klinisk farmakologi, OUS Ullevål, et 15 timers emnekurs om legemiddelbehandling i Oslo.

Kurset er søkt godkjent som emnekurs allmennmedisin (15 timer) i emnet farmakoterapi. I tillegg er det søkt godkjenning for spesialitetene: allmennmedisin, barne- og ungdomspsykiatri, geriatri, indremedisin, klinisk farmakologi, alders- og sykehjemsmedisin, og psykiatri. Kurset er i tillegg søkt godkjenning for fevu-poeng for farmasøyter.

Du finner oppdatert informasjon, program og lenke til påmelding på vår hjemmeside www.relis.no/kurs2019

Kontakt oss gjerne ved RELIS Sør-Øst dersom du har ytterligere spørsmål om kurset:

Telefon: 23 07 55 00 eller e-post: kurs.relis@ous-hf.no

RELIS



Preikestolkurs: Emnekurs i oppmerksomt nærvær 6.-7.9.2019

Godkjenning: Kurset er godkjent med 15 poeng som emnekurs/klinisk emnekurs i oppmerksomt nærvær til videre- og etterutdanningen i allmennmedisin.

Det vil bli lagt opp til fottur til Preikestolen første kursdag og det er nødvendig med klær etter været og godt fottøy.

Tid: 6.-7.9.2019, kl. 09.15–19.35/08.30-15.45

Sted: Preikestolen fjellstue

Pris: ca kr. 3.500,- i kursavgift + konferanse pakke: kr. 2.550,- for kost og overnatting pr. kursdeltaker i enkeltrom/ kr. 2.250,- for i kost og overnatting pr. kursdeltaker i dobbeltrom. *Ledsagerpakker:* kr. 2.010,-.

Antall deltakere: ca. 30

Påmelding: snart i påmeldingsskjema på <http://legeforeningen.no/lokal/rogaland/Kurs-ogutdanning/Kurs-og-utdanning-2019/Preikestolkurs-Emnekurs-i-oppmerksomt-naervaer-6-792019/>

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

Norges mest komplette
oversikt over ledige
legejobber

ANESTESIOLOGI/SMERTEBEHANDLING

MAGNAT MEDISINSKE SENTER
Tverrfaglig avtalehjemlet smerteklinikk

www.magnatcenter.no - Adr. Drammensveien 130, inngang B8
Tlf. 22 60 62 00 - E-post. medisinske@magnat.nhn.no

Ansvarlig spesialist Lars Rustad


Smerteklinikken

Dag A. Kaare. Spesialist i anestesiologi.
Dr.med. Morten Vinje. Spesialist i anestesiologi.
Kirkeveien 64 A, 0364 Oslo. Telefon 23 20 28 00. Telefaks 23 20 27 99.



SMERTE-MEDISINSK INSTITUTT
Multidiplinær avtalehjemlet smerteklinikk
Adr. Sørkedalsveien 10 D, 0369 Oslo
Tlf. 23 33 42 50
Mail adr. resepsjon@smi.nhn.no

INDREMEDISIN

Barstad, Johannes E./Barmed AS
A. Tidemandsgt. 20, 2000 Lillestrøm. Arbeids-EKG/24-timers BT/
spirometri/hjerterytmerregistrering mm. Generell indremedisin.
Timebestilling/Kort ventetid/Tlf. **63 81 21 74**/e-mail: *post@barmed.nhn.no*
Tilknytning NHH. **Driftsavtale.**

PSYKIATRI


Senter for Psykofarmakologi
www.psykofarmakologi.no

- PSYKOFARMAKOLOGISK POLIKLINIKK
- LEGEMIDDELANALYSER OG RUSMIDDELANALYSER
- FARMAKOGENETISKE ANALYSER

Postboks 23 Vinderen, 0319 Oslo • Telefon: 22 02 99 40
Ansvarlig spesialist: Dag Kristen Solberg
e-post: psykofarmakologi@diakosyk.no




FORSKJELLIGE SPESIALITETER



RÅDGIVNING OG BEHANDLING AV RUSPROBLEMER
Et problematisk forhold til alkohol og medikamenter blir kartlagt og utredet som helseproblem. Behandlingsstedet er en livssynsnøytral, ideell stiftelse og har avtale med Helse Sør-Øst. Pasientene betaler egenandel som i spesialisthelsetjenesten ved poliklinisk behandling, ingen betaling ved innleggelser. Klinikken holder til i Apalløkkveien 8, 0956 Oslo. Telefon: 22 90 26 60. Hjemmeside: incognito.no
E-post: *kontakt@incognito.no*

Vil du
annonsere for din
spesialisttjeneste?

Kontakt oss på annonser@tidsskriftet.no,
så hjelper vi til med utforming.



Fredsprisen anerkjenner legers humanitære arbeid



MARIT HERMANSEN
PRESIDENT

Engasjementet for en atomvåpenfri verden er fortsatt stort. ICANs arbeid for verdensfred gjennom å forby atomvåpen, er like viktig i dag.

Alfred Nobel valgte å gi oppgaven med å dele ut fredsprisen til det norske Stortinget. Han stilte tre krav til fredsprisvinnere, og de trengte bare oppfylle ett av dem: «reduksjon av militærstyrker», «arrangering av fredskongresser» og «nasjonenes forbrødring». Det er kanskje det siste kriteriet som gir tolkningsrom - og som til tider har skapt debatt.

I 1985 begynte jeg på medisinstudiet i Bergen. Jeg husker godt at *International Physicians for the Prevention of Nuclear War* (IPPNW) fikk Nobels fredspris. Engasjementet blant studentene var stort, og det ble dannet lokallag av *Norske leger mot atomkrig* mange steder. IPPNW oppstod som et initiativ fra leger i USA og Sovjet og fikk fredsprisen for sitt opplysningsarbeid om de medisinske virkningene av atomkrig. Det hadde stor betydning for motstanden mot rustningskappløpet som verden da var vitne til.

I høst ble jeg minnet om engasjementet fra åttitallet. Norske leger mot atomvåpen og Legeforeningen arrangerte temamøte om atomvåpenenes humanitære og medisinske konsekvenser. Verdens legeforening (WMA) hadde akkurat fornyet sin resolusjon mot atomvåpen hvor de støtter FN-konvensjonen som forbyr atomvåpen. Hovedtaler var en dobbelt fredsprisvinner fra Australia. Tilman Ruff har vært leder i IPPNW i en årrekke. Han er infeksjonsmedisiner fra universitetet i Melbourne og tok initiativet til kampanjen for å forby atomvåpen – ICAN – som fikk fredsprisen i 2017. Inspirasjonen var kampanjen mot landminer, og ICAN fikk fredsprisen for sitt arbeid med å påpeke de

katastrofale humanitære konsekvensene av enhver bruk av atomvåpen og for sin banebrytende innsats for å få til et traktatfestet forbud mot slike våpen.

Samme dag som Tilman Ruff var i Oslo, annonserte president Trump at USA ville bryte nedrustningsavtalen fra 1987 som Reagan og Gorbatsjov undertegnet. Det viser oss at ICANs arbeid for verdensfred gjennom å forby atomvåpen er like viktig i dag. Legeforeningen støtter ICANs arbeid, og har bedt regjeringen om å slutte seg til FN-konvensjonen.

Alfred Nobel var opptatt av fred i et bredt perspektiv og opprettet fem priser for dem som «gjør de største fremskritt for mennesket». Årets pris for medisin/fysiologi gikk til James P. Allison og Tasuku Honjo, for deres arbeid med kreftbehandling gjennom immunterapi. Allison er immunolog og Honjo er lege, og deres forskning ventes å ha stor betydning for framtidens kreftbehandling.

Årets Nobels fredspris går til Denis Mukwege og Nadia Murad for deres kamp mot seksualisert vold brukt som våpen i krig og væpnede konflikter. Dr. Mukwege har viet sitt liv til å hjelpe ofre for seksualisert vold på sin klinikk. Murad vitner om sine opplevelser som IS-slave hvor hun ble utsatt for gjentakende overgrep. Med stort mot og engasjement har disse to prisvinnerne på hvert sitt vis bidratt til bekjempelse av krigsforbrytelser og fremmet rettferdighet for ofrene. Det er ingen tvil om at dette er helt i tråd med Nobels vilje. Legeforeningen vil delta i fakkeltoget 10. desember for å vise vår takknemlighet og støtte.

Ortopedi – et fag for alle, i hele landet

Omkring 1000 norske leger jobber innen ortopedi, og rundt 700 av disse er ferdige spesialister. Cato Kjærvik har det siste året ledet Norsk ortopedisk forening som organiserer nesten alle norske ortopeder.

– Vår viktigste oppgave er å jobbe for å fremme ortopedisk kirurgi som fag, ved å sørge for at utdanning og etterutdanning er av høy kvalitet, og å sørge for at våre medlemmer har gode faglige kår. En av måtene vi gjør dette på er aktivt å engasjere oss opp mot Legeforeningen og myndigheter i spørsmål som angår oss. En annen er å arrangere Høstmøtet – den største årlige ortopediske kongressen i Norge. Dette er arrangementet «alle» ortopeder kjenner, og interessen er kjempestor. Vi samler over 600 ortopeder, av nærmere 1000 medlemmer. Folk er fornøyd og har kjempeflotte faglige og sosiale dager. Dette vil vi definitivt fortsette med fremover, sier han.

Kjærvik forteller at de jobber tett sammen med de andre kirurgiske foreningene som en del av Norsk kirurgisk forening, paraplyorganisasjonen for flere kirurgiske fagmedisinske foreninger.

– Hva ser du som de største utfordringene innen faget?

– Utviklingen av vårt fag som mange andre medisinske fag går fort fremover. Det er en utfordring å sikre at praksis og tilbud tilsvarende det befolkningen har behov for. Vi ønsker at det skal drives en solid kunnskapsbasert praksis. Da vil det være behov for å spre kunnskap og sikre finansiering til den aktivitet som trengs.

– ... og hvordan ser du for deg fremtidens ortopedi?

– Fremtidens ortopedi vil sikkert være annerledes enn i dag. Noe av det vi opererer i dag, vil ha fått andre løsninger, og tilsvarende vil vi kunne finne nye kirurgiske løsninger på ting vi ikke kan løse i dag. Vi vil se bedre konservative løsninger og nye biologiske behandlinger. Det er særs spennende å se hvor langt man kan følge det biologiske sporet. Hva kan løses med å støtte kroppens egne reparasjonsmekanismer?

– Befolkningen blir eldre, og vi har eldre med store krav til funksjon. De eldste satses det også på for å unngå behov for institu-



GODE FREMTIDSUTSIKTER: Cato Kjærvik mener ortopeder har gode karrieremuligheter. Foto: Lise B. Johannessen

sjonsplasser. Det gjør at det er et større antall som vil ha behov for ortopedisk kirurgi, men kanskje på andre områder enn i dag.

Økende behov for ortopeder

– Ortopedi er et flott fagfelt! Man får pasienter av begge kjønn i alle aldre. Faget har en stor bredde fra store traumer til elektive småting. I vårt fag er vi heldige med at de fleste pasientene får bedring av vår behandling. Vi hjelper mange til bedre funksjon og mindre smerter. Det gjør ortopedi til et takknemlig fag. Selv om det er noen ting man ikke lenger skal operere, vil det i overskuelig fremtid fortsatt være behov for ortopeder. Det er en trygg fremtid.

– Den nye spesialistutdanningen for leger som trådte i kraft 1. mars 2017, definerer læringsmål som til sammen skal dekke det grunnleggende sett av kompetanse som alle leger må ha for å bli spesialister. De fagmedisinske foreningene har vært tungt inne i dette arbeidet. Kan du si litt om hva dere har gjort?

– Spesialitetskomiteen har gjort et stort og faglig godt arbeid. Vi har sammen med den vært sterkt engasjert i de nye spesialistreglene, og vi har stått sammen for å forskriftsfeste prosedyrelister. Dette fikk vi som kjent ikke gjennom. Vi kommer til å være på vakt fremover for å se at utdanningskandidatene får nok operasjonspraksis til å få dekket sine læringsmål. All kirurgi er fag som må mestres ut fra erfaring og mengdetrening.

– Har du noen tanker om hva det nyetablerte faglandsrådet for de fagmedisinske foreningene kan bidra til?

– FaMe ble etablert for en del år siden, uten at dette klarte å tydeliggjøre den faglige siden av Legeforeningen. Jeg håper at en ny giv, med definerte oppgaver til fagstyret, kan endre dette. Vi trenger en sterk faglig stemme som ikke alltid ses på som fagforening. Vi får gi den nye organisasjonen mulighet til å utvikle seg.

– Det har i det siste vært mye fokus på overbehandling, og nylig lanserte Legeforeningen kampanjen «Gjør kloke valg». Er dette noe dere er engasjert i?

– Vi synes dette er en viktig kampanje. Det handler om å bruke våre felles ressurser riktig, og kvalitetsutvalget har snart klar våre anbefalinger. Vi må sørge for at rett pasient får rett behandling i rett mengde. Dette gjør at man får en riktig ressursbruk, men også at vi ikke utsetter pasienter for unødig risiko med unødig behandling. Det blir spennende å se om man når frem med budskapet. Nå prøver man en kampanje som har hatt effekt i flere land. Tiden vil vise om vi når frem i Norge.

Les mer: legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-ortopedisk-forening/

LISE B. JOHANNESSEN

lise.berit.johannessen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Kartlegger fastlegesituasjonen i kommunene

Legeforeningen følger nå opp VGs undersøkelse om rekrutteringen av fastleger, for å se hvordan situasjonen har utviklet seg siden i fjor sommer.

Sommeren 2017 gjorde VG en stor kartlegging av rekrutteringssituasjonen i kommunene. Nesten halvparten, hele 198 av 425 kommuner, ga uttrykk for at de hadde utfordringer med å rekruttere fastleger.

Alle kommuner i Norge har den siste tiden fått en e-post fra Legeforeningen, der de blir bedt om å svare på om, og hvordan, situasjonen har utviklet seg siden sommeren 2017.

I tråd med VGs undersøkelse, ble kommunene bedt om å bruke en skala fra grønn, som betyr uproblematisk fastlegedekning, til rød, som innebærer store problemer med rekruttering. Så langt viser kartleggingen at situasjonen i kommuner som Bergen, Kristiansand og Stavanger har forverret seg kraftig, bare siden i fjor.

– I fem av landets ti største kommuner har rekrutteringen av fastleger gått fra vondt til verre. Det sier en hel del om hvor raskt denne utviklingen går, sier Tom Ole Øren, leder i Allmennlegeforeningen.

Det siste året har en hel rekke kommuner rykket ut og varslet om at fastlegeordningen lokalt står i fare for å knele. Mange kommu-



NEGATIV UTVIKLING: Tom Ole Øren fortviler over at rekrutteringen av fastleger har gått fra vondt til verre i fem av landets ti største kommuner. Foto: Lise B. Johannessen

ner, som Bergen, Harstad, Tromsø og Kristiansand, har etterlyst strakstiltak. I tillegg har fastlegene lokalt, gjennom kronikker, innlegg og i avisartikler, sagt tydelig ifra om utfordringene de står i.

Måtte gi opp

Dagens Medisin satte i oktober søkelyset på den kraftige forverringen i de ti største kommunene. Avisen har blant annet snakket med fastlege John T. Haugen i Bergen, som ikke har lyktes i å besette sin ledige fastlegehjelm.

«Legeforeningen jobber hardt med å få på plass de tiltakene og ressursene som må til for å sikre en bærekraftig fastlegeordning»

TOM OLE ØREN

– Vi har ikke fått noen kvalifiserte søkere. Dette er en endring som har kommet raskt, forteller Haugen til Dagens Medisin.

Ifølge avisen jobber Haugen fortsatt ved legekantoret, men som en nødløsning. Kommunen har nå sett seg nødt til å kjøpe pasientlisten, og fra nyttår vil to leger i spesialisering i allmenntilleggsmedisin ta over ansvaret for denne.

– Denne historien viser hvorfor vi mener det er helt nødvendig å ha en oppdatert oversikt. Legeforeningen jobber hardt med å få på plass de tiltakene og ressursene som må til for å sikre en bærekraftig fastlegeordning. Vi tar ansvar for å få en ny oversikt på plass og er glade for at mange kommuner allerede har svart på vår henvendelse, sier Øren.

I fjor beskrev åtte av de ti største kommunene seg selv som grønne kommuner. I år er dette tallet nede i tre kommuner. Til nå viser kartleggingen at situasjonen i Stavanger har gått fra grønn til oransje, i Bergen fra grønn til rød, i Kristiansand fra grønn til rød, i Trondheim fra grønn til oransje og i Tromsø fra grønn til oransje. I kommuner som Oslo, Bærum, Sandnes, Drammen og Fredrikstad er situasjonen uendret, sammenliknet med i fjor.

Kartleggingen pågår fortsatt og en fullstendig oversikt vil legges fram så raskt alle svarene fra kommunene er mottatt.

– Vi kommer ikke til å gi oss før vi har fått svar fra alle kommunene. Deres svar er avgjørende – for kommunene, for fastlegene og for innsatsen Legeforeningen gjør for å styrke fastlegeordningen, slår Øren fast.

DANIEL WÆRNES

daniel.waernes@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling



FRA GRØNTTIL RØDT: Flere store kommuner har rekrutteringsvansker. Ill.: Anne-Lene Molland

Leger i front for en atomvåpenfri verden

Norske leger mot atomvåpen (NLA) og Legeforeningen inviterte i oktober til temamøte om atomvåpens humanitære og medisinske konsekvenser.

– Det mest ødeleggende for folks helse er krig, og det er derfor viktig at leger står i front for å avskaffe atomvåpen, sa president i Legeforeningen Marit Hermansen under møtet.

Den anerkjente legen og doble nobelprisvinneren Tilman Ruff holdt hovedinnlegget med tittelen «The humanitarian imperative to ban and abolish nuclear weapons».

Tilman Ruff er infeksjonsmedisiner fra Universitetet i Melbourne, og en av grunnleggerne av Den internasjonale kampanjen for å avskaffe atomvåpen (ICAN). Han er leder av ICAN Australia og co-president i International Physicians for the Prevention of Nuclear War (IPPNW) som mottok Nobels fredspris i 1985 for sitt opplysningsarbeid om de medisinske virkninger av atomkrig. ICAN mottok som kjent Nobels fredspris 2017 «for sitt arbeid med å påpeke de katastrofale humanitære konsekvensene av enhver bruk av atomvåpen og for sin banebrytende innsats for å få til et traktatfestet forbud mot slike våpen».

– Leger er blant dem som har engasjert seg sterkt i arbeidet for å ruste ned og avvikle atomvåpen, fordi de ser at forebygging er eneste medisin, sier daglig leder i Norske leger mot atomvåpen og koordinator for ICAN Norge, Mari Seilskjær.

Viktig at leger står i forkant

– Jeg er ydmyk og stolt over å være del av et yrke med personer som mer eller mindre på frivillig basis tar ansvar for å jobbe for avskaffelsen av verdens mest dødelige våpen, sa Marit Hermansen.

Hun viste til World Medical Associations (WMA) møte i Reykjavik i oktober der organisasjonen vedtok en revidert versjon av WMA-erklæringen om atomvåpen fra 1998. WMA støtter FN-konvensjonen som forbyr atomvåpen og oppfordrer alle stater til å ta del i FNs atomvåpenforbud.

– Leger har et spesielt ansvar for folks helse. Det mest ødeleggende er krig, og som historien har vist, har atomkrig katastrofale konsekvenser, sa Hermansen.

Det nye i 2018-versjonen er at den også viser til den pågående politiske utvikling. WMA er sterkt bekymret for planene om



VIKTIG AT ALLE ENGASJERER SEG: Fra v. Robert Mood, Kjølv Egeland, Marit Hermansen, Tilman Ruff og Liv Tørres.

å beholde atomvåpen på ubestemt tid og å modernisere arsenalet av atomvåpen. De er bekymret over fravær av fremdrift i atomvåpen-nedrustning hos atomvåpenstater og den økende faren for kjernekrig, enten om det skjer med hensikt, inkludert cyberangrep, om den er utilsiktet eller som følge av ulykke.

– Dette nye avsnittet er viktig fordi det står noe om den nåværende situasjonen, sa presidenten.

Både Russland og USA har kunngjort at de planlegger å modernisere og øke slagkraften i sine atomvåpen. Nord-Korea har trolig utviklet atomvåpen som kan nå sine naboer og til og med Nord-Amerika, og hvis en kjerne-fysisk avtale med Iran mislykkes, vil Iran fortsette sitt program.

Brev til Utenriksdepartementet

WMA er glad for traktaten om forbud mot atomvåpen og sammen med andre internasjonale organisasjoner, inkludert Røde Kors og Røde halvmånebevegelse, internasjonale leger for forebygging av atomkrig, den internasjonale kampanjen for å avskaffe atomvåpen og et stort flertall av FNs medlemsland, går de på vegne av medlemmene inn for å oppfordre alle stater til raskt å signere, ratifisere eller tiltrå og implementere traktaten om forbud mot atomvåpen

I Norge pågår det nå en debatt om Norges muligheter til å signere FN-traktaten som ble vedtatt av 122 av FNs medlemsland i juli 2017. Legeforeningen har også fulgt opp

dette ved å sende brev til Utenriksdepartementet der de oppfordrer norske myndigheter til å arbeide for avskaffelse av atomvåpen.

Temamøtet ble avsluttet med en samtale om hvordan legers engasjement og fokus på atomvåpens humanitære og medisinske konsekvenser har hatt betydning for det internasjonale arbeidet for kjernefysisk nedrustning. Tilman Ruff, Marit Hermansen, Robert Mood, president i Røde Kors og Kjølv Egeland, forsker ved Folkerettsinstituttet og medforfatter av rapporten «The Treaty on the Prohibition of Nuclear Weapons and its implications for Norway» deltok i samtalen, som ble ledet av direktør for Nobels fredssenter, Liv Tørres.

Robert Mood, som også er tidligere generalinspektør for Hæren og sjef for FNs observatørstyrke i Syria, sa at militære ikke ser på atomvåpen som vanlige våpen fordi det ikke skiller mellom de stridende og sivilbefolkningen. Hans budskap var at kjernevåpen-nedrustning krever politisk handling.

LISE B. JOHANNESSEN

lise.berit.johannessen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

LITTERATUR

- 1 Mollekleiv S, Mæland GJ. Atomvåpentrustselen er større enn før. <https://www.nrk.no/ytring/atomvåpentrustsel-storre-enn-for-1.10932349>

Står på i kampen mot atomvåpen

Saima Naz Akhtar har i en årrekke vært engasjert i arbeidet mot atomvåpen. Våren 2017 ble hun valgt til leder i foreningen Norske leger mot atomvåpen.

Hun forteller at det var litt tilfeldig hun valgte å engasjere seg i akkurat dette.

– Jeg var på et informasjonsmøte hos MedFred (Medisinstudenter for fred og sosialt ansvar), og syntes i utgangspunktet det var vel ambisiøst og kanskje litt naivt å skulle engasjere seg i kampen mot atomvåpen. Men så var jeg så heldig å få lov til å delta på en studentkonferanse de arrangerte. Her lærte og forsto jeg at det er viktig å engasjere seg, og at det ikke skal så mye til for faktisk å kunne forandre og gjøre noe. Som helsepersonell har vi på en måte et moralsk imperativ for å engasjere oss i kampen mot atomvåpen. Skulle atomvåpen blir brukt har vi som leger lite å stille opp med, så her er forebygging den eneste medisinen vi kan bruke. Derfor synes jeg dette arbeidet er ekstra viktig.

– Du leder en liten, men aktiv forening. Hva er de viktigste oppgavene nå og i tiden fremover?

– En av de viktigste oppgavene for oss nasjonalt er å få Norge til å signere avtalen om å forby bruken av atomvåpen som ble vedtatt av 122 stater i juli i fjor. Vår jobb er å være lobbyister og å få myndighetene til å innse at dette er en viktig sak. Det norske folk har jo også talt – 80 prosent ønsker et forbud. Det er flott at vi nå endelig har fått plass et forbud mot atomvåpen som strekker seg til å gjelde alle verdens stater.

– I tillegg er det å spre informasjon og få flere til å forstå hvorfor det er viktig å engasjere seg nå og å informere om de medisinske konsekvensene ved bruk av atomvåpen. Og så må vi, som i alle organisasjoner, passe på medlemmene våre.

– Du er nylig blitt mamma til lille Jacob. Kampen mot atomvåpen blir muligens enda viktigere nå?

– Ja, som mamma har jeg på en måte et ekstra ansvar for at han skal ha en verden. Det er mange saker man kan engasjere seg i, men denne blir ekstra viktig.



ENGASJERT: – Det er en morsom tid å være engasjert i atomvåpensaken, sier Saima Naz Akhtar. Foto: Lise B. Johannessen

– I 1985 mottok Den internasjonale legeforening mot atomkrig Nobels fredspris, og i fjor fikk ICAN (Den internasjonale kampanjen for forbud mot atomvåpen) prisen. Dere er en del av denne kampanjen. Hva betyr denne anerkjennelsen?

– Jubelen «stod i taket» da prisen ble kunngjort. Det er den største anerkjennelse man kan få som fredsorganisasjon. Det er nesten så jeg ikke kan tro det fremdeles. Det at ICAN fikk prisen gir selvfølgelig en mye større tyngde. Det er lettere å komme på dagsordenen og du blir mer kjent i allmennheten. Den umiddelbare effekten i dagene rett etter var at det var veldig mye fokus og oppmerksomhet både mot kampanjen og saken. Den langsiktige effekten er at man ikke lenger bare er en liten gruppe, men at man plutselig blir en internasjonal aktør som blir tatt mye mer seriøst og blir lyttet til på en helt annen måte.

– I forslaget til statsbudsjettet for 2019 er de øremerkede midlene til ICAN og Norske leger mot atomvåpen, som drifter ICANs arbeid i Norge, fjernet. Hvilken betydning vil dette ha for det videre arbeidet?

– Det vil absolutt ha betydning for arbeidet vårt, og det er også alvorlig er at de har fjernet midlene som har gått til forskning. Men dette er en trend vi har sett helt siden regjeringsskiftet i 2013. Støtten har stadig blitt redusert og er nå helt ute av statsbudsjettet. I fjor var vi så heldige at Stortinget la inn øremerkede midler i statsbudsjettet,

de er i år tatt ut i Regjeringens forslag. Det som skjer at man fjerner støtten til de praktiske tingene, som å ha et sekretariat, men engasjementet vil alltid være der. Vi vil alltid ha et «rådyktig» styre. Det har vi, og det hadde vi også før vi fikk et eget sekretariat – men med et sekretariat har vi noen som sørger for den daglige kontinuiteten. Klarer vi ikke å endre dette før statsbudsjettet blir vedtatt, så vil halvannet årsverk bli borte.

– Til daglig jobber du som LIS2 ved Haukeland universitetssykehus, du er mamma og du leder en aktiv forening. Hvordan får du tiden til å strekke til?

– Det viktigste for å få det til å gå rundt er å ha gode støttespillere, og ikke stille like store krav på alt. Jeg overtok etter Jon Gunnar Mæland. Det var store sko å fylle, men jeg har et kjempedyktig styre som følger opp og passer på meg, og et supert sekretariat som er svært dyktige og selvdrevne. Og ikke minst har jeg en mann og foreldre som stiller på hjemmefronten.

– Dessuten er det gøy å drive med dette nå. Kampen mot atomvåpen er svært viktig – og det skjer så mye, med stadig nye stater som signerer og ratifiserer forbudet. Selv om det ikke er trådt i kraft ennå, det skjer først når femti stater har ratifisert avtalen, er det helt utrolig å se at det kommer i havn.

LISE B. JOHANNESSEN

lise.berit.johannessen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Helsehistorie i nytt format

Ildsjeler har laget et nettsted for å ta vare på helsehistorien. Hittil er det spilt inn mer enn 150 filmer.

Helsehistorien har til nå stort sett vært ivare tatt ved gjenstander og skriftlig dokumentasjon. Noe finnes som film og video, men materialet er begrenset og ikke satt i system. Siden 2013 har frivillige ved Ullevål sykehusmuseum forsøkt å bøte på dette ved å utvikle nettstedet www.sykeushistorier.no for videobasert dokumentasjon av helsehistorien.

Det begynte med et ønske om å dekke de seks institusjonene som i dag utgjør Oslo universitetssykehus: Aker, Dikemark, Gaustad, Ullevål, Riks- og Radiumhospitalet. Nylig har man også lenket opp til andre nettsteder, blant annet Ole Didrik Lærums medisinske samlinger på Voss.

Enkel teknisk løsning

– Vi har ikke ambisjon om å fungere som objektiv akademisk dokumentasjon, men så korrekt som mulig fortelle om bygningene, menneskene som arbeidet i dem og den medisinske utviklingen, forteller initiativtaker Rolf Kåresen, som er pensjonert kirurg og professor emeritus ved Ullevål sykehus.

– Den tekniske løsningen er enkel fordi historiene lagres i en server utenfor sykehusets brannmur og kan hentes opp over internett, akkurat som YouTube, sier Kåresen. Så langt har vi ikke hatt egen søkemotor, men det har vi fått en teknisk løsning på. Vi skal nå i gang med å legge inn nødvendige nøkkelord for alle filmene som er produsert til nå, slik at de blir søkbare.

I de fleste videoene blir en eller flere som har vært del av den historiske begivenheten intervjuet. På den måten får man frem både den subjektive opplevelsen hos de som var med og synliggjort deler av deres personlighet. I tillegg til intervjuer er det også korte foredrag og digitalisert film (1–3).

Alle typer helsepersonell har bidratt, ikke bare leger. Det er stor bredde i temaer. Her er både fortellingen om den første hjerte-transplantasjonen i Norge i 1983 og dagligliv ved Gaustad sykehus i 1950-årene.

Besøktallene øker jevnt. I 2017 hadde nettstedet 1200 oppslag og 421 fulle visninger av et opptak. Omtrent samme tall har



TAR VARE PÅ HISTORIEN: Kåre Eide (t.v.) og Rolf Kåresen foran inngangen til museet. Foto: privat

man nådd de første åtte månedene i 2018, henholdsvis 1258 og 345.

Personvern

Personvern kan være et problem når helsehistorie skal fortelles. Den har vært ivare tatt ved at Rolf Kåresen som ansvarlig redaktør, ser gjennom og godkjenner alle opptak før de legges ut på nettet. Han er særlig årvåken for at det ikke legges ut pasientidentifiserbar informasjon.

Bidragstjerne får se gjennom redigert opptak og kan kreve endringer eller sletting av deler de ikke kan stå for. Når det er gjort, signerer de på et samtykkeskjema som arkiveres i redaksjonen. De har senere ikke krav på ytterligere redigering, men kan forlange sletting av opptaket.

Kostnader

Kostnadene for prosjektet er moderate. Rolf Kåresen er redaktør som ubetalt pensjonist-hobby. I tillegg er det avgjørende å ha en teknisk kompetent person som kan gjøre opptak og redigere dem. Kåresen kan ikke få fullrost Kåre Eide, som sørger for både opptak og redigering. Oslo universitetssykehus har betalt ca. 2000 kroner per år for server og domene. Alle bidragstjerne har stilt opp uten vederlag.

– Vi mener dette er en enkel og god modell for å ta vare på en helsehistorie som

er i stadig raskere utvikling. Det krever en teknisk kyndig person og en motivert og drivende redaktør som kontakter helsearbeidere som har en god historie å fortelle. Det er alt som trengs, forsikrer Kåresen.

– Vår erfaring er at det finnes mange i helsevesenet som har en interessant historie å fortelle. Hjemmesiden vår er laget slik at det er enkelt å bygge den ut med nye institusjoner slik at man får en felles inngangsportale. Vi bidrar gjerne med råd og hjelp dersom noen kunne tenke seg å starte i egen institusjon, sier Kåresen.

ERLEND HEM

erlend.hem@medisin.uio.no
Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

LITTERATUR

- 1 Radiumhospitalet. Intervju med Jan Vincents Johannessen. <http://sykeushistorier.no/ous/index.php?museum=radiumhospitalet&2=personer&3=leger&4=johannessen> (3.10.2018).
- 2 Rikshospitalet. Stein Arne Evensen foreleser om professor Søren Bloch Laache. <http://sykeushistorier.no/ous/index.php?museum=rikshospitalet&2=personer&3=leger&4=laache> (3.10.2018).
- 3 Dikemark museum. Eksempel på digitalisert film. <http://sykeushistorier.no/ous/index.php?museum=dikemark&2=bygninger&3=50> (3.10.2018).

Nytt prestisjetungt verv til Anna Stavdal

Mangeårig frontfigur i norsk, nordisk og europeisk allmennmedisin, fastlege Anna Stavdal, er nylig valgt som påtroppende president til verdensorganisasjonen Wonca World.

Siden november 2016 har Stavdal vært president i WONCA Europe som representerer over 80 000 allmennleger i 49 europeiske land. Nå tar hun skrittet videre og skal fra 2020–22 lede Wonca World som representerer mer enn 600 000 allmennleger i 151 land. Utnevnelsen skjedde under verdenskongressen i Seoul i oktober.

Stavdal var den første kvinnelige presidenten i Wonca Europe, og hun er den andre kvinnen som skal lede Wonca World (1). Hun overtar vervet etter britiske Amanda Howe, som har ledet WONCA World siden november 2016. Frem til hun tiltrer i presidentvervet skal Stavdal ha to år som «president elect».

Wonca (The World Organization of Family Doctors) er et akademisk og vitenskapelig nettverk for allmennleger. WONCA Europe er en del av WONCA World.

– Jeg er glad og stolt over å bli valgt til fremtidig president for WONCA World, sier Stavdal.

– Tilliten jeg blir vist av representanter for mer enn en halv million allmennleger verden over gjør meg ydmyk, og jeg går løs på oppgavene med arbeidslyst og glede.

Hun forteller at de i år feirer vi 40 års-jubileet for Alma Ata-deklarasjonen, som slo fast at primærhelsetjeneste som grunnmur er den beste måten å organisere helsetjenesten på.

– Allmennlegen spiller en nøkkelrolle i primærhelsetjenesten, men viktigheten av allmennlegens rolle er ikke alltid synlig og forstått blant politikerne som planlegger og bestemmer hvordan helsetjenesten skal se ut, sier Stavdal.

– Jeg vil gjøre mitt beste for å synliggjøre allmennlegen i de mange ulike kontekster verden over, og å støtte mine kolleger der de arbeider og bor. Målet er bedre helse for verdens befolkninger i tråd med FNs bærekraftsmål.

President i Legeforeningen Marit Hermansen som selv er allmennlege, gratulerer med vervet.

– Anna Stavdal har gjennom sitt langvarige arbeid både nasjonalt og internasjonalt vist oss at faglig engasjement og grundighet har betydning. Dette er en anerkjennelse til det norske og nordiske fagmiljøet, og vil få stor betydning for allmennmedisin globalt, sier Hermansen.

Anna Stavdal er spesialist i allmennmedisin og universitetslektor ved Universitetet i Oslo. Fra 1999–2003 var hun leder for Norsk selskap for allmennmedisin – nå Norsk forening for allmennmedisin. Hun var også initiativtaker til, og den første presidenten for, Nordic Federation of General Practice i årene 2005–2011.

LISE B. JOHANNESSEN

lise.berit.johannessen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

LITTERATUR

- 1 Kalveland J. En slags utenriksminister. Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136: 1858–9.

SENTRALSTYRET 2017–2019

President Marit Hermansen
Visepresident Christer Mjåset
Ole Johan Bakke
Anja Fog Heen
Jon Helle
Anne-Karin Rime
Kirsten Rokstad
Eivind Valestrand
Tom Ole Øren

SEKRETARIATSLEDELSEN

Generalsekretær Geir Riise
Samfunnspolitisk avdeling,
avdelingsdirektør Jorunn Fryjordet
Jus og arbeidsliv, avdelingsdirektør
Lars Duvaland
Medisinsk fagavdeling, avdelings-
direktør Bjarne Riis Strøm
Økonomi- og administrasjons-
avdelingen, avdelingsdirektør
Erling Bakken

POSTADRESSE

Den norske legeforening,
Postboks 1152 Sentrum,
0107 Oslo

BESØKSADRESSE

Legenes hus, Akersgt. 2,
inngang fra Christiania torv, Oslo

Telefon: 23 10 90 00

Faks: 23 10 90 10

Oversikt over sentralstyrets
epostadresser, se
legeforeningen.no/sentralstyret
Ansattes epostadresser finnes på
legeforeningen.no/kontakt



NYTT VERV: Anna Stavdal (nr. 3 fra.v.) gleder seg til å ta fatt på vervet som president for verdens allmennleger. Her fra innsettelses-seremonien. Foto: WONCA

Faglige medarbeidere

Tidsskriftets faglige medarbeidere representerer ulike medisinske spesialiteter og fagområder. De benyttes ved behov for medisinske råd, kommentarer og vurderinger, blant annet ved fagfellevurdering av vitenskapelige manuskripter. Mer informasjon om deres bakgrunn finnes på www.tidsskriftet.no

Alfsen, Cecilie
 Andreassen, Ole A.
 Aurlien, Dag
 Austad, Joar
 Bachmann, Ingeborg Margrethe
 Backe, Bjørn
 Bakken, Inger Johanne
 Bartnes, Kristian
 Berentsen, Sigbjørn A.
 Berg, Tore Julsrud
 Bergan, Stein
 Berild, Dag
 Berntsen, Gro Karine Rosvold
 Birkeland, Kåre Inge
 Bjørner, Trine
 Bramness, Jørgen Gustav
 Brantsæter, Arne Broch
 Bratlid, Dag
 Brattebø, Guttorm
 Braut, Geir Sverre
 Bretthauer, Michael
 Brodal, Per Alf
 Brustugun, Odd Terje
 Braarud, Anne-Cathrine
 Bøhmer, Ellen
 Chaudhry, Farrukh Abbas
 Christiansen, Rolf Espen Falk
 Claudi, Tor
 Dale, Ola
 Dietrichs, Espen
 Døllner, Henrik
 Ebbing, Cathrine
 Ellingsen, Christian Lycke
 Engebretsen, Lars
 Engelsen, Bernt
 Eri, Lars-Magne
 Eskild, Anne
 Flottorp, Signe Agnes
 Flægstad, Trond
 Fredheim, Olav Magnus
 Fretheim, Atle

Frich, Jan
 Fønnebo, Magne Vinjar
 Førde, Reidun
 Gilbert, Mads
 Gilhus, Nils Erik
 Givold, Sven Erik
 Gradmann, Christoph
 Grimsrud, Tom Kristian
 Grydland, Thomas B.
 Gulbrandsen, Pål
 Gulseth, Hanne Løvdal
 Hagve, Tor-Arne
 Hannestad, Yngvild Skåtun
 Hanoa, Rolf
 Hansen, John-Bjarne
 Hartmann, Anders
 Hasle, Gunnar
 Haug, Jon Birger
 Haugaa, Kristina H.
 Haugen, Trine B.
 Heier, Hans Erik
 Helland, Åslaug
 Hilt, Bjørn
 Hjartåker, Anette
 Hjelmesæth, Jøran Sture
 Hofmann, Bjørn
 Hokland, Bjørn M.
 Holme, Øyvind
 Holmøy, Trygve
 Houge, Gunnar
 Hunskaar, Steinar
 Husebekk, Anne
 Høymork, Siv Cathrine
 Haarr, Dagfinn
 Haave, Per
 Haaverstad, Rune
 Ihle-Hansen, Hege
 Iversen, Ole-Erik
 Jacobsen, Geir Wenberg
 Jakobsen, Jarl Åsbjørn
 Jenum, Anne Karen

Johansen, Rune
 Johansen, Truls E. Bjerklund
 Juel, Niels Gunnar
 Jørgensen, Anders Palmstrøm
 Kerty, Emilia
 Kirkengen, Anna Luise
 Kiserud, Torvid Waldemar
 Kran, Anne-Marte Bakken
 Kristiansen, Ivar Sønbo
 Krohg-Sørensen, Kirsten
 Krohn, Jørgen Gitlesen
 Kvestad, Ellen
 Kørner, Hartwig
 Lang, Astri M.
 Larsen, Alf Inge
 Larsen, Øivind
 Lassen, Kristoffer
 Lie, Anne Kveim
 Lillebø, Kristine
 Lærum, Ole Didrik
 Løberg, Magnus
 Madsen, Steinar
 Mahesparan, Rupavathana
 Meisingset, Tore Wergeland
 Meland, Eivind
 Midelfart, Anna
 Mørch, Kristine
 Nakstad, Per Hjalmar
 Nakken, Karl Otto
 Nessa, John N.
 Nestaas, Eirik
 Nielsen, Rune
 Nilsen, Kristian Bernhard
 Nordbø, Svein Arne
 Nordrehaug, Jan Erik
 Nylenna, Magne
 Olsen, Anne Olaug
 Os, Ingrid
 Paulssen, Eyvind J.
 Paus, Benedicte
 Pihlstrøm, Lasse
 Prescott, Trine
 Pukstad, Brita Solveig
 Randsborg, Per-Henrik
 Raknes, Guttorm
 Ranhoff, Anette Hylene
 Reed, Wenche
 Reiso, Harald
 Retterstøl, Kjetil

Risnes, Kari Ravndal
 Risøe, Cecilie
 Rogde, Sidsel
 Rogne, Tormod
 Rosvold, Elin Olaug
 Ræder, Johan C.
 Rørtveit, Guri
 Salvesen, Kjell Åsmund
 Salvesen, Rolf
 Samersaw-Lund, Miriam May Brit
 Sandberg, Mårten
 Schiøtz, Aina
 Simonsen, Gunnar Skov
 Skjeldestad, Finn E.
 Slørdal, Lars Johan
 Solberg, Steinar K.
 Sorteberg, Angelica
 Spigset, Olav
 Staff, Annetine
 Steinsvåg, Sverre K.
 Stray-Pedersen, Asbjørg
 Sundsfjord, Arnfinn S.
 Søreide, Kjetil
 Tanbo, Tom G.
 Thommessen, Bente
 Tjønnfjord, Geir E.
 Tysnes, Ole-Bjørn
 Uhlig, Tillmann Albrecht
 Ulvestad, Elling
 Valeur, Jørgen
 Vetrhus, Morten
 Wallenius, Marianne
 Wergeland, Ebba
 Westin, Andreas Austgulen
 Wiseth, Rune
 Wold, Cecilie Bendiksen
 Wyller, Torgeir Bruun
 Zahl, Per-Henrik
 Zeiner, Pål
 Øiesvold, Terje
 Øksengård, Anne Rita
 Ørstavik, Kristin
 Øymar, Knut
 Aasen, Tor
 Aasland, Olaf
 Aasly, Jan
 Aavitsland, Preben