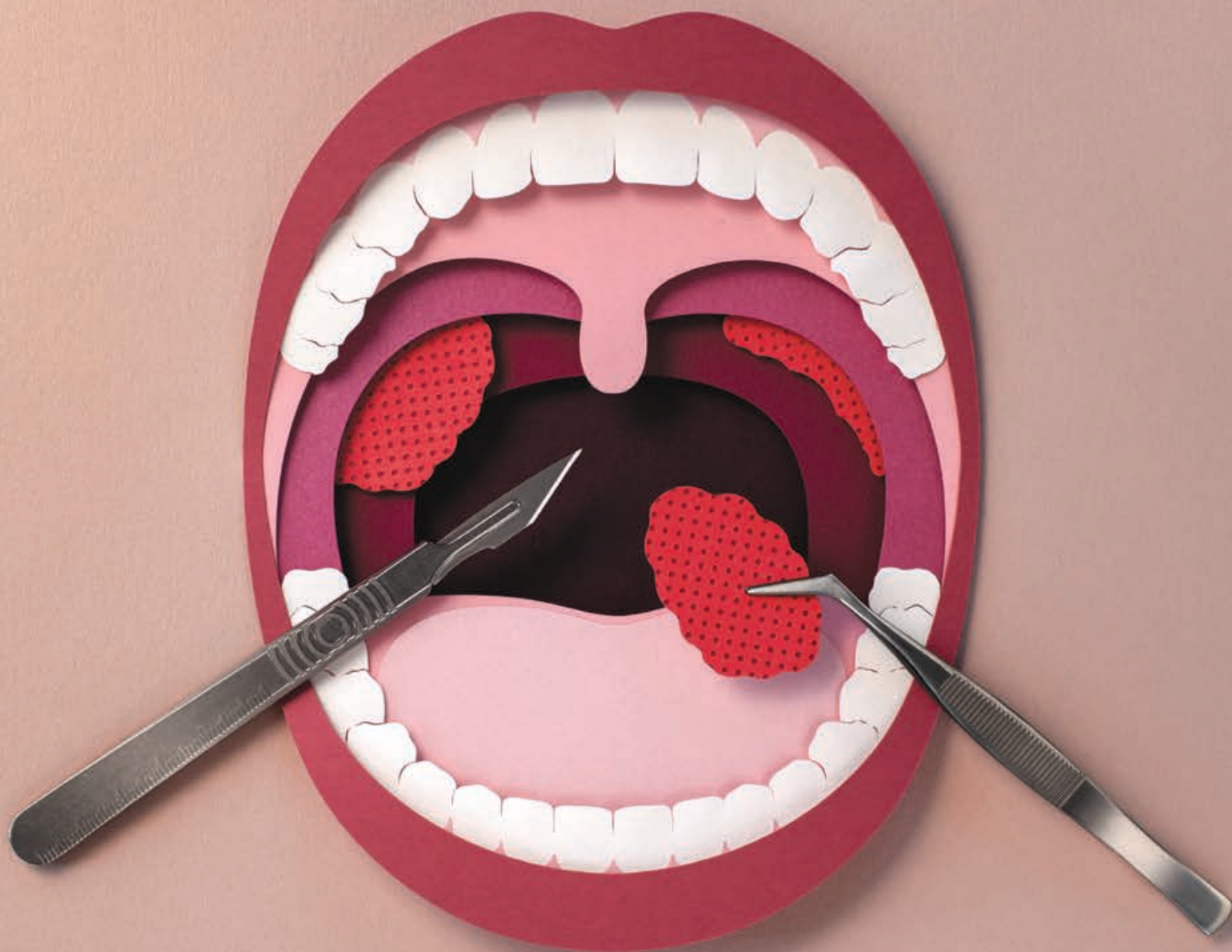




Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING



Tonsillekirurgi

Blødning etter
tonsilleoperasjon

SIDE 402, 441

Smarttelefonen tilbyr flukt,
tilhørighet og trygghet


SIDE 457, 476

Fellestun med
dårlig hygiene

SIDE 459

Lag og last ned din lege-CV

Karianne Legesen
LIS3
HPR-nummer: 123548

Legejobber 

Personalia

| | | | |
|----------|--|------------------|---|
| Navn: | Karianne Legesen | Statsborgerskap: | Norsk |
| Adresse: | Langveien 21 B 5011 BERGEN | Språk: | Norsk (morsmål) Engelsk (C1) Dansk (C2) |
| Født: | 01.02.1989 (31) | | |
| Kontakt: | +47 912 34 567 kariannelege@gmail.com | | |

Legeprofil

| | | |
|------------------------------|--|------|
| Nåværende arbeidsforhold: | Fastlege, Førde, Sunnfjord Kommune | 2020 |
| Uteksaminert fra: | Cand.med, Universitetet i Bergen | 2013 |
| Godkjent LIS1/turnus | Ja <input checked="" type="checkbox"/> | 2015 |
| | Sykehus: Ahus | 2014 |
| | Distrikt : Sunnfjord kommune | 2015 |
| Autorisasjon: | Norsk autorisasjon | 2013 |
| Rekv. rett for reseptgruppe: | A, B og C | |
| Rett til HELFO-refusjon: | Ja | |

Legejobber har utviklet en skreddersydd CV for leger. CV-generatoren lar deg legge inn dine data og laste ned en CV i PDF-format. CV-oppsettet er laget i samarbeid med arbeidsgivere i helsesektoren for å sikre en optimal oppstilling av informasjonen. Gå til legejobber.no og klikk **Min profil** for å komme i gang!

Å ta på er å røre ved



ARE BREAN
SJEFREDAKTØR

Digitale møter og konsultasjoner, hjemmekontor og manglende sosiale arenaer – skjermbruk har nådd nye høyder under koronapandemien. Hva om du gjør et eksperiment denne påsken, og tar bare med deg fysiske bøker og tidsskrifter inn i fridagene, lesestoff du kan ta og føle på?

Da kan du jo begynne med det du holder i hendene nå: Tidsskriftets påskenummer på papir. En passende start er kasuistikken om nydiagnosen transitorisk smarttelefonblindhet (s. 457), før du tar en kikk på hel-sideannonsen på side 477: «Påskens cigarett er Blue Master». Slik kunne man nemlig annonsere for bare noen tiår siden, før epidemiologen Richard Doll (1912–2005) påviste røykingens sammenheng med lungekreft. Men kan hans forskning også lære oss noe om smarttelefoner? Les om dette fra side 476. Påskekrimmen finner du i essayet «Sint nikke-dukke – nevrologisk syndrom i en kriminalroman» (s. 472), hvor farmasøytisk industri inntar skurkerollen.

Og blant alt det andre stoffet: Årets påskeintervju er med Odd Martin Vallersnes (s. 468). Han har en gang skrevet: «Undervurder aldri betydningen av å ta på pasienten. Å ta på er å røre ved». Etter denne høytiden er det forhåpentligvis ikke lenge igjen før vi på ny kan ta på hverandre, både privat og profesjonelt. I mellomtiden håper vi at noe av stoffet i dette påskenummeret vil røre ved deg. Riktig god påske!

LES I DETTE NUMMERET

Blødning etter tonsilleoperasjon

Forekomsten av blødning etter tonsilleoperasjon er lav, og få pasienter må legges inn eller reopereres. Dette viser en retrospektiv gjennomgang av rundt 1 400 tonsilleoperasjoner ved Ålesund sjukehus. Pasienter med tidlig blødning hadde økt risiko for senblødning. Andre studier har vist at risikoen for alvorlig blødning er knyttet til operasjonsmetode og operasjonsteknikk.

Tonsilleregisteret ble etablert i 2017 som et nasjonalt kvalitetsregister og skal bl.a. bidra til at sykehus og operatører får direkte tilbakemelding om komplikasjoner. Flere kvalitetsforbedringsprosjekter er gjennomført.

SIDE 402, 441

Avhengighet og synstap av smarttelefon

Smarttelefonen og sigaretten fyller samme behov i de samme situasjonene; begge tilbyr flukt og belønning gjennom trøst, tilhørighet og trygghet. Begge har potensial for avhengighet. Epidemiologen Richard Doll reddet millioner av menneskeliv med sin forskning om sammenhengen mellom røyking og lungekreft. Hva kan han lære oss om avhengighet av smarttelefon?

Gjentatte episoder med ensidig synstap hos en ung kvinne skyldtes skjermlesing av smarttelefon med ett øye og det andre øyet lukket mot soveputen i sengen.

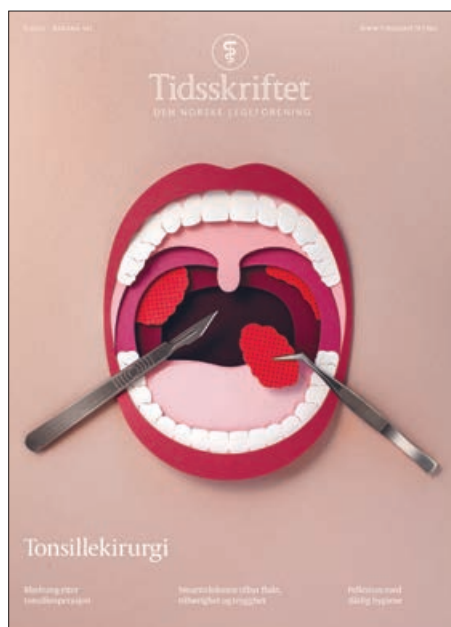
SIDE 457, 476

Fellestun med dårlig hygiene

På 1800-tallet bodde mange nordmenn i tette fellestun av opptil 50–60 bygninger med folk og fe om hverandre, særlig på Vestlandet. Mange distriktsleger klaget over dårlige hygieniske forhold med økt risiko for smittsomme sykdommer. Dette viser en gjennomgang av medisinalmeldinger fra de statlige oppnevnte distriktslegene, som mente at fellestun var en lite tjenlig boform. De fleste fellestunene ble splittet opp fra slutten av 1850-årene. Gårdene ble mer spredt. Men begrunnelsen var først og fremst de agronomiske fordelene ved ny organisering og ikke dårlig hygiene og smittefare.

SIDE 459

FORSIDE



Illustrasjon © Julie Wilkinson

– Det er ikke hver dag jeg illustrerer tonsillektomier, men ettersom jeg har en for-kjærighet for gamle medisinske dokumenter og illustrasjoner, var det en drøm å få jobbe med Tidsskriftet, sier Julie Wilkinson, som har illustrert forsiden.

– Jeg har inkorporert instrumentene jeg bruker til papirutskjæring, en ekte skalpell og pinsett, i konseptualiseringen av en tonsillektomi. Dette var en enkel og ren måte å fremstille operasjonen, og det er første gang jeg har brukt instrumentene mine som del av et verk.

Flere av Wilkinsons arbeider kan du se her: www.makeriestudio.com

Fra redaktøren

- 401 Ufri forskning
Are Brean

Leder

- 402 Blødning etter tonsilleoperasjon
Vegard Bugten

DEBATT

Kommentarer

- 405 Anafylaktiske reaksjoner på vaksine skal meldes som bivirkning
Gro Evensen, Pernille Harg

Rettelser

Debatt

- 406 Kan et portforbud ved covid-19 begrunnes medisinskfaglig?
Linda Madsen
- 410 Fastlegen kan behandle allergi med immunterapi
Anders Østrem, Torbjørn Øien
- 414 Primærhelseteam med diabetessykepleier er en løsning
Trond Geir Jenssen, Beryll Kristensen, Inger Uglenes, Lill Sverresdatter Larsen, Bjørnar Allgot
- 418 La meg lese det same som kollegaene mine
Helge Danielsen
- 419 Keratokonus forekommer hyppigere enn antatt
Olav Kristianslund, Linn Cesilie Tovås, Andreas Thorsrud, Liv Drolsum
- 421 Taushetsbelagt informasjon til en tredjeperson – helseforskningsloven hindrer oss
Anna Marie Moe Øvstebø, Geir Sverre Braut, Conrad Arnfinn Bjørshol

Kronikk

- 424 Presisjonsmedisin ved kreft – førebels føremålstenleg for dei få
Anne Hansen Ree
- 427 Senskader etter vaksinasjon
Elling Ulvestad

VITENSKAP

Fra andre tidsskrifter

- 432 Protonpumpheimmere uten effekt mot hoste
- 433 Strålebehandling etter prostatektomi

Originalartikler

- 436 Legemiddelavvik hos pasienter innlagt i sykehus
Hanne Skeie, Ragnhild Nordlund, Lars Slørdal, Olav Spigset

- 441 Seinblødning etter tonsilleoperasjon
Sverre Morten Zahl

Kort rapport

- 446 Nevrosarkoidose – en pasientserie
Emilia Børhaug, Christian Alexander Vedeler

Klinisk oversikt

- 449 Tiltak ved akutt forverring av hidrosadenitt
Ludvik Hovda Lien, Øystein Grimstad, Thrasyvoulos Tzellos

Noe å lære av

- 452 En kvinne i 50-årene med venstre grenblokk og tilbakevendende arytmier
Fredrik Eika, Johnny Vegsundvåg, Hilde Hellebust Haaland, Håkon Johansen, Hallvard Fremstad

Kort kasuistikk

- 457 Transitorisk smarttelefonblindhet
Erik Eriksen, Øystein Kalsnes Jørstad

Medisinsk historie

- 459 Smittefare og hygieniske tilhøve i dei norske fellestuna
Mads Langnes

Medisinen i bilder

- 465 Jernavleiring i motorisk korteks ved amyotrofisk lateral sklerose
Morten Horn, Sheik Ryaz Yaseen, Thomas Alexander Skog, Maninder Singh Chawla

Medisin og tall

- 466 Målforsøk
Jon Michael Gran, Mats Julius Stensrud

Fra laboratoriet

- 467 Hva betyr en høy plasma-homocysteinverdi?
Anne-Lise Bjørke Monsen

MAGASIN

Intervju

- 468 En karriere utenom det vanlige
Tori Flaatten Halvorsen

Essay

- 472 Sint nikkedukke – nevrologisk syndrom i en kriminalroman
Petter Strømme
- 476 Hva Richard Doll kan lære oss om smarttelefoner
Anders Malkomsen

Medisin og kunst

- 480 Klovnens, livet og døden
Elisabeth Helland Larsen

I tidligere tider

- 482 Den første norske doktorgraden om multippel sklerose
Trygve Holmøy, Øystein Kalsnes Jørstad

Legelivet

- 486 Pandemiliv
Marte Syvertsen

Språkspalten

- 487 Redningsbehandling ved kreft
Petter Gjersvik, Reino Heikkilä, Truls Erik Bjerklund Johansen

Tidligere i Tidsskriftet

- 488 Medisinsk teknologi på godt og vondt
Julie Didriksen

Anmeldelser

- 489 Bøker

Ph.d.-disputaser

- 491 Avlagte doktoravhandlinger

Minneord

- 492 Minneord

ANNONSER

- 493 Legejobber
- 497 Spesialister

AKTUELT I FORENINGEN

Fra presidenten

- 499 Et legefelleskap på alle kontinenter
Marit Hermansen

Aktuelt

- 500 – Be om hjelp hvis ditt alkoholforbruk bekymrer deg
- 501 Koronaekteparet
- 502 Overlegeforeningen 60 år
Avvikling av Norske lægers begravelleskasse
- 503 Lytt til Legeprat

legejobber.no

Norges mest komplette stillingsportal for leger

UTVALGTE STILLINGER

HELSE VEST RHF

Medisinsk spesialrådgiver

Frist 12. april

OPPDAL KOMMUNE

Fastlegehjemmel

Frist 9. april

LARVIK KOMMUNE

Legevaktslege

Frist 4. april

SARPSBORG KOMMUNE

Fastlegehjemmel

Frist 29. mars

VALNESFJORD HELSESPORTSENTER

Overlege, fysikalsk
medisin og rehabilitering

Frist 31. mars

HELSE NORD-TRØNDELAG HF

Overlege, rus- og
avhengighetsmedisin

Frist 4. april

FINNMARKSSYKEHUSET HF

Overlege, psykiatri

Frist 4. april

HELGELANDSSYKEHUSET HF

Overlege, psykiatri

Frist 28. mars

LOVISENBERG DIAKONALE SYKEHUS

Overlege, ortopedisk kirurgi

Frist 28. mars

SYKEHUSET I VESTFOLD HF

Overlege, barnesykdommer

Frist 1. april

Ufri forskning

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

At forskere trues, sjikaneres og hetses til taushet, er angrep på en opplyst offentlighet – og på demokratiet.

Jonas F. Ludvigsson, barnelege og professor i klinisk epidemiologi ved Karolinska Institutet, var helt uforberedt. 6. januar 2021 ble analysen han hadde ledet om forekomsten av alvorlig SARS-CoV-2-sykdom hos svenske barn, publisert i *New England Journal of Medicine* (1). Kort etter begynte digitale hatmeldinger og sjikane å strømme inn (2). Trykket var så massivt og meldingene så hatefulle at den erfarne forskeren sluttet både å uttale seg om og forske på covid-19. Og selv når han i ettertid har skrevet om annet enn covid-19, markedsfører han ikke lenger artiklene på sosiale medier. Han orker ikke mer hets (2).

«Problemet er dessverre langt fra bare knyttet til covid-19. Forskning på kontroversielle temaer som klima, kjønn, rovdyr, ernæring og alternativ medisin ser ut til å være særlig utsatt»

Ludvigsson er ikke alene om opplevelsen. Både svenske forskere, helsejournalister og -myndigheter er i økende grad utsatt for hatmeldinger, trakassering og rene drapstrusler i forbindelse med pandemien (3). I Norge har både Helsedirektoratet og Folkehelseinstituttet sett seg nødt til å anmelde trusler (4). Også her har forskere vurdert å trekke seg fra offentlig debatt om pandemien etter sjikanerende, truende eller ubehagelige meldinger (4). I Danmark har samtlige av de ti mest siterte covid-19-forskerne mottatt hatefulle meldinger, og flere av dem også trusler (5).

Problemet er dessverre langt fra bare knyttet til covid-19. Forskning på kontroversielle temaer som klima, kjønn, rovdyr, ernæring og alternativ medisin ser ut til å være særlig utsatt. Både her hjemme og internasjonalt har forskning knyttet til CFS/ME i flere år stått i en særstilling hva gjelder mengde og intensitet i press, sjikane og trusler mot forskere (6,7). Ikke bare forskerne selv, men også forskningsfinansieringen angripes der den ikke passer med aktivistenes egen agenda (8). Og hele forskningsmiljøer blir forlangt fjernet om de bedriver forskning eller utgir retningslinjer som ikke gir de «rette»

svarene, som ved underskriftskampanjen mot Nasjonal kompetansetjeneste for CFS/ME (7,8). Pasientforeningen selv, Norges ME-forening, har nektet å svare på om de er aktivister eller koordinerer innsending av klager (9), og har også fått stanset et møte i et offentlig fag- og forskningsforum fordi de ikke likte temaet terapeutene skulle diskutere (10).

Mye tyder på at forekomsten av press, sjikane og trusler mot forskere har økt de siste årene, i takt med polariseringen av den offentlige debatten (6, 11). Samtidig har sosiale medier for mange overtatt som primær informasjonskilde, noe som bidrar til at desinformasjon og aktivitetsskapelig propaganda spres seg lettere. At aktivitetsskapelige holdninger og anklager om at forskere bare «følger pengene» også spres av nasjonale politikere, til og med i Norge, bidrar ytterligere til å forsterke slike utviklingstrekk (12).

Alt dette bidrar til et giftigere, mer polarisert, mindre saklig og mer personrettet offentlig debattklima. Det kan være vanskelig nok å håndtere for medietrente yrkesdebatanter og politikere. For forskere uten slik trening kan presset av usakligheter, personangrep og sjikane raskt bli for høyt til at de orker belastningen. Når forskere ikke orker å forske på visse temaer på grunn av hets og sjikane, når enkelte forskningsområder ikke får finansiering fordi de ikke «godkjennes» av mobben, og når forskere ikke tør å stå frem med sine funn i samfunnsdebatten av redsel for personangrep og trusler, er det ikke bare et problem for det offentlige ordskiftet, det er et problem for demokratiet selv. For når kunnskap forsvinner fra det offentlige rom, blir ordskiftet fattigere og mindre opplyst – og det er i det lyset viktige samfunnsbeslutninger skal tas.

Utkastet til ny universitets- og høyskolelov skal behandles i Stortinget rett før påske 2021. I utkastet foreslås det å ta inn i loven at universitetene og høyskolene ikke bare har et ansvar for å verne om den akademiske friheten, men også om de ansattes utøvelse av denne friheten (13). En slik plikt for våre fremste forskningsinstitusjoner bør være en selvfølge. Men det er bare en begynnelse. Vi trenger en nasjonal kartlegging av forekomsten av hets, trusler og trakassering av forskere, og hver enkelt forskningsinstitusjon må pålegges enda tydeligere å arbeide for et godt offentlig ytringsklima for sine ansatte.



ARE BREAN

are.brean@tidsskriftet.no

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

Foto: Einar Nilsen

LITTERATUR

- Ludvigsson JF, Engerström L, Nordenhäll C et al. Open schools, covid-19, and child and teacher morbidity in Sweden. *N Engl J Med* 2021; 384: 669–71.
- Trysell K. Risk att forskare skräms till tystnad. *Läkartidningen* 10.2.2021. Lest 11.3.2021.
- Haddad P. Därför tycker KI-rektorn att hatet är ett hot mot demokratin. *Svt.se* 21.2.2021. Lest 11.3.2021.
- Løkeland-Stai E. Helsetopper og forskere har mottatt trusler og koronasjikane under pandemien. *Khrono.no* 5.12.2020. Lest 11.3.2021.
- Bohr JK, Hemmingsen R, Jensen SM. Corona-ekspertes modtager hadefulde beskeder og trusler. *Tv2nord.dk* 16.11.2020. Lest 11.3.2021.
- Kelland K. Special Report: Online activists are silencing us, scientists say. *Reuters Europe news* 13.3.2019. Lest 11.3.2021.
- Bakke KA. Trusler skremmer bort ME-forskere. *Dagens Medisin* 30.4.2013. Lest 11.3.2021.
- Skei EB. Pasientgrupper sjikanerer ME-forskere og utøver press for å påvirke hvem som får forskningsmidler. *Aftenposten* 25.3.2019. Lest 11.3.2021.
- Førsund S, Gaarder J, Hansen N. Full ME-krig: - Aldri opplevd lignende. *Dagbladet* 30.5.2020. Lest 11.3.2021.
- Brean A. På ville veier. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 681.
- Trysell K. Säkerhetssamordnare: Det finns ett jättestort mörkertal. *Läkartidningen* 10.2.2021. Lest 11.3.2021.
- Brean A. En fin sommer. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138. doi:10.4045/tidsskr.18.0621.
- NOU 2020:3. Ny lov om universiteter og høyskoler. Lest 11.3.2021.

Blødning etter tonsilleoperasjon

Se også originalartikkel side 441
Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Risikoen for alvorlig blødning etter tonsilleoperasjon er knyttet til operasjonsmetode og operasjonsteknikk.

Sverre Morten Zahl presenterer i Tidsskriftet en oversikt over blødningskomplikasjoner etter tonsilleoperasjoner ved Ålesund sjukehus (1). Det er gledelig å lese at komplikasjonsraten er svært lav og at få pasienter må legges inn eller reopereres.

Tonsilleregisteret ble etablert som et nasjonalt kvalitetsregister i 2017. Formålet er å kvalitetssikre behandlingen i Norge og å bidra til forskning. Tonsilleregisteret samarbeider tett med andre nordiske tonsilleregistre, med blant annet felles publisering av artikler og planlegging av videre drift av registrene (2).

«Tonsilleregisteret kan bidra til at alle sykehus og operatører i Norge får direkte tilbakemelding fra pasientene om komplikasjoner»

I 2019 ble det gjennom forskrift om medisinske kvalitetsregistre pliktig å rapportere til nasjonale medisinske kvalitetsregistre. Dette innebærer at alle som tonsilleopereres i Norge skal spørres om de vil delta i Tonsilleregisteret. En dekningsgrad – det vil si hvor mange av de opererte som inkluderes i et register – på over 80 % regnes som svært bra, mens denne i Tonsilleregisteret var på 65 % i 2019. Selv om man kunne ønsket seg høyere dekningsgrad, stemmer andelen reinnleggelser pga. blødninger godt med data fra Norsk pasientregister.

Tonsilleregisteret har vært i drift i fire år, og inkluderingen har økt raskt. Alle som samtykker til deltagelse får tilsendt elektronisk spørreskjema på helsenorge.no eller via andre digitale kanaler. Pasienten eller pårørende rapporterer om komplikasjoner som blødning, smerter og infeksjon direkte til registeret 30 dager etter operasjonen. Pasientene angir også om de er fornøyde med resultatet etter seks måneder. I 2019 ble det gjennomført 8 572 tonsilleoperasjoner i Norge. 5 587 av disse ble registrert i Tonsilleregisteret.

Gjennomsnittlig andel pasienter som ble lagt inn på grunn av seinblødning ved norske sykehus, var 7,8 % i 2019. I årsrapporten ser man at barn blør sjeldnere enn voksne (3,9 % vs. 10,3 %), og menn blør oftere enn kvinner (16,5 % vs. 7,7 %) (3). Tilsvarende funn sees i internasjonale studier (4). Operasjonsteknikken ved tonsillektomi påvirker andelen som legges inn på grunn av postoperativ blødning. De som opereres med kalde instrumenter, har færre reinnleggelser enn de som opereres med varme instrumenter som diatermisaks, bipolar diatermipinsett og radiobølgekoblasjon. Valg av operasjonsmetode har også betydning: tonsillotomi gir mindre blødningsrisiko enn tonsillektomi (5, 6). Zahl viser at Ålesund sjukehus ligger godt under gjennomsnittet for seinblødning med bare 1,4 % reinnleggelser, mens 2,2 % av pasientene hadde en tidlig blødning innen 24 timer etter operasjonen.

Dødsfall etter tonsilleoperasjoner har forekommet i Norge og i Norden for øvrig (7). Det er derfor viktig å redusere faren for postoperativ blødning. Tonsilleregisteret har gjennomført et kvalitetsforbedringsprosjekt, der sykehus med en stor andel reinnleggelser på grunn av blødning i 2017 ble invitert til å delta. I forbindelse med prosjektet ble det tatt videoopptak av tonsilleoperasjoner utført av øre-nese-hals-kirurger fra sykehus med lav reinnleggingsrate (8). Sykehus med høy reinnleggingsrate fikk tilgang til videoene for bruk i internundervisning av kirurgene. Ved avslutning av prosjektet hadde gjennomsnittlig andel reinnleggelser gått ned fra 14 % i 2017 til 6 % i 2020 (9). Tilsvarende resultater ble observert i Sverige etter lignende tiltak (10).

Tonsilleregisteret bidrar til at alle sykehus og operatører i Norge får direkte tilbakemelding fra pasientene om komplikasjoner. Dette gir kirurgene muligheten til kontinuerlig å sjekke sine tall og eventuelt gjøre forbedringstiltak. På den måten håper vi komplikasjonsraten kan minimaliseres med tiden. Tonsilleoperasjon er meget god behandling for pasienter som plages med residiverende tonsillitter, kronisk tonsillitt og tonsillehypertrofi. I 2019 anga 92 % av pasientene som besvarte spørreskjemaet, bedring av sine plager (3).

VEGARD BUGTEN

vegard.bugten@stolav.no

er overlege ved Avdeling for øre-nese-hals, St. Olavs hospital, førsteamanuensis ved NTNU og faglig leder av Tonsilleregisteret.

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

LITTERATUR

- Zahl SM. Seinblødning etter tonsilleoperasjon. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.20.0813.
- Ruohoaho J, Østvoll E, Bratt M et al. Systematic review of tonsil surgery quality registers and introduction of the Nordic Tonsil Surgery Register Collaboration. Eur Arch Otorhinolaryngol 2018; 275: 1353–63.
- Norsk Kvalitetsregister Øre-Nese-Hals – Tonsilleregisteret. Årsrapport 2019. Trondheim: St. Olavs hospital, 2020. Lest 25.2.2021.
- Coordes A, Soudry J, Hofmann VM et al. Gender-specific risk factors in post-tonsillectomy hemorrhage. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016; 273: 4535–41.
- Lowe D, van der Meulen J. Tonsillectomy technique as a risk factor for postoperative haemorrhage. Lancet 2004; 364: 697–702.
- Söderman AC, Odhagen E, Ericsson E et al. Post-tonsillectomy haemorrhage rates are related to technique for dissection and for haemostasis. An analysis of 15734 patients in the National Tonsil Surgery Register in Sweden. Clin Otolaryngol 2015; 40: 248–54.
- Østvoll E, Sunnergren O, Ericsson E et al. Mortality after tonsil surgery, a population study, covering eight years and 82,527 operations in Sweden. Eur Arch Otorhinolaryngol 2015; 272: 737–43.
- St. Olavs hospital. Demonstrasjonsvideoer: tonsillektomi. Lest 25.2.2021.
- Sluttrapport. Kvalitetsforbedringsprosjekt med bruk av data fra nasjonale medisinske kvalitetsregistre – Tonsilleregisteret. Reduksjon av antall reinnleggelser pga blødning etter tonsilleoperasjon. Lest 25.2.2021.
- Odhagen E, Sunnergren O, Söderman AH et al. Reducing post-tonsillectomy haemorrhage rates through a quality improvement project using a Swedish National quality register: a case study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2018; 275: 1631–9.

Tenk effekt tidlig



ZEPOSIA® Andre generasjons selektiv S1P modulator til behandling av RRMS

- **Bindes selektivt** til S1P₁ og S1P₅¹
- **Sikkerhetsprofil** sammenlignbar med Interferon β -1a²
- **Godt tolerert** med lav seponeringsrate på grunn av bivirkninger (3% over to år)²
- **Enkel bruk** med én kapsel daglig og ingen monitorering ved oppstart for de fleste*¹

*Monitorering kreves for pasienter med enkelte underliggende hjerteproblemer (se preparatomtalen for mer informasjon).
Reseptgruppe: C

VIKTIG SIKKERHETS- OG FORSKRIVNINGSPERFORMASJON¹

Zeposia er indisert som behandling av voksne med relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske funn eller bildediagnostiske funn. Se fullstendig forskrivningsinformasjon før forskrivning. preparatomtale på www.felleskatalogen.no.

Dosering:

1 kapsel (0,92 mg) daglig.
Dosen trappes opp fra dag 1 til dag 7 med følgende regime:
Dag 1-4 0,23 mg 1 gang daglig
Dag 5-7 0,46 mg 1 gang daglig

Vanligste bivirkninger:

De vanligst rapporterte bivirkningene er nasofaryngitt (11 %), økt alaninaminotransferase (ALAT) (5 %) og økt gammaglutamyltransferase (5 %), lymfopeni, hypertensjon og bradykardi. De vanligste bivirkningene som medførte seponering var relatert til leverenzymøkninger (1,1 %).

Kontraindikasjoner:

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 i preparatomtalen. Immunsviktilstander (se pkt. 4.4 i preparatomtale). Pasienter som de siste 6 månedene har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina, slag, transitorisk iskemisk anfall (TIA), dekomensert hjertesvikt som krever sykehusinnleggelse eller hjertesvikt av NYHA (New York Heart Association)-klasse III/IV. Pasienter med tidligere eller nåværende andregrads atrioventrikulært (AV)-blokk type II eller tredjegrads AV-blokk eller syksinus-syndrom, med mindre pasienten har en fungerende pacemaker. Aktive alvorlige infeksjoner, aktive kroniske infeksjoner slik som hepatitt og tuberkulose (se pkt. 4.4 i preparatomtale). Aktiv malignitet. Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6 i preparatomtale)

Viktige advarsler og forsiktighetsregler:

Før oppstart av behandling med ZEPOSIA skal det tas EKG av alle pasienter for å fastslå om det foreligger underliggende hjerteforstyrrelser. Hos pasienter med visse underliggende tilstander anbefales overvåkning etter første dose. Økning i aminotransferaser kan oppstå hos pasienter som får ZEPOSIA. Før behandlingsoppstart skal det foreligge nylig (dvs. siste 6 måneder) utførte målinger av transaminase- og bilirubinnivåer, og leververdier skal måles i behandlingsmåned 1, 3, 6, 9 og 12, og deretter regelmessig. Ozanimod gir en gjennomsnittlig reduksjon i absolutt antall lymfocytter i perifer blod til 45 % av baselineverdiene på grunn av en reversibel redistribusjon av lymfocytter til lymfoide vev. Ozanimod kan derfor øke infeksjonsfaren. ZEPOSIA er kontraindisert under graviditet. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter seponering.

Interaksjoner

Ved behandling med ozanimod er samtidig bruk av brystkreftresistensprotein (BCRP)-hemmere, monoaminoksidase (MAO)-hemmere eller CYP2C8-indusere (rifampin) ikke anbefalt.

Annet

ZEPOSIA er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til Statens Legemiddelverk på www.legemiddelverket.no/meldeskjema. Bivirkninger bør også meldes til BMS på medinfo.norway@bms.com eller ring +47 23 12 06 37. Forskriver må sette seg inn i Risikominimeringsmateriellet som er sendt ut eller se www.zeposia.no ZEPOSIA opplæringsmateriellet kan bestilles på medinfo.norway@bms.com eller lastes ned fra Felleskatalogen.no der den nyeste preparatomtalen finnes.

Reseptgruppe: C

Zeposia 0,23 mg + 0,46 mg startpakning: 5 458,00 kr

Zeposia 0,92 mg, 28 pk: 21 723,10 kr

Zeposia inngår i anbud på MS med rabatterte priser

For mer informasjon se Zeposia på Felleskatalogen
Referanse: 1. Zeposia (ozanimod) preparatomtale (SPC) Oktober 2020 www.legemiddelverket.no
2. Cohen JA et al. Lancet Neurol. 2019;18(11):1021-1033

2084NO2102025-01 AD: 03.03.2021

Celgene | Bristol Myers Squibb™
Company

 **ZEPOSIA**
én gang daglig | ozanimod



Cochrane rapport:

Voltarol Gel har laveste NNT av alle topikale NSAID^{*1,2}

En analyse av 61 studier med over 8000 pasienter viser at:

- ✓ 8 av 10 opplever smertelindring med Voltarol Gel



- ✓ Topikal NSAID kan gi tilsvarende smertelindring som oral NSAID ved akutte problemer som forstuing, forstrekning og sportsskader¹



*Ved akutte muskel- og leddsmerter. Kilder: 1. Derry S, et al. Cochrane Database Syst Rev 2015: CD007402. 2. Derry S, et al. Cochrane Database Syst Rev 2017: CD008609.

Voltarol Forte gel (diklofenakdietylamin 23,2 mg/g). Indikasjoner: Milde til moderate smerter i forbindelse med forstuing eller forstrekning (≥ 14 år) og milde til moderate smerter i fingerledd eller knær i forbindelse med artrose (>18 år). **Dosering:** Voksne (inkl. eldre) og barn >14 år: 2-4 g gel 2 ganger daglig (tilsvarende størrelsen på et kirsebær til en valnøtt) er tilstrekkelig til å behandle et område på 400-800 cm². Lege bør kontaktes dersom symptomene forverres eller ikke bedres innen 7 dager. Bør ikke brukes >14 dager ved forstuing eller forstrekning, og ikke > 21 dager ved artrosmerter i fingre eller knær, med mindre det er anbefalt av lege. **Vanlige bivirkninger:** Dermatit (inkludert kontaktdermatit), utslett, erytem, eksem, pruritus. **Alvorlige bivirkninger:** pustuløst utslett, angioødem, hypersensitivitet (inkludert urticaria). **Kontraindikasjoner og forsiktighetsregler:** overfølsomhet overfor innholdsstoffene, astmaanfall, angioødem, urtikaria eller akutt rhinitt ved bruk av acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs. Ved bruk på store hudområder i lengre perioder kan det ikke utelukkes at systemiske bivirkninger kan opptre. Legemidlet bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyre-, hjerte- eller leverfunksjon, så vel som ved aktivt ulcus pepticum (se preparatomtale for formuleringer av diklofenak til systemisk bruk). Pga. økt risiko for systemiske bivirkninger skal forsiktighet utvises ved samtidig bruk av perorale NSAIDs. Graviditetens tredje trimester. Barn <14 år. Appliseres på uskadet hud uten sykdomstegn. Inneholder propylenglykol og benzylozoat som kan gi mild lokal hudirritasjon hos enkelte. Pga. risiko for fotosensitivitetsreaksjoner bør direkte sollys, også solarium, unngås på det behandlede området under behandlingstiden og i 2 uker deretter. **Reseptgruppe:** C. **Pris:** 150g: 180.50 NOK. **Konsulter FK tekst eller preparatomtalen (SPC) for mer informasjon.** Distribueres av GlaxoSmithKline Consumer Healthcare ApS, 2610 Rødovre, Danmark. Varemerker eies av eller er lisensiert til GSK konsernet. ©2021 GSK eller deres lisensgiver. www.voltarol.no. 01/2021. PM-NO-VOLT-21-00002

Anafylaktiske reaksjoner på vaksine skal meldes som bivirkning

Takk for et fint og viktig innlegg fra Alnæs og medarbeidere om covid-19-vaksiner og anafylaksi (1).

«Så langt er det meldt 4 anafylaktiske reaksjoner etter mRNA-vaksinasjon i Norge»

Anafylaktisk reaksjon er en livstruende bivirkning, og klassifiseres alltid som alvorlig. Helsepersonell har meldeplikt for alvorlige bivirkninger etter vaksinasjon. Melding skjer elektronisk via melde.no. Folkehelseinstituttet og RELIS behandler meldinger om anafylaksi etter vaksinasjon mot covid-19 og koder de i Bivirkningsregisteret som Legemiddelverket har ansvar for (2).

Ifølge nyeste oppsummering av anafylaksi meldt etter mRNA-vaksinasjon i USA (3) er slike reaksjoner fortsatt svært sjeldne. I Storbritannia er det også rapportert om anafylaktiske reaksjoner etter AstraZeneca-vaksinen, men risikoen ser ut til å være noe lavere enn for mRNA-vaksinene (4). Så langt er det meldt 4 anafylaktiske reaksjoner etter mRNA-vaksinasjon i Norge (5). Folkehelseinstituttet anbefaler at personer med kjent allergi mot PEG-forbindelser henvises til allergologisk utredning før vaksinasjon med mRNA-vaksine. Det samme gjelder de som har fått en straksallergisk systemisk reaksjon etter mRNA-vaksine (6).

GRO EVENSEN

gro.evensen@fhi.no
er seniorrådgiver i Folkehelseinstituttet.

PERNILLE HARG

Ingen av forfatterne har oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Alnæs M, Storaas T, Sørensen M et al. Covid-19-vaksiner gir økt risiko for anafylaksi. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0109.
- 2 Legemiddelverket. Bivirkningsregisteret. Lest 19.2.2021.
- 3 Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020–January 18, 2021. JAMA 2021; 70.
- 4 Medicines and Healthcare products Regulatory

Agency (MHRA). Coronavirus (COVID-19) vaccine adverse reactions. Lest 19.2.2021.

- 5 Legemiddelverket. Meldte mistenkte bivirkninger av koronavaksiner. Lest 19.2.2021.
- 6 Folkehelseinstituttet. Vaksinasjonsveilederen. Lest 19.2.2021.

RETTELSER

Lungeembolisme hos en pasient med Klinefelters syndrom

Magnus Leidland, Britt Undheim, Anagha P. Parkar, Lasse Melvær Gill
Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141: 160–1.

I Tidsskriftet nr. 2/2021, s. 160 og 161 skal navnet på tredjeforfatter være Anagha P. Parkar.

Vi beklager feilen, den er rettet på nett.

Skrøpeligheit blant eldre pasienter med hjemmesykepleie

Maria Krogseth, Siri Rostoft, Jüratė Šaltytė Benth, Geir Selbæk, Torgeir Bruun Wyller
Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141: 343–52.

I Tidsskriftet nr. 4/2021, s. 349 skal det i Figur 2 stå: Vekttap > 1 kg i siste 3 md.

Vi beklager feilen, den er rettet på nett.

Kan et portforbud ved covid-19 begrunnes medisinskfaglig?

Det er på høy tid å se på hvordan medisinsk kunnskap blir brukt for å endre det juridiske grunnlaget for politiske intervensjoner.

Regjeringen ønsker å styrke sin verktøykasse ved å lovhjemle portforbud hvis smittesituasjonen skulle eskalere. Nylig var et slikt lovforslag ute til høring (1). Justisminister Monica Mæland ønsker å kunne «handle raskt hvis nødvendig» (2), men på hvilken måte vil et portforbud kunne være et egnet «verktøy»? Vil det tilføre noe annet enn en falsk trygghet? Myndighetene klammer seg til troen på at et portforbud er en siste utvei – til tross for klare advarsler fra både Folkehelseinstituttet og Helsedirektoratet om at det neppe vil gi noen smittevernmessig «gevinst» (3, 4). Smittevernloven § 1-5 sier at smitteverntiltak «skal være basert på en klar medisinskfaglig begrunnelse, være nødvendig av hensyn til smittevernet og fremstå tjenlig etter en helhetsvurdering.» Så, hvordan begrunner regjeringen behovet for portforbud medisinskfaglig?

«Det er altså utilstrekkeligheten ved andre tiltak – og ikke portforbudets egnethet – som legges til grunn for å ta i bruk portforbud»

Utilstrekkelighet ved tiltak

Det er i en eventuell situasjon med sterk smitteøkning at myndighetene ønsker å ha dette «verktøyet» for hånden. Flere høringsinnspill etterlyser klare kriterier for når myndighetene anser det som aktuelt å benytte portforbud. I Justis- og beredskapsdepartementet og Helse- og omsorgsdepartementets felles høringsnotat nevnes ulike indikatorer, som smittesituasjon, test-, smitteoppsporings- og behandlingsskapasitet, tilgjengelighet av smittevern-utstyr samt «risikoen ved ikke å innføre nye

eller forsterkede tiltak» (1). I Tyskland har nasjonale myndigheter fastsatt en grense på antall smittede per 100 000 innbyggere og et prosentvist belegg på intensivstasjoner som veiledende for å innføre regionale eller lokale portforbud (*Ausgangssperre*) (5). Problemet er at slike kriterier kun sier noe om smittesituasjonen – de sier ikke noe om positive mereffekter eller negative bieffekter av et portforbud. Slike smitte- og beleggstill fremstår (til tross for kjente svakheter) som klare indikasjoner på at smitteverntiltakene så langt har vært «utilstrekkelige».

Og det er nettopp utilstrekkeligheten ved andre tiltak som er den tilsynelatende selvsagte begrunnelsen også norske myndigheter bruker til å argumentere for portforbud. Det er altså utilstrekkeligheten ved andre tiltak – og ikke portforbudets egnethet – som legges til grunn for å ta i bruk portforbud. Ved å finlese departementenes høringsnotat og studere andre offentlige dokumenter samt helsemyndighetenes ordbruk i offentlig debatt, forblir det imidlertid uklart på *hvilken måte* et portforbud anses å være egnet til å bekjempe covid-19.

Inngripende tiltak må gi mereffekt

Det argumenteres stadig for at portforbud har vist seg effektivt for å redusere smittetallene i de landene der det er brukt. En gjennomgang av internasjonal litteratur som taler for portforbudliknende tiltak, viser imidlertid at dette er kvantitative studier som gir leserne liten innsikt i hva begrepene *curfew*, *stay at home orders*, *strict lock down* og *home isolation* innebærer i praksis (6–9). Like begrep kan ha svært ulikt innhold, for eksempel ser *home isolation*, slik det er brukt i en av artiklene (8), ut til å sammenfalle med en form for generelt portforbud. Dette kan neppe sammenliknes med hjemmeisolering slik det benyttes i en norsk kontekst, hvor det assosieres med personer som har testet positivt og skal isolere seg hjemme.

I tillegg er det slik at der man har gjort evalueringer av konkret portforbud hvor allmennheten forbyr å ferdes i offentlige rom innen gitte tider eller hele døgnet, er portforbud alltid kombinert med innskjerping av andre smitteverntiltak. Det er derfor

umulig å si noe om hvorvidt en eventuell stagnasjon eller nedgang i smitte er et resultat av portforbudet eller øvrige tiltak. I den nevnte litteraturen foreligger også liten eller ingen informasjon om kontekstuelle forhold av betydning for smittespredning og smittevern, slik som for eksempel demografi, geografi, sosiokulturelle og samfunnsøkonomiske forhold eller lokale variasjoner innad i land. Dette gjelder også for de landene som norske myndigheter, ved hjelp av sine ambassader, har innhentet informasjon fra (1).

Hvilke «medisinskfaglige», eller for den saks skyld «smittevern-faglige», begrunnelser får portforbud til å «fremstå tjenlig» som supplement til allerede tilgjengelige tiltak «etter en helhetsvurdering» (jf. smittevernloven)?

«Legeforeningen bestrider at portforbud er et egnet tiltak»

Et portforbud som tiltak for pandemi-kontroll blir av myndighetene begrunnet i medisinsk kunnskap om at virus overføres mellom menneskelige verter ved nærhet i tid og rom. Et portforbud føyer seg i så måte inn i den tilsynelatende uendelige rekken av smitteverntiltak som den norske smittevernloven gir rom for, og som har til hensikt å hindre smittespredning ved å sikre avstand mellom potensielle smittebærere og nye verter – inntil sistnevnte gruppe har blitt immunisert gjennom vaksiner. I sitt høringssvar påpeker imidlertid Legeforeningen «at det primært er samvær med andre personer som legger til rette for smitte, ikke det faktum alene at man beveger seg ut fra sitt eget hjem» (10). Legeforeningen bestrider at portforbud er et egnet tiltak. Liknende er påpekt også av andre høringsinstanser, som Det juridiske fakultet ved UiT, Fredrikstad kommune, Oslo kommune, Rettspolitisk forening, Universitetet i Sørøst-Norge mfl. (1).

Medisinskfaglige råd som eventuelt skal tale for bruk av portforbud må snakke om mereffekten av dette tiltaket i forhold til mindre inngripende tiltak – og veie disse opp mot negative bieffekter. Høye smittetall, og det at andre tiltak anses å være utilstrek-

kelige, bygger på medisinskfaglig kunnskap, men kunnskapen om smittesituasjon gir verken faglig, empirisk eller vitenskapelig belegg som kan begrunne innføring av portforbud.

I sin høringsuttalelse vektlegger Legeforeningen at både innføringen av en hjemmel om portforbud og iverksetting av portforbud vil kunne svekke befolkningens tillit, «en skjør verdi som må forvaltes klokt»

(10). På samme måte må myndighetene utvise klokhet og forstand i sin omgang med medisinskfaglig kunnskap når de skal velge og tilrettelegge for *egnede* smittevern-tiltak.

LINDA MADSEN

linda.madsen@usn.no

er førsteamanuensis i samfunnsvitenskap ved Senter for omsorgsforskning sør og Institutt for sykepleie- og helsevitenskap ved Universitetet i Sørøst-Norge. Hun har lang erfaring med forskning på smittevern, biosikkerhet, samfunnssikkerhet og krisehåndtering.

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

LITTERATUR

- 1 Justis- og beredskapsdepartementet. Høring – forslag om endringer i smittevernloven (portforbud). Høringsnotat 8.1.2021. Lest 16.2.2021.
- 2 Regjeringen. Koronasituasjonen: Pressekonferanse med Mæland, Høie og Nybø onsdag 6. januar. Siterte ord er 3 min og 6 sekunder ute i sendingen. Lest 16.2.2021.
- 3 Folkehelseinstituttet. COVID-19: Oppdrag fra HOD nr. 256 Overordnet smittevern faglig vurdering av strenge tiltak. 10.12.2020. Lest 16.2.2021.
- 4 Helsedirektoratet. Svar på covid-19 oppdrag fra HOD 256 - Overordnet smittevern faglig vurdering av strenge tiltak. 11.12.2021. Lest 16.2.2021.
- 5 Baden-Württembergs delstatsregjering. Begründung zur 3. Änderungsverordnung vom 8. Januar 2021 zur 5. Verordnung der Landesregierung über infektionsschützende Maßnahmen gegen die Ausbreitung des Virus SARS-CoV-2 (Corona-Verordnung – CoronaVO) vom 30. November 2020. Lest 16.2.2021.
- 6 Alfano V, Ercolano S. The Efficacy of Lockdown Against COVID-19: A Cross-Country Panel Analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2020; 18: 509–17.
- 7 Flaxman S, Mishra S, Gandy A et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* 2020; 584: 257–61.
- 8 Hsiang S, Allen D, Annan-Phan S et al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. *Nature* 2020; 584: 262–7.
- 9 Kharroubi S, Saleh F. Are Lockdown Measures Effective Against COVID-19? *Front Public Health* 2020; 8: 549692.
- 10 Den norske legeforening. Høringsvar – forslag om endringer i smittevernloven (portforbud). Lest 16.2.2021.

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

Indikasjon⁵

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

– Som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner

– I tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.

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

Reseptgruppe, refusjonsvilkår og pris^{2,6}

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

Refusjonsberettiget bruk:

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

Refusjonskode:

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

Vilkår:

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

Pakninger og priser:

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

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

1 mg: 3 ml ferdigfylt penn kr 1161,40

(Pris per oktober 2020)

Dosering – én gang per uke¹

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

START

0,25 mg
én gang pr uke
i 4 uker

TITRÉR

0,5 mg
én gang pr uke
i minst 4 uker

VEDLIKEHOLD

0,5 mg én gang pr uke
eller
1 mg én gang pr uke
for ytterligere glykemisk kontroll

Utvalgt sikkerhetsinformasjon⁷

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

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

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

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

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

* eGFR (ml/min 1,73 m²) < 15

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

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

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



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



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

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



**STØRRE
HbA_{1c}-REDUKSJON^{3*†}**

13-20 mmol/mol (1,2-1,8%)[‡]



**STØRRE
VEKTREDUKSJON^{3*†#}**

3,5-6,5 kg[‡]



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

26% RRR[#]

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

^{##} Relativ risikoreduksjon

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

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

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

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

[‡] Intervallene viser gjennomsnittsverdier fra ulike studier.³

Fastlegen kan behandle allergi med immunterapi

Sublingval immunterapi er trygt og kan med fordel gjennomføres på fastlegekontoret. Behandlingen kan være indisert hos pasienter som har allergisymptomer til tross for standard behandling.

Mange får en eller flere allergiske reaksjoner i løpet av livet. Norske studier finner en livstidsforekomst på 25–30 % for rhinitt hos barn i skolealder og unge voksne (1). Videre har det blitt vist en forekomst på 23 % blant voksne i Europa (2). Mange pasienter med allergisk sykdom får ikke optimal behandling (3), noe som medfører redusert livskvalitet og store kostnader for samfunnet (4, 5). Ofte blir resepten fornyet uten samtidig konsultasjon hos lege, eller så kjøpes medisiner reseptfritt fra apotek, noe som kan føre til redusert effekt av behandlingen.

Sublingval immunterapi har vært tilgjengelig i flere år og er nå utvidet til behandling mot bjørk, gress (timotei) og husstøvmiddallergi. Vi mener at behandlingen, etter relevant opplæring, kan gjennomføres på fastlegekontoret med støtte av medarbeidere.

«En forutsetning for oppstart og oppfølging av pasienter for sublingval immunterapi er god kunnskap hos behandlerne»

Hvorfor allmennpraksis?

Behandling av allergisk sykdom har i utgangspunktet alltid vært fastlegens ansvar. I dag kan pasientene utredes og behandles forsvarlig av fastlegen, også med sublingval immunterapi. Det er vanligvis ikke behov for henvisning til spesialisthelsetjenesten, der behandlingsskapiteten for denne gruppen pasienter er sprengt. Statens legemiddelverk har gitt generell refusjonsrett for legemidler til sublingval immunterapi (6), og siden behandlingen strekker seg over 3 år, vil fastlegen være et naturlig kontaktpunkt og sikre god etterlevelse.

Riktig diagnose er en forutsetning for god behandling. Sykehistorien er sentral for diagnose av allergisk sykdom og symptomene må relateres til når bjørk eller gress har blomstring på hjemstedet. Både tidspunkt og mengde pollen kan variere mye fra år til år. Ved husstøvmiddallergi vil symptomer ofte være til stede hele året. Ved forskrivning av sublingval immunterapi er det krav om påvist sensitivisering ved hudprøvetest eller måling av spesifikk IgE (6). Testene ikke er ensbetydende med allergisk sykdom, men kun et mål for sensitivisering av immunsystemet. Resultatet må alltid relateres til sykehistorien. Positiv prediktiv verdi øker med stigende verdier av spesifikk IgE, der verdier over 3,5 kU/L indikerer stor sannsynlighet for allergi. Ved tvil om diagnose og stor sykdomsbelastning vil henvisning til spesialist være indisert.

Praktisk gjennomføring på fastlegekontoret

Før sublingval immunterapi vurderes er det et krav at pasientens symptomer er plagsomme til tross for symptomlindrende og forebyggende behandling. Denne skal være forsøkt i over 2 år. Ved allergisk astma med husstøvmiddallergi er indikasjonen at astmaen ikke er godt kontrollert med inhalasjonssteroider. Mange pasienter bruker medisiner feil, slik at en gjennomgang av etterlevelse er nødvendig. En forutsetning for oppstart og oppfølging av pasienter for sublingval immunterapi er god kunnskap hos behandlerne. Medarbeidere kan ha en viktig rolle, og vil kunne avlaste fastlegen.

Pasientene kan identifiseres på flere måter. Man kan aktivt søke opp pasienter i journalsystemet. En gruppe som skiller seg ut som spesielt aktuell er de som har behov for systemiske steroider. Disse pasientene kan informeres og tilbys time for vurdering. Ved en passiv tilnærming kan pasienter som tar kontakt for fornyet resept spørres om behandlingseffekt. Ungdom som kontakter for attester i forbindelse med ekstra tid til eksamen, kan også være en aktuell gruppe. Dersom det er mistanke om dårlig kontroll til tross for optimal behandling bør konsultasjon tilbys.

Før oppstart bør pasienten tilbys en konsultasjon der både indikasjon, mulige kontraindikasjoner og diagnose gjennomgås. Det er viktig å forklare prinsippene ved sublingval immunterapi: daglig tablett i 3 år med forventet effekt først etter 3–4 måneder. I en langtidsstudie er det påvist økt livskvalitet og opptil 73 % reduksjon i behov for medisiner (7). Det er viktig å forklare at nær alle pasienter opplever varierende grad av bivirkninger. Vanligst er kløe i munn og hals, hevelse i munnslimhinne, parestesi i munnen og magesmerter (6). De fleste går over etter 1–2 ukers behandling. Den første

«Sublingval immunterapi for allergiske lidelser er et godt tilbud til mange pasienter som ikke oppnår effekt av symptomlindrende og forebyggende behandling»

dosen skal alltid tas under tilsyn på legekontoret. Antihistamin kan tas 20 minutter før, og dersom pasienten har astma anbefales spirometri før inntak for å utelukke alvorlig obstruksjon. Pasienten observeres i 30 minutter og det er viktig å trygge pasienten på mulige opplevde bivirkninger. Det anbefales oppfølgingstime 6–8 uker etter oppstart for å sikre etterlevelse.

Ved indikasjon for behandling mot flere allergener anbefales det oppstart av medikament nummer to etter 14 dager, eller til bivirkninger fra første tablett har gitt seg. Første dose av medikament nummer to skal også tas på legekontoret.

Sublingval immunterapi for allergiske lidelser er et godt tilbud til mange pasienter som ikke oppnår effekt av symptomlindrende og forebyggende behandling. På tross av allerede stor belastning på fastlegekontoret, mener vi at det her kan gjennomføres allergenspesifikk immunterapi på en trygg og god måte. Sentralt er god informasjon og opplæring av pasientene i både prinsipper for behandlingen og etterlevelse.

Mottatt 19.1.2021, første revisjon innsendt 19.2.2021, godkjent 22.2.2021.

ANDERS ØSTREM

anders.ostrem@outlook.com

er spesialist i allmennmedisin, nestleder i Lunger i praksis og fastlege ved Gransdalen Legesenter i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar for foredrag fra ALK-Abello Nordic AS.

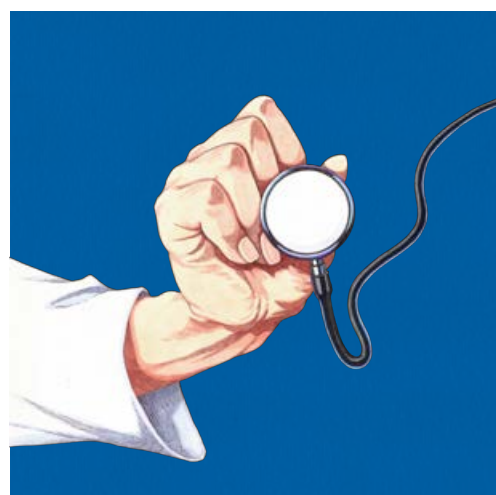
TORBJØRN ØIEN

er spesialist i allmennmedisin og professor ved institutt for samfunnsmedisin og sykepleie, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU). Han arbeider 50 % som fastlege ved Hallset Legesenter i Trondheim og 50 % som professor.

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

LITTERATUR

- Hansen TE, Evjenth B, Holt J. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985-2008. *Acta Paediatr* 2013; 102: 47-52.
- Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004; 24: 758-64.
- Spinozzi F, Murgia N, Baldacci S et al. Characteristics and predictors of allergic rhinitis undertreatment in primary care. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016; 29: 129-36.
- Cardell LO, Olsson P, Andersson M et al. TOTAL: high cost of allergic rhinitis-a national Swedish population-based questionnaire study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; 26: 15082.
- Strózek J, Samoliński BK, Klak A et al. The indirect costs of allergic diseases. *Int J Occup Med Environ Health* 2019; 32: 281-90.
- Legemiddelhåndboka. 19.5.1 Allergeneksrakter. Lest 22.2.2021.
- Dahl R, Kapp A, Colombo G et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 434-40.



Stetoskopet

LYTT TIL TIDSSKRIFTETS PODKAST

Hver uke snakker vi med norske leger om aktuelle problemstillinger og ny forskning.

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

 Tidsskriftet

Lixiana «Daiichi Sankyo»

C Antitrombotisk middel.

ATC-nr.: B01A F03

T TABLETTER, filmdrasjerte 15 mg, 30 mg og 60 mg: Hver tablett inneh.: Edoxaban 15 mg, resp. 30 mg og 60 mg, mannitol, hjelpestoffer. Fargestoff: 15 mg: Titan-dioksid (E 171), rødt og gult jernoksid (E 172). 30 mg: Titan-dioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172). 60 mg: Titan-dioksid (E 171), gult jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf) med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. **Dosering: Forebygging av slag og systemisk embolisme:** 60 mg 1 gang daglig. Behandling hos NVAf-pasienter bør fortsettes over en lang periode. **Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTE):** 60 mg 1 gang daglig etter innledende bruk av parenteral antikoagulant i minst 5 dager. Skal ikke gis samtidig med innledende parenteral antikoagulant. Behandlingsvarighet ved DVT og LE (venøs tromboemboli, VTE), og forebygging av tilbakevendende VTE bør tilpasses individuelt etter nøye vurdering av foredelen 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 edoxaban 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 til/ fra andre antikoagulanter:** **Overgang fra vitamin K-antagonist (VKA) til Lixiana:** Seponer VKA og start med Lixiana når INR er $\leq 2,5$. **Overgang fra andre orale antikoagulanter enn VKA (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) til Lixiana:** Seponer dabigatran, rivaroksaban eller apiksaban og start med Lixiana ved tidspunkt for neste dose av oral antikoagulant. **Overgang fra parenterale antikoagulanter til Lixiana:** Skal ikke gis samtidig. S.c. antikoagulanter (dvs. LMWH, fondaparinux): Seponer subkutan antikoagulant og start med Lixiana ved tidspunkt for neste planlagte dose av subkutan antikoagulant. I.v. ufraksjonert heparin (UFH): Seponer infusjonen og start med Lixiana 4 timer senere. **Overgang fra Lixiana til VKA:** Det er potensial for utilstrekkelig antikoagulasjon under overføring fra Lixiana til VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulasjon skal sikres under enhver overføring til en annen antikoagulant. **Oralt alternativ:** Ved 60 mg dose, gi Lixiana 30 mg 1 gang daglig sammen med en egnet VKA-dose. Ved 30 mg dose (ved én eller flere av følgende kliniske faktorer: Moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 15-50 ml/minutt), lav kroppsvekt eller bruk sammen med visse P-gp-hemmere), gi Lixiana 15 mg 1 gang daglig sammen med en egnet VKA-dose. Pasienten skal ikke ta en oppstartsdose av VKA for raskt å nå en stabil INR mellom 2 og 3. Det anbefales å ta hensyn til vedlikeholdsdosen av VKA og om pasienten tidligere har tatt en VKA, eller å bruke valid INR-styrt VKA-behandlingsalgoritme, i samsvar med lokal praksis. Når INR er ≥ 2 bør Lixiana seponeres. De fleste pasienter (85%) bør kunne nå en INR ≥ 2 innen 14 dager ved samtidig bruk av Lixiana og VKA. Etter 14 dager anbefales det at Lixiana seponeres, mens VKA fortsatt titreres for å nå INR mellom 2 og 3. De første 14 dagene med samtidig behandling anbefales det at INR måles minst 3 ganger rett før inntak av den daglige dosen av Lixiana for å minimere Lixianas påvirkning av INR. Samtidig bruk av Lixiana og VKA kan øke INR etter Lixiana-dosen med inntil 46%. **Parentertalt alternativ:** Seponer Lixiana og gi en parenteral antikoagulant og VKA ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. Ved stabil INR ≥ 2 , skal parenteral antikoagulant seponeres og VKA kontinueres. **Overgang fra Lixiana til andre orale antikoagulanter enn VKA:** Seponer Lixiana og start med ikke-VKA antikoagulant ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. **Overgang fra Lixiana til parenterale antikoagulanter:** Skal ikke gis samtidig. Seponer Lixiana og start med parenteral antikoagulant ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. **Glemt dose:** Dosen skal tas umiddelbart. Påfølgende dag fortsettes inntak 1 gang daglig som anbefalt. Dobbel dose skal ikke tas samme dag som erstatning for en glemt dose. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Kontraindisert ved leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Skal brukes med forsiktighet ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og anbefalt dose er 60 mg 1 gang daglig. Pasienter med ALAT/ASAT $> 2 \times$ ULN eller totalbilirubin $1,5 \times$ ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen. **Leverfunksjonstest** bør utføres før behandlingsstart. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ved lett nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{CR} > 50-80$ ml/minutt) er anbefalt dose 60 mg 1 gang daglig. Ved moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{CR} 15-50$ ml/minutt) er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. Ikke anbefalt ved terminal nyresykdom (ESRD) ($Cl_{CR} < 15$ ml/minutt) eller i dialyse. **Barn og ungdom < 18 år:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen data. **Eldre:** Dosejustering er ikke nødvendig. **Samtidig bruk av P-gp-hemmere:** Ved samtidig bruk med ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol, er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. Dosereduksjon er ikke nødvendig ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil. Bruk sammen med andre P-gp-hemmere, inkl. hiv-proteasehemmere, er ikke undersøkt. **Elektrokonvertering:** Når elektrokonvertering er veiledet av transosageal ekkokardiografi (TEE) hos antikoagulantiane 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 foreskrevet. 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 nærværende eller nylig gastrointestinal ulcusykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte osofagusvaricer, 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 amning. **Forsiktighetsregler: Blødningsrisiko:** Gir økt blødningsrisiko og kan medføre alvorlig, potensielt fatal blødning. Brukes med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Behandling må avbrytes ved alvorlige blødninger. Laboratorietester av hemoglobin/hematokrit i tillegg til klinisk overvåking kan være nyttig for å oppdage skjulte blødninger. Pasienter med økt blødningsrisiko skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå eller blodtrykk må undersøkes med tanke 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 før antikoagulasjonseffekten inntreffer. Parenteral antikoagulant bør vurderes hvis orale legemidler ikke kan tas under eller etter kirurgisk intervensjon, og deretter bytte til edoxaban 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. **Antifosfolipidsyndrom:** Ikke anbefalt ved tidligere trombose diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Gjelder særlig trippel-positive pasienter (for lupusantikoagulant, antikardiolipin-antistoffer, og anti-beta-2-glykoprotein I-antistoffer). Behandling kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonist. **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. **Biljøring og bruk av maskiner:** Ingen/ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. **P-gp-hemmer:** Samtidig bruk med P-gp-hemmer kan gi økt plasmakonsentrasjon av edoxaban, se Dosering. **P-gp-induktorer:** Samtidig bruk av P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt (prickperikum)) kan gi redusert plasmakonsentrasjon av edoxaban. 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) økt blødningsstiden. Samtidig bruk med høydose ASA (325 mg) øker C_{max} og AUC ved steady state med hhv. 35% og 32% for edoxaban. Samtidig kronisk bruk med høydose ASA er ikke anbefalt. Samtidig bruk med ASA-doser > 100 mg bør kun foretas under medisinsk tilsyn. Kan gis samtidig med lavdose ASA (≤ 100 mg/døgn). Hemmere av blodplateaggregasjon: Samtidig bruk av tienopyridiner gir økt risiko for blødning. Svært begrenset erfaring med samtidig bruk med dobbel blodplateaggregasjonshemmerterapi eller fibrinolytika. NSAID: Samtidig bruk av naproxen øker blødningsstiden. Samtidig bruk av NSAID gir økt risiko for blødning. Kronisk bruk av NSAID sammen med edoxaban er ikke anbefalt. SSRI og SNRI: Mulig økt blødningsrisiko pga. effekten av SSRI/SNRI på blodplater. **Graviditet, amning 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. **Amning:** Utskilles i melk hos dyr. Skal ikke brukes under amning. Det må vurderes om amningen skal avbrytes eller behandling avsluttes. **Fertilitet:** Ingen humane data. **Bivirkninger: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, kvalme, nedre gastrointestinalblødning, oral/faryngeal blødning, øvre gastrointestinalblødning. Generelle: Blødning på innstikksted. Hud: Kutan bløtvevsblødning, pruritus, utslett. Kjønnsganer/bryst: Vaginalblødning (frekvens vanlige hos kvinner < 50 år). Lever/galle: Økt bilirubin i blodet, økt γ -GT. Luftveier: Epistakse. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Nyre/urinveier: Makroskopisk hematuri/blødning i uretre. Undersøkelser: Unormal leverfunksjonstest. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Blod/lymfe: Trombocytopeni. Hud: Urticaria. Immunsystemet: Overfølsomhet. Kar: Annen blødning. Lever/galle: Økt alkalisk fosfatase i blod, økte transaminaser. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakraniell blødning (ICH). Skader/komplikasjoner: Blødning på operasjonssted. Øye: Intraokulær blødning, konjunktival/skleral blødning. **Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$):** Gastrointestinale: Retroperitoneal blødning. Hjerte: Perikardblødning. Immunsystemet: Allergisk ødem, anafylaktisk reaksjon. Muskel-skjelettsystemet: Intraartikulær blødning, intramuskulær blødning (uten kompartmentsyndrom). Nevrologiske: Subaraknoidalblødning. Skader/komplikasjoner: Prosedyrerelatert blødning, subdural blødning. **Overdosering/Forgiftning: Symptomer:** Overdose kan gi blødninger. **Behandling:** Ved blødningskomplikasjoner må behandling utsettes eller seponeres. Behandling tilpasses etter alvorlighetsgrad og lokalisering av blødning. Egnert symptomatisk behandling kan benyttes, slik som mekanisk kompresjon, kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter eller blodplater. 4-faktorprotrombinkompleksskonsentrat (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. Edoxaban er trolig ikke dialyserbar. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F03 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper: Virkningsmekanisme:** Svært selektiv, direkte og reversibel hemmer av faktor Xa, serinproteasen i siste del av den vanlige koagulasjonskaskaden. Hemmer fri faktor Xa og protrombinaseaktivitet. Hemming av faktor Xa reduserer trombindannelse, forlenger koagulasjonstiden og reduserer risikoen for trombedannelse. **Absorpsjon:** C_{max} innen 1-2 timer. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 62%. Doseproporsjonal farmakokinetikk for doser på 15-60 mg. **Proteinbinding:** Ca. 55% (in vitro). **Fordeling:** Vd er 107 liter. Ingen klinisk relevant akkumulering ved dosering 1 gang daglig. **Halveringstid:** Ca. 10-14 timer. Steady state oppnås innen 3 dager. Total clearance er ca. 22 (± 3) liter/time. **Metabolisme:** Metabolisme ved hydrolyse, konjugering eller oksidering via CYP3A4/5. Edoxaban 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 279,40. **30 mg:** 30 stk. (blister) kr 765,80. 100 stk. (blister) kr 2468,10. **60 mg:** 30 stk. (blister) kr 765,80. 100 stk. (blister) kr 2468,10. **Sist endret:** 02.04.2020 **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 29.10.2020

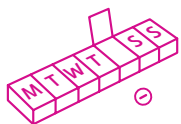
Refusjonsberettiget bruk: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf) med én eller flere risikofaktorer, slik som stuvningssvikt, hypertensjon, alder f.o.m. 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall (TIA). Behandling 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 Flebitt og tromboflebitt, I82 Annen emboli og trombose i vener. **Vilkår:** Ingen spesifisert.



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

LIXIANA®

En NOAK utviklet med tanke på eldre pasienter med NVAF*



Dosering 1 gang daglig¹



Kan tas både med og uten mat¹



<10% metaboliseres via CYP3A4/5¹



Rask innsettende effekt (1–2 timer)¹



Behøver ikke rutinemessig kontroll av antikoagulasjonsnivå¹



Laktosefri¹

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

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON FOR LIXIANA® (edoxaban)

KONTRAINDIKASJONER: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Høyere risiko for klinisk relevant blødning. Ukontrollert, alvorlig hypertensjon. Graviditet og amming. **FORSIKTIGHET:** ved økt risiko for blødning. Skal seponeres ved alvorlig blødning. Kreatininclearance og leverfunksjoner bør overvåkes. Ikke anbefalt ved terminal nyresykdom, dialyse, alvorlig nedsatt leverfunksjon eller antifosfolipidsyndrom. **INTERAKSJONER:** Dosereduksjon ved samtidig bruk med P-gp-hemmere ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol. Forsiktighet ved bruk av P-gp-indusere. Høydose ASA (325 mg) er ikke anbefalt.

Før forskrivning av LIXIANA®, se preparatomtalen.

Referanser:

1. Lixiana SPC oktober 2020, avsnitt 4.1, 4.2, 5.1, 5.2, 6.1.
2. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907. Supplement

* NOAK: non-vitamin k-avhengige orale antikoagulantia. I Engage AF Timi studien var 8474 av de 21105 deltagerne ≥ 75 år.²



Product under license of Daiichi Sankyo Europe GmbH



MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 2073 00, faks 32 2073 10.



Primærhelseteam med diabetessykepleier er en løsning

Forekomsten av diabetes øker i Norge. Vi mener primærhelseteam med lege, diabetessykepleier og helsesekretær egner seg til å møte denne utfordringen i allmennpraksis.

Nye data viser at forekomsten av diabetes, og da spesielt type 2, øker i Norge (1). Ca. 350 000 personer har diabetes, hvorav de aller fleste har diabetes type 2. Det er å forvente at denne trenden vil fortsette, i og med økende aldring og kroppsvekt i befolkningen.

God diabetesbehandling krever oppfølging av blodsukker, blodtrykk, lipider og urinfunn for å unngå senkomplikasjoner (mikro- og makrovaskulære), noe som rammer mer enn halvparten av personer med diabetes type 2 (2, 3). Nye tall fra det svenske diabetesregisteret forteller at diabeteskomplikasjoner og sykefravær utgjør en samlet kostnad på 20 000 kr per person med diabetes type 2 per år (3). Minst like viktig er plager og lidelser dette medfører hos den enkelte pasient.

«Altså tilbringer pasienten 1,5–2,0 timer per år på legekontoret; de øvrige timene i året må vedkommende mestre situasjonen på egen hånd»

Personer med diabetes type 2 skal primært følges opp av kommunehelsetjenesten, i praksis fastlegen (4). Diabetes behandles ikke med medikamenter alene. Diabetes type 2 krever god kunnskap hos den enkelte rundt egen sykdom, og ikke minst mestring av denne. Utover god diabeteskontroll skal man også kunne leve godt. Fastlegen gjør en god jobb innenfor det rammene tillater. Men året har 8 760 timer og en vanlig dia-

betespasient har opptil fire legekonsultasjoner per år av 20–30 minutters varighet. Altså tilbringer pasienten 1,5–2,0 timer per år på legekontoret; de øvrige timene i året må vedkommende mestre situasjonen på egen hånd.

Pasienter med kronisk sykdom er bakgrunnen for at Helsedirektoratet, med utgangspunkt i Stortingsmelding 26 (2014–2015), i 2018 lanserte et pilotprosjekt med primærhelseteam. Prosjektet startet 1.4.2018 med 13 fastlegepraksiser og utvidet antallet kontorer i 2019. Primærhelseteam begrenses til å gjelde lege, sykepleier og helsesekretær i fastlegepraksiser. Teamet ledes av legen.

Legeskontoret i Austevoll er et godt eksempel. Kontoret opprettet et primærhelseteam i 2018 med fem fastleger, seks sykepleiere (hvorav en er diabetessykepleier) og to helsesekretærer. Alle med diabetes type 2 innkalles til årskontroll, slik retningslinjene tilsier (4), og hyppigere ved behov, eventuelt med hjemmebesøk hos skrøpelige pasienter. Lege og sykepleier gjennomfører koordinerende samtale før konsultasjonen. I forbindelse med samtalen utfører diabetessykepleieren praktiske prosedyrer som en del av kontrollen (blodtrykksmåling, monofilament-test, henviser til START-kurs, m.m.). Konsultasjonen tar 40–60 minutter. I tillegg har diabetessykepleieren månedlige møter med fysioterapeut, ergoterapeut og hjemmesykepleietjenesten. Tilbakemeldingene fra primærhelseteam i Norge sier at brukerne (pasientene) føler seg tryggere, og at oppfølgingen har bedre kontinuitet når pasienten i tillegg følges av en sykepleier (5).

Å ansette en sykepleier med videreutdanning i diabetes både i primærhelseteam og større legekontor vil styrke det faglige tilbudet. Diabetessykepleieren har høy kompetanse innen diabetesfaget og kan bistå legen med å gi den enkelte (og pårørende) tilpasset veiledning, opplæring og oppfølging. Endring av levevaner er en viktig del av diabetesbehandlingen. Her har diabetessykepleieren både kunnskap og tid til å bistå i veiledningen og dermed frigjøre legens tid til andre oppgaver. Sammen vil de sikre at

nasjonale retningslinjer blir fulgt og bidra til at behandlingsmål oppnås.

Helse Nords handlingsplan «Fra kunnskap til handling» (2008–2013) sier om diabetessykepleieren (6): «I teamet er det diabetessykepleieren som trekker i trådene og har det koordinerende ansvar i forhold til arbeidsoppgavene rundt pasienten.»

«Diabetessykepleieren har høy kompetanse innen diabetesfaget og kan bistå legen med å gi den enkelte (og pårørende) tilpasset veiledning, opplæring og oppfølging»

Det foreligger ingen oversikt over hvor mange kommuner og/eller legekontor i Norge som har ansatt diabetessykepleier, men en viss innsikt har vi. I Nord-Norge har Helse Nords satsing på diabetes medført at det i landsdelen i dag er over 24 kommunale og private legekontor med egen diabetessykepleier (personlig meddelelse: Koordinator i diabetes Elin Røst, Nordlandssykehuset Bodø, Helse Nord). I de øvrige Helseregionene, med et mye større folketall enn Helse Nord, er antallet betraktelig mindre og nesten fraværende. Og hvorfor er det slik? Et godt virkemiddel for å få diabetessykepleiere inn på flere legekontor ville være om de kunne utløse takst slik de gjør i spesialisthelsetjenesten.

Med utgangspunkt i undersøkelsen fra det svenske diabetesregisteret (3), koster komplikasjoner ved diabetes type 2 det norske samfunnet ca. 7 milliarder kroner per år i sykehusutgifter og sykefravær alene. Det er altså ingen tvil om at god diabetesbehandling både lønner seg samfunnsøkonomisk og bedrer livskvalitet og livsår.

Mottatt 3.12.2020, første revisjon innsendt 12.2.2021, godkjent 15.2.2021.

TROND GEIR JENSSEN

trond.jenssen@ous-hf.no
er overlege ved Oslo Universitetssykehus og professor II ved Universitetet i Oslo. Han har arbeidet med diabetes i mange år og er medisinsk medarbeider i Diabetesforbundet.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BERYLL KRISTENSEN

er sykepleier med videreutdanning i diabetes og har lang erfaring med både administrativt og pasientnært arbeid. Hun koordinerte Helse Nords Handlingsplan for diabetes i 2008–2013 og leder Faggruppen for diabetessykepleiere.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har som programleder i en kurskomite mottatt honorar fra Novo Nordisk og Sanofi Aventis.

INGER UGLENES

er kommuneoverlege i Austevoll og fastlege ved Austevoll legesenter. Hun er spesialist i allmennmedisin og samfunnsmedisin, og leder primærhelseteamet i Austevoll kommune.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LILL SVERRESDATTER LARSEN

er sykepleier med master i helsefag og ph.d. i helsevitenskap. Hun er forbundsleder i Norsk Sykepleierforbund og har permisjon fra stillingen som førsteamanuensis ved UiT Norges arktiske universitet.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BJØRNAR ALLGOT

har bakgrunn som pedagog og har arbeidet med diabetes i flere tiår. Han er generalsekretær i Diabetesforbundet.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Stene LC, Ruiz PL-D, Åsvold DO et al. Hvor mange har diabetes i Norge i 2020? Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140: 1750–3.
- 2 Bakke Å, Cooper JG, Thue G et al. Type 2 diabetes in general practice in Norway 2005-2014: moderate improvements in risk factor control but still major gaps in complication screening. BMJ Open Diabetes Res Care 2017; 5: e000459.
- 3 Andersson E, Persson S, Hallén N et al. Costs of diabetes complications: hospital-based care and absence from work for 392,200 people with type 2 diabetes and matched control participants in Sweden. Diabetologia 2020; 63: 2582–94.
- 4 Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje: Diabetes. Lest 29.11.2020.
- 5 Regjeringen. Teamarbeid gir bedre pasientoppfølging. Lest 5.2.2021.
- 6 Handlingsplan i diabetes 2008–2013. Fra kunnskap til handling. Bodø/Oslo: Helse Nord, 2007: 24. Lest 29.11.2020.

Ofev, Boehringer Ingelheim C
Antineoplastisk middel, proteinkinasehemmer
ATC-nr.: L01X E31

KAPSLER, myke 100 mg og 150 mg: Hver kapsel inneh.: Nintedanib (som esilat) 100 mg, resp. 150 mg, soyalecitin, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171), gult, rødt og sort jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** *Voksne:* Idiopatisk lungefibrose (IPF). Andre kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype. Systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD). **Dosering:** Behandling skal initieres av lege med erfaring innen håndtering av sykdommer som preparatet er godkjent for. *Voksne:* Anbefalt dose 150 mg 2 ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom. Anbefalt daglig dose må ikke overskrides. Bivirkninger håndteres ved symptomatisk behandling, dosereduksjon og midlertidig behandlingsavbrudd, inntil aktuell bivirkning tillater fortsatt behandling. Behandling kan gjenopptas med full eller redusert dose på 100 mg 2 ganger daglig. Dersom redusert dose ikke tolereres, bør behandlingen seponeres. Ved avbrudd pga. økt ASAT/ALAT >3 øvre normalnivå, kan behandlingen gjenopptas med redusert dose (100 mg 2 ganger daglig) når transaminaseverdiene har returnert til utgangsnivået. Denne dosen kan etter hvert økes til full dose. *Spesielle pasientgrupper:* **Nedsatt leverfunksjon:** Anbefalt dose ved lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) er 100 mg 2 ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom. Behandlingsavbrudd eller seponering bør vurderes for håndtering av bivirkninger. Anbefales ikke ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B og C). **Nedsatt nyrefunksjon:** Justering av startdosen er unødvendig ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen data ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR <30 ml/minutt). *Barn og ungdom:* Ingen data. Eldre: Ingen justering av innledende dose kreves. **Administrering:** Bør tas til samme tid hver dag. Skal tas med mat, dvs. under eller straks før eller etter et måltid. Skal svelges hele med vann. Skal ikke tygges. Skal ikke knuses. **Kontraindikasjoner:** Graviditet. Overfølsomhet for innholdsstoffene, peanøtter eller soya. **Forsiktighetsregler:** *Gastrointestinale sykdommer:* Alvorlige tilfeller av diaré med dehydrering og elektrolyttforstyrrelser er rapportert. Første tegn på diaré bør behandles med hydrering og anti-diarrøika, som loperamid. Støttebehandling med antiemetika bør gis ved kvalme og oppkast. Behandlingsavbrudd eller dosereduksjon kan være nødvendig. Behandlingen kan gjenopptas med redusert eller full dose. Ved vedvarende, alvorlige symptomer bør behandlingen seponeres. *Lever:* Legemiddelindusert leverskade, inkl. alvorlig med fatalt utfall, er sett. De fleste leverrelaterte hendelser forekommer i løpet av behandlingens 3 første måneder. Transaminase- og bilirubinnivåer skal derfor måles før behandlingsoppstart og i løpet av første behandlingsmåned, deretter overvåkes regelmessig de påfølgende 2 månedene og deretter som klinisk indisert. Behandlingsavbrudd, dosereduksjon eller seponering kan være nødvendig ved økte leverenzymnivåer. Behandlingen skal seponeres permanent ved kliniske tegn eller symptomer på leverskade. Nøye overvåkning anbefales hos pasienter <65 kg, asiatiske pasienter, kvinner og ved økende alder. *Nyrefunksjon:* Nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt, inkl. fatalt utfall, er sett. Pasienten bør overvåkes, særlig ved risikofaktorer for nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt. Dosejustering bør vurderes ved nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt. *Blødning:* VEGFR-hemming kan være assosiert med økt blødningsrisiko. Pasienter med kjent risiko for blødning, inkl. pasienter som er arvelig predisponert for blødning eller som får full dose antikoagulantia bør kun behandles med nintedanib hvis forventet fordel oppveier potensiell risiko. Tilfeller av blødning, inkl. fatale, er rapportert. *Tromboemboliske hendelser:* Basert på virkningsmekanismen, økt risiko for tromboemboliske bivirkninger. Forsiktighet må utvises ved forhøyet kardiovaskulær risiko, inkl. kjent koronarsykdom. Behandlingsavbrudd bør vurderes ved tegn eller symptomer på akutt myokardiskemi. *Aneurismer og arteriedisseksjoner:* VEGF-hemmere kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner hos pasienter med eller uten hypertensjon. Før oppstart må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i anamnesen. *Gastrointestinal perforasjon og iskemisk kolitt:* Kan gi økt risiko for gastrointestinal perforasjon. Behandling bør seponeres permanent ved utvikling av gastrointestinal perforasjon eller iskemisk kolitt. Tilfeller, inkl. fatale, er rapportert. Særlig forsiktighet ved tidligere abdominalkirurgi, tidligere magesår, divertikulær sykdom, eller ved samtidig bruk av kortikosteroider og NSAID. Ved fullstendig tilbakegang av iskemisk kolitt kan behandling unntaksvis gjenopptas etter nøye vurdering. *Hypertensjon:* Kan øke blodtrykket. Blodtrykk skal måles jevnlig og som klinisk indisert. *Pulmonal hypertensjon:* Bør ikke brukes ved alvorlig pulmonal hypertensjon. Nøye overvåkning anbefales ved mild til moderat pulmonal hypertensjon. *Sårtilheling:* Kan svekke sårtilheling. Ved perioperativt avbrudd kan behandling gjenopptas etter klinisk vurdering av adekvat sårtilheling. *Pirfenidon:* Ved samtidig administrering kan bivirkninger som ved hvert av legemidlene forventes. Soya: Inneholder soya. Peanøttallergikere kan ha økt risiko for alvorlige allergiske reaksjoner på soyapreparater. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L01X E31. Nintedanib er et P-gp-substrat. Samtidig bruk av potente P-gp-hemmere kan øke nintedanibeksponeringen. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandling av bivirkninger kan kreve avbrudd, dosereduksjon eller seponering av nintedanib. Potente P-gp-induktorer kan redusere nintedanibeksponeringen. Valg av alternativt legemiddel med ingen eller minimale

P-gp-induserende egenskaper, bør overveies. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Kan gi fosterskade. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Data fra gravide mangler. Graviditetstest skal utføres før behandling og etter behov under behandling. Skal ikke brukes under graviditet. Sikker prevensjon bør brukes ved oppstart, under behandling og i minst 3 måneder etter siste dose. Kvinner som tar p-piller og opplever oppkast og/eller diaré eller andre tilstander som påvirker absorpsjonen, bør rådes til å bruke svært effektivt alternativt prevensjonsmiddel. *Amming:* Små mengder utskilles i melk hos rotter. Risiko for diende spedbarn kan ikke utelukkes, og amming skal frarådes. *Fertilitet:* Ingen tegn på nedsatt mannlige fertilitet basert på prekliniske data. Ingen data for effekt på kvinnelig fertilitet. **Bivirkninger:** *Frekvensintervaller angis som følger:* Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ukjent frekvens (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

| Organklasse | Bivirkning |
|-----------------------------|---|
| <i>Blod/lymfe</i> | |
| Mindre vanlige | Trombocytopeni |
| <i>Gastrointestinale</i> | |
| Svært vanlige | Abdominalsmerte, diaré, kvalme |
| Vanlig | Oppkast |
| Mindre vanlige | Kolitt, pankreatitt |
| <i>Hjerte</i> | |
| Mindre vanlig | Hjerteinfarkt |
| <i>Hud</i> | |
| Vanlig | Utslett |
| Mindre vanlige | Alopeci, kløe |
| <i>Kar</i> | |
| Vanlig | Blødning |
| Mindre vanlige | Hypertensjon |
| Ukjent frekvens | Aneurisme, arteriedisseksjon |
| <i>Lever/galle</i> | |
| Vanlig | Økt ALAT, ASAT og γ-GT |
| Mindre vanlige | Hyperbilirubinemi, legemiddelindusert leverskade, økt ALP |
| <i>Nevrologiske</i> | |
| Vanlige | Hodepine |
| <i>Nyre/urinveier</i> | |
| Ukjent frekvens | Nyresvikt |
| <i>Stoffskifte/ernæring</i> | |
| Vanlige | Redusert appetitt, redusert vekt |
| Mindre vanlige | Dehydrering |
| <i>Undersøkelser</i> | |
| Svært vanlige | Økte leverenzymmer |

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Økte leverenzymmer og gastrointestinale symptomer. *Behandling:* Behandling bør avbrytes, og støttebehandling igangsettes ved behov. **Ofev, KAPSLER, myke:** *Styrke:* 100mg, *Pakning varenr.:* 60stk (bilister) 197927. *Pris (kr):* 15903,90,-. *Styrke:* 150mg, *Pakning varenr.:* 60stk (bilister) 484271. *Pris (kr):* 28435,60,-.

H-resept: L01X E31_1 Nintedanib

Refusjonsberettiget bruk: Rekvirering skal gjøres i tråd med nasjonale handlingsprogrammer for kreft og føringer fra RHF/LIS spesialistgruppe. Per 01.02.2021 er det kun IPF som er på H-resept. Beslutning fra Beslutningsforum avventes i forbindelse metodevarselet Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom. **Vilkår:** 216 Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist.

Sist endret: 02.02.2021.

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 07.01.2021.



Boehringer Ingelheim har utarbeidet oppslagsbøker og nyttige verktøy om Idiopatisk lungefibrose, IPF:

IPF - VEILEDER FOR BEHANDLINGSTEAMET OG PASIENTER

Veilederen er laget sammen med ekspertene innen feltet og gir en oversikt over Idiopatisk lungefibrose (IPF), diagnostisering, helhetlig oppfølging og hvordan leve med sykdommen. I tillegg omfatter boken oppfølging av behandling med OFEV og hvordan håndtere bivirkninger. For pasienter som er diagnostiserte med IPF har vi utarbeidet en oppslagsbok for å leve best med sykdommen.

WEBMØTE Som helsepersonell tilbyr vi deg veiledning og opplæring via webmøte. Meld din interesse, så kontakter vi deg og lager en avtale etter ønske.

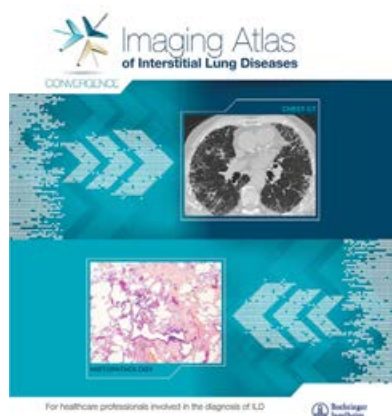


1. Oppslagsbok IPF

- Veileder for behandlingsteamet

2. IPF pasienthåndbok

- Veileder for pasienter



3. Imaging Atlas of Interstitial Lung Diseases

Radiologi er viktig for å diagnostisere interstitielle lungesykdommer (ILD) og Boehringer Ingelheim har i samarbeid med radiologer og lungeleger laget et Imaging Atlas of Interstitial Lung Diseases.

Gå inn på ofev.no for å bestille eller avtale møte



Ofev® er indisert til behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne. Behandling skal initieres av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av IPF. Følg viktige og fullstendige forsiktighetsregler og kontraindikasjoner i SPC. Svært vanlige bivirkninger er diaré, kvalme, abdominalsmerter og økte leverenzymmer. Følg nøye med på leververdiene ved oppstart. Første tegn på diaré bør behandles med hydrering og antidiarroika, som loperamid. Støttebehandling med antiemetika bør gis ved kvalme og oppkast.

La meg lese det same som kollegaene mine

Helseforetaka misligheld rammeavtalen med avtalespesialistane og gir ikkje tilgang til bibliotektenester på lik linje med kollegaene våre på universitetssjukehusa.

Rammeavtalen mellom Den norske legeforening og helseforetaka regulerer drift av avtalepraksis utanfor sjukehusa. § 7 i avtalen gjeld «opplæring, kunnskaps- og kompetanseutvikling» og i pkt 7.2 står det at helseforetaka skal legge til rette for tilgang til bibliotektenester m.m. (1):

«Dei som ser for seg at me skal oppsøke biblioteka fysisk, forstår ikkje korleis det er drive avtalepraksis på perifere plassar i Noreg»

«RHF (Regionale helseforetak) vil gjennom HF legge til rette for at legen gis mulighet for tilgang til faglig bibliotektenester på lik linje med egne ansatte, samt mulighet til å delta i opplæringsvirksomhet så som kurs, seminarer o.l.»

Tilgang til bibliotektenester gjeld mellom anna digitale tenester med onlinetilgang til oppslagsverk, bøker og tidsskrift som er spesifikk for den enkelte spesialitet.

Dette tilbodet kan helseforetaka ikkje gi

til avtalespesialistar. Eg har tatt dette opp fleire gonger med helseforetaket mitt, Helse Vest. Svaret eg har fått, er at det er avgrensingar på grunn av lisensreglar som gjer at punkt 7.2 i rammeavtalen ikkje er gjennomført.

I 2019 tok eg opp problemstillinga med Legeforeningen sentralt. Dei gir det same svaret, at helseforetaka har inngått lisensavtalar som gjer at avtalespesialistar ikkje kan inkluderas. Legeforeningen nemner også at avtalespesialistane visse stader kan «komme til bibliotekenes lokaler». Å reise fysisk til biblioteket er meningslaust. For meg er det 100 kilometer kvar veg til universitetsbiblioteket på Haukeland. Dei som ser for seg at me skal oppsøke biblioteka fysisk, forstår ikkje korleis det er drive avtalepraksis på perifere plassar i Noreg.

Praktiserende spesialisters landsforening (PSL) har per 1.1.2021 1 024 yrkesaktive medlemmer fordelt på dei fleste kliniske spesialitetar. Me er spreidd over heile landet, i by og bygd. Mange arbeider i solo praksis eller i mindre gruppepraksisar. Digital tilgang til faglitteratur for den enkelte spesialitet er ein naturleg og svært viktig del av spesialistpraksisen, ikkje minst på grunn av den strukturen me har, der me står utanfor dei store fagfellesskapa som finst på spesialavdelingane. Avtalen om tilgang til bibliotektenester er difor ein svært viktig del av rammeavtalen, men den er altså misligholdt.

Då eg skreiv under samarbeidsavtalen min med Helse Vest for nokre år sidan, rekna eg med at det som står i § 7.2 skulle bli gjennomført. Det har ikkje skjedd. Eg forventar at dette blir ordna no. Me kan ikkje akseptere at «lisensproblem» skal stoppe gjennomføringa

av dette. Slik kan me ikkje ha det i 2021, der vår viktigaste tilgang til kunnskap er digital. Eg utfordrar difor avtalepartane, Legeforeningen og helseforetaka, til å setje seg ned og løyse dette. Om det betyr at helseforetaka må kjøpe nye lisensar, så får dei gjere det, slik at avtalespesialistane får dei faglege rettane som avtalen slår fast.

«Om det betyr at helseforetaka må kjøpe nye lisensar, så får dei gjere det»

Essensen her er å forstå at spesialisthelsetenesta må ha lik tilgang til faglitteratur, uavhengig av om ein arbeider på universitetssjukehus eller i avtalepraksis i perifere strøk.

Etter mi mening er gjennomføring av rammeavtalen § 7.2 svært viktig for vidare utvikling av spesialisthelsetenesta utanfor sjukehus. Noreg er eit grisgrendt land, og vil alltid vere det. Men breiband har me – overalt.

Mottatt 28.1.2021, første revisjon innsendt 14.2.2021, godkjent 15.2.2021.

HELGE DANIELSEN

hedan@online.no

er spesialist i hud- og veneriske sykdommer og driver privat avtalepraksis på Voss.

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

LITTERATUR

- 1 Legeforeningen. Rammeavtale mellom de regionale helseforetakene og Den norske legeforening om avtalepraksis for legespesialister. Lest 15.2.2021.

Keratokonius forekommer hyppigere enn antatt

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Keratokonius er en progredierende hornhinnesykdom som kan svekke synet. Tidlig diagnose og behandling kan være avgjørende for å hindre permanent alvorlig synsreduksjon.

Det har vært sprikende estimater for forekomsten av hornhinnesykdommen keratokonius. Tradisjonelt har den vært ansett som relativt sjelden, med en rapportert prevalens rundt 0,05 % (1, 2). Enkelte nyere studier har derimot funnet en høyere forekomst. I en studie fra Norge anslo vi prevalensen til 0,19 % i den generelle befolkningen (og høyere i yngre aldersgrupper) (3), mens en studie fra Nederland estimerte en prevalens på 0,27 % (4). I en longitudinell kohortstudie fra Australia anga man en prevalens på hele 1,2 % blant 20-åringene (5). Vi har mistanke om at det er en betydelig grad av underdiagnostisering av keratokonius i Norge.

Keratokonius er en øyetilstand der hornhinnen svekkes og utvikler en kjegleform (konus). Ofte blir det en fortykning i denne delen av hornhinnen, og det oppstår en hornhinneskjevhet (astigmatisme) som etter hvert kan bli mer uregelmessig og vanskelig å korrigere med briller. Pasienten vil da oppleve uklart syn. Keratokonius opp-

trer som oftest på begge øyne, men grunnet en betydelig asymmetri oppdager mange pasienter først synssvekkelsen når det beste øyet blir affisert. Da kan tilstanden allerede ha gitt permanent svært svekket syn på det andre øyet. Tilstanden debuterer vanligvis i slutten av tenårene eller begynnelsen av tveårene. I studien fra Norge fant vi at pasientgruppen besto av 73 % menn (3).

Keratokonius er en tilstand man per i dag ikke kan helbrede. En viktig del av behandlingen er derfor symptomatisk i form av briller eller kontaktlinser. I de fleste tilfeller stopper utviklingen som ledd i hornhinnens aldriingsprosess, med typisk avstivning av hornhinnestromaet rundt 30 år, men en del pasienter har da allerede fått varig svekket syn. Tidligere ble keratokonius tradisjonelt behandlet med hornhinnetransplantasjon, men dette var bare aktuelt ved langtkomne tilfeller. I dag kan progresjonen stoppes ved korneal kollagen kryssbinding (*corneal collagen cross-linking, CXL*). Dette innebærer at man induserer nye kryssbindinger i hornhinnen ved hjelp av vitamin B2 (Riboflavin) og UV-lys slik at den avstives (6). Kollagen kryssbinding i hornhinnen ble introdusert i Norge for litt over ti år siden og har ført til en markant nedgang i antall hornhinnetransplantasjoner i denne pasientgruppen (7).

Viktig å henvise ved mistanke

Keratokonius er en hornhinnesykdom som kan føre til varig svekket syn. Ved mild syk-

dom er det få eller ingen alarmerende symptomer. Man er derfor avhengig av rett kompetanse på rett sted for å stille diagnosen på et tilstrekkelig tidlig tidspunkt. Det er ingen screening for keratokonius i Norge, og vi har mistanke om at en god del av pasientene ikke fanges opp.

Det er ønskelig at helsevesenet klarer å stille diagnosen keratokonius på et tidlig stadium. Da har man anledning til å stoppe progresjonen ved hjelp av korneal kollagen kryssbinding, i mange tilfeller før den gir varig svekket syn. Korneatomografi har blitt et viktig hjelpemiddel, og det bør gjøres av alle i forkant av refraktiv laserkirurgi for å avdekke subkliniske tilfeller av tilstanden. Dette er viktig, siden laserkirurgi i all hovedsak er kontraindisert ved alle former for keratokonius fordi man kan se raskere progresjon etter et slikt inngrep. Det er også avgjørende at andre leger og optikere har kunnskap om sykdommen og henviser til utredning ved mistanke. Keratokonius bør spesielt mistenkes i tilfeller hvor yngre pasienter med myopi og astigmatisme stadig endrer brillestyrke. Tilstanden oppstår som regel i ung alder, og tidlig diagnose og behandling kan være avgjørende for å hindre permanent alvorlig synsreduksjon.

Mottatt 30.12.2020, godkjent 12.2.2021.

OLAV KRISTIANSUND

olav.kristianslund@medisin.uio.no
er ph.d., spesialist i oftalmologi, konstituert overlege på Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus, og universitetslektor ved Universitetet i Oslo.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LINN CESILIE TOVÅS

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

ANDREAS THORSRUD

er ph.d., spesialist i oftalmologi og overlege på Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredrags-honorar fra Blindeforbundet, Alcon (Novartis) og Thea knyttet til keratokonius.

LIV DROLSUM

er ph.d., spesialist i oftalmologi, seksjonsoverlege på Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus, og professor ved Universitetet i Oslo.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A et al. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark - an update. *Acta Ophthalmol* 2019; 97: 752-5.
- Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 267-73.
- Kristianslund O, Hagem AM, Thorsrud A et al. Prevalence and incidence of keratoconus in Norway: a nationwide register study. *Acta Ophthalmol* 2020; 98: a05.14668.
- Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS et al. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am J Ophthalmol* 2017; 175: 169-72.
- Chan E, Chong EW, Lingham G et al. Prevalence of keratoconus based on Scheimpflug imaging: The Raine Study. *Ophthalmology* 2020; 127: S0161-6420(20)30838-1.
- Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 149-60.
- Sandvik GF, Thorsrud A, Råen M et al. Does corneal collagen cross-linking reduce the need for keratoplasty in patients with keratoconus? *Cornea* 2015; 34: 991-5.

Symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme hos voksne pasienter med **Overaktiv Blære.**⁽¹⁾



Fleksibel dosering for persontilpasset behandling av overaktiv blære.



Fleksibel dosering. Startdose 4 mg som kan økes til 8 mg avhengig av pasientens behov.⁽¹⁾



Reduserer signifikant antall blæretømminger og inkontinensepisoder sammenlignet med placebo.⁽¹⁾
(p<0,001)



Signifikant flere pasienter i % rapporterte "vesentlig forbedret" eller "forbedring" vs. placebo.⁽¹⁾
(p<0,001)

1. SpC Toviaz



C Toviaz «Pfizer» Muskarinreseptorantagonist. ATC-nr: G04B D11

DEPOTTABLETTER 4 mg og 8 mg: Hver depottablett inneholder: Fesoterodinfumarat 4 mg, resp. 8 mg tilsv. fesoterodin 3,1 mg, resp. 6,2 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: ndigotin (E 132), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme hos voksne pasienter med overaktiv blære.
Dosering: Voksne: Anbefalt startdose er 4 mg 1 gang daglig. Basert på individuell respons kan dosen økes til 8 mg 1 gang daglig. Maks. Daglig dose er 8 mg. Til pasienter med normal nyre- og leverfunksjon, som får samtidig behandling med potent CYP 3A4-hemmer, bør maks. daglig dose av fesoterodinfumarat være 4 mg 1 gang daglig. Fullstendig behandlingseffekt er sett etter 2-8 uker og virkningen bør derfor evalueres etter 8 ukers behandling. Nedsatt nyre- eller leverfunksjon under fravær og nærvær av moderate og potente CYP 3A4-hemmere: Dosejustering iht. Tabell ved nedsatt nyrefunksjon¹

| | | CYP 3A4-hemmer | Moderat | Potent |
|------------------------------------|----------|----------------|------------|----------------|
| Nedsatt nyrefunksjon ¹ | Mild | 4-8 mg | 2-4 mg | Bør unngås |
| | Moderat | 4-8 mg | 4 mg | Kontraindisert |
| | Alvorlig | 4 mg | Bør unngås | Kontraindisert |
| Nedsatt leverfunksjon ¹ | Mild | 4-8 mg | 4 mg | Bør unngås |
| | Moderat | 4 mg | Bør unngås | Kontraindisert |

1 Mild GFR = 50-80 ml/minutt, moderat GFR = 30-50 ml/minutt, kraftig GFR = <30 ml/minutt.

2 Forsiktig doseøkning.

Barn: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen tilgjengelige data. Administrering: Skal svelges hele sammen med væske. Kan inntas uavhengig av måltid.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene, peanøtter eller soya. Urinretensjon. Alvorlig ulcerøs kolitt. Toksisk megakolon. Ukontrollert trangvinkelglaukom. Myasthenia gravis. Alvorlig nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» C). Samtidig bruk av potente CYP 3A4-hemmere. Ved moderat til alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon. **Forsiktighetsregler:** Bør brukes med forsiktighet ved betydelig hindret blæretømming med fare for urinretensjon (f.eks. klinisk signifikant forstørret prostata pga. benign prostatahyperplasi). Forsiktighet også ved obstruktiv sykdom i mage-tarmkanalen (f.eks. pylorusstenose), gastroøsofagealrefleks og/eller samtidig bruk av legemidler som kan føre til eller forverre øsofagitt (f.eks. orale bisfosfonater), nedsatt gastrointestinal motilitet, autonom nevropati og kontrollert trangvinkelglaukom. Forsiktighet må utvises når fesoterodin skrives til eller opprettes hos pasienter som forventes å ha økt eksponering for aktiv metabolitt: Nedsatt lever- og nyrefunksjon, samtidig administrering av potente eller moderate CYP 3A4-hemmere, samtidig administrering av potente CYP 2D6-hemmere. Ved kombinasjon av disse faktorene forventes ekstra økning i eksponeringen.

Doseavhengige antimuskarine bivirkninger vil sannsynligvis oppstå. Individuell respons og toleranse bør evalueres før doseøkning til 8 mg 1 gang daglig. Organiske årsaker til overaktiv blære må utelukkes før behandling. Andre årsaker til hyppig vannlating (behandling av hjertesvikt eller nyresykdom) må vurderes før behandlingsstart. Ved forekomst av UV1 må egnet behandling igangsettes. Angioødem er rapportert med fesoterodin, og har i noen tilfeller oppstått etter 1. dose. Hvis angioødem forekommer, skal fesoterodin seponeres og egnet behandling igangsettes umiddelbart. Forsiktighet skal utvises ved risiko for QT-forlengelse (f.eks. hypokalemi, bradykardi og samtidig administrering av legemidler som er kjent for QTforlengelse) og ved relevante tidligere hjertesykdommer (f.eks. myokardial iskemi, arytmi, medfødt hjertesvikt). Dette gjelder spesielt ved samtidig bruk av potente CYP 3A4-hemmere. Forsiktighet må utvises ved bilkjøring eller bruk av maskiner pga. mulige bivirkninger som f.eks. uklart syn, svimmelhet og søvnløshet. Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukosegalaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** Samtidig behandling med andre legemidler som har antimuskarine eller antikolinerge egenskaper (f.eks. amantadin, trisykliske antidepressiver, enkelte nevroleptika) kan resultere i uttalte terapeutiske effekter og bivirkninger (f.eks. forstoppelse, munntørhet, søvnløshet, urinretensjon). Fesoterodin kan redusere effekten av legemidler som stimulerer motiliteten i mage-tarmkanalen, som f.eks. metoklopramid. Maks.fesoterodindose bør begrenses til 4 mg ved samtidig bruk av potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (og alle ritonavirforsterkede PI-regimer) saknavir og telitromycin). Induksjon av CYP 3A4 kan føre til subterapeutiske plasmanivåer. Samtidig bruk med CYP 3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, johannesurt) anbefales ikke. Samtidig administrering av potente CYP 2D6-hemmere kan gi økt eksponering og bivirkninger og dosereduksjon til 4 mg kan være nødvendig. Hos friske har fesoterodin 8 mg 1 gang daglig ingen signifikant effekt på farmakokinetikk eller antikoagulerende effekt av en enkeltdose warfarin. **Graviditet/Amning:** Fertilitet: Ikke vurdert. Fesoterodin har ingen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet eller andre effekter på reproduksjonsfunksjonen hos mus, eller på tidlig utvikling av embryo hos musefoster. Kvinner i fertil alder bør gjøres oppmerksom på manglende fertilitetsdata, og fesoterodin bør bare gis etter en individuell nytte-/risikoundering. Overgang i placenta: Ukjent. Risiko ved bruk under graviditet er ikke klarlagt. Gravide bør ikke behandles med fesoterodin. Overgang i morsmelk: Ukjent. Bruk under amming bør unngås. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Munntørhet. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Abdominalsmertor, diaré, dyspepsi, forstoppelse, kvalme. Luftveier: Tørr hals. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine. Nyre/urinveier: Dysuri. Psykiske: Søvnløshet. Øye: Tørre øyne. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Abdominal ubehag, flatulens, gastroøsofageal refluks. Hjerte/ kar: Takykardi, palpitasjoner. Hud: Utslett, tørr hud, kløe. Infeksjoner: Urinveisinfeksjon. Lever/galle: Økning i ALAT og GGt. Luftveier: Faryngolaryngeal smerte, hoste, nesetørhet. Nevrologiske: Smaksforstyrrelse, somnolens. Nyre/urin-veier: Urinretensjon (inkl. følelse av resturin, sykkelig trang til vannlating), urinhesitasjon. Øre: Vertigo. Øye: Uklart syn. Øvrige: Utmattelse. Sjeldne (≥1/1000 til <1/1000): Hud: Angioødem, urticaria. Psykiske: Forvirringstilstand. Etter markedsføring: Tilfeller av urinretensjon hvor kateterisering har vært nødvendig, vanligvis i løpet av den 1. behandlingssuken. Primært sett hos eldre mannlige pasienter (>65 år) som tidligere har hatt benign prostatahyperplasi. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Fesoterodin er administrert sikkert i doser opptil 28 mg/dag. Overdosering kan føre til alvorlige antikolinerge bivirkninger. Behandling: Ev. ventrikelskylling og medisinsk kull. Symptomatisk behandling. Se Giftnformasjonens anbefalinger G04B D11 side 65 d i Felleskatalogen 2012.

Egenskaper: Klassifisering: Kompetitiv, spesifikk muskarin reseptorantagonist. Virkningsmekanisme: Rask og i stor utstrekning hydrolysert av spesifikke plasmaesteraser til 5-hydroksymetylderivatet, dens primære aktive metabolitt, som er det dominante aktive farmakologiske prinsippet ifesoterodin. Absorpsjon: Maks. plasmanivå nås etter ca. 5 timer. Terapeutiske plasmanivåer oppnås etter 1. administrering. Proteinbinding: Aktiv metabolitt er ca. 50% bundet til albumin og alfa-1-surt glykoprotein. Fordeling: Distribusjonsvolum: 169 liter etter i.v. administrering. Halveringstid: Terminal halveringstid for aktiv metabolitt er ca. 7 timer. Metabolisme: Hydrolyseres raskt og i stor utstrekning til aktiv metabolitt. Gjennomsnittlig Cmax og AUC for aktiv metabolitt, øker opptil hhv. 1,7 ganger og 2 ganger hos personer med langsom CYP 2D6-metabolisme. Utskillelse: Ca. 70% i urin og 7% i feces. Levermetabolisme og nyreutskillelse bidrar i betydelig grad til å utskille den aktive metabolitten.

Pakninger og priser: 4 mg: 28 stk. (blister) kr. 342,00. 84 stk. (blister) kr. 953,40. 8 mg: 28 stk. (blister) kr. 398,40. 84 stk. (blister) kr. 1122,60.

Refusjon: 1G04B D11_1. Fesoterodin.

Refusjonsberettiget bruk: Motorisk hyperaktiv nevrogen blære med lekkasje (urge-inkontinens).

Refusjonskode: ICPC Vilkår nr ICD Vilkår nr

U04 Urininkontinens - N39.4 Annen spesifisert urininkontinens

Vilkår: Ingen spesifisert.

Sist endret: 14.09.2017



Taushetsbelagt informasjon til en tredjeperson – helseforskningsloven hindrer oss

Dagens lovverk hindrer utlevering av taushetsbelagt informasjon til en tredjeperson. Vi mener tiden er moden for å revurdere dette.

Hvert år får over 3 500 mennesker i Norge hjertestans utenfor sykehus (1). De viktigste faktorene for overlevelse er at noen ringer 113 og starter hjerte- og lungeredning (2). Dette kan omtrent tredoble sjansen for overlevelse ved hjertestans (3).

Helt siden 1960-tallet har samfunnet drevet opplæring og holdningsarbeid for å få befolkningen til å yte førstehjelp, særlig hjerte- og lungeredning (4–6). Førstehjelpen blir under veiledning av 113 en medhjelper ved ytelsen av offentlige helsetjenester. I tillegg har befolkningen en juridisk forpliktelse til å hjelpe (7, 8). Når samfunnet pålegger lekfolk å utføre førstehjelp, mener vi samfunnet også må ta vare på disse menneskene i etterkant.

Informasjon om utfall

Personer som har utført hjerte- og lungeredning blir ofte traumatiserte av opplevelsen (9). Mange har søvnvansker, de gjenopplever hendelsen, eller klandrer seg selv for utilstrekkelig førstehjelp. Det er også belastende å ikke vite om pasienten overlevde. For helsepersonell er det en åpning i lovverket for å få vite utfallet til pasienter de selv har behandlet (10). Vi mener at lekfolk som yter livreddende førstehjelp og tar del i den akuttmedisinske kjeden også bør tilbys denne informasjonen.

Vi tror at det å få vite utfallet til pasienten kan redusere stressreaksjoner hos førstehjelpere. For å teste denne hypotesen er vi avhengig av å kunne videreformidle taushetsbelagt informasjon til en tredjeperson, dvs. førstehjelpen.

Vi søkte Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) om dispensasjon fra taushetsplikten for å gi informasjon om pasientutfall til førstehjelpere. REK er delegert myndighet til å gi dispensasjon fra taushetsplikten etter helsepersonelloven § 29 første ledd og forvaltningsloven § 13 første ledd (11). Søknaden ble avslått. Begrunnelsen omhandlet blant annet ivaretagelse av pasientens integritet, til tross for at opplysningene som skulle videreformidles kun var overlevelse eller død. Ingen informasjon om pasientens identitet, sykdomshistorie, diagnoser eller lignende ville bli gitt.

«Når samfunnet pålegger lekfolk å utføre førstehjelp, mener vi samfunnet også må ta vare på disse menneskene i etterkant»

Loven til hinder for forskning

Helseforskningsloven gir forskere nødvendig tilgang til taushetsbelagt informasjon, etter godkjenning fra REK. Den gir derimot ikke mulighet til å formidle utfall (overlevelse eller død) til førstehjelpere, for deretter å kunne forske på om det reduserer førstehjelperens traumatiske opplevelse. Slik blir loven til hinder for forskning.

Å videreformidle informasjon om pasientens overlevelse eller død til en førstehjelpere kan gjøres på fire forskjellige måter:

Den første er aktivt samtykke, som også er hovedregelen i helsefaglig forskning. Samtykket skal være frivillig, spesifikt, informert og en utvetydig viljesytring fra deltageren, jf. helseforskningsloven § 13 (12). Samtidig er det komplisert å innhente samtykke fra pasient eller pårørende ved alvorlig sykdom eller død. Det kan oppleves som en tilleggsbelastning for de involverte. En overlever

kan også føle på et takknemlighetsforhold til sykehuset og vegre seg for å si nei. Vi ønsker ikke å belaste pasienter eller pårørende ytterligere i en allerede vanskelig situasjon.

Passivt samtykke er det andre alternativet. Det krever uansett innvilget fritak fra samtykkekravet fra REK (13). Forskeren pålegges her også en informasjonsplikt etter personopplysningsloven, jf. personvernforordningen artikkel 13 (14). Pasienten får da informasjon om hvordan deres data brukes, samt mulighet til å reservere seg. Vi tror dette kan oppleves belastende, særlig når pasienten er kritisk syk. I tillegg kan evnen til å reservere seg være redusert, f.eks. på grunn av et langvarig intensivopphold.

En tredje mulighet er å informere om forskningsprosjektet til pasienten eller pårørende uten mulighet til å reservere seg. Dette kan gi en følelse av fratatt autonomi, og kan være en ekstra belastning.

Den fjerde muligheten er å gi informasjon om pasienten har overlevd eller ikke til førstehjelpen uten at pasienten blir informert eller samtykker. Vi mener dette er den beste og mest etiske løsningen. Dette fordi vi mener informasjon om overlevelse/død er særdeles lite sensitiv, og at integriteten til pasienten derfor ikke krenkes. Det er minimale ulemper for pasienten, samtidig som nytten for samfunnet og ikke minst førstehjelpere kan være stor.

Vi mener at det under visse omstendigheter bør være åpning i lovverket for å gi taushetsbelagte opplysninger til en tredjeperson uten samtykke. Når det er lite som står på spill for den enkelte, samtidig som det foreligger tungtveiende samfunnsinteresser, er det også god grunn til å anta at de fleste vil være positive til slik forskning for fellesskapet.

Mottatt 3.12.2020, første revisjon innsendt 4.2.2021, godkjent 12.2.2021.

ANNA MARIE MOE ØVSTEBØ

anna.marie.moe.ovstebo@sus.no
er prosjektleder for Oppfølging av førstehjelpere, Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter i Helse Vest (RAKOS).
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Prosjektet Oppfølging av førstehjelpere har mottatt støtte fra Lærdals fond for akuttmedisin og Helsedirektoratet.

GEIR SVERRE BRAUT

er professor ved Høgskolen på Vestlandet.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han er styreleder i Lærdals fond for akuttmedisin.

CONRAD ARNFINN BJØRSHOL

er fagrådsleder for Sammen redder vi liv, seniorforsker ved Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter i Helse Vest (RAKOS), anestesilege ved Stavanger Universitetssykehus og førsteamanuensis ved Universitetet i Bergen.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har lønnet stilling i Helsedirektoratets Sammen redder vi liv, som mottar støtte fra bl.a. Lærdals fond for akuttmedisin og Gjensidige-stiftelsen. Som varamedlem i Norsk resuscitasjonsråd har han fått dekket reise- og møteutgifter, og han har mottatt forelesningshonorar fra Eli Lilly.

LITTERATUR

- 1 Tjelmeland I, Johansen JK, Nilsen JE et al. Et register over personer i Norge som er forsøkt gjenopplivet. Årsrapport for 2019 med plan for forbedringstiltak. Norsk hjertestansregister, 2020. Lest 12.2.2021.
- 2 Deakin CD. The chain of survival: Not all links are equal. *Resuscitation* 2018; 126: 80–2.
- 3 Mathiesen WT, Bjørshol CA, Kvaløy JT et al. Effects of modifiable prehospital factors on survival after out-of-hospital cardiac arrest in rural versus urban areas. *Crit Care* 2018; 22: 99.
- 4 NOU 2015:17. Først og fremst. Et helhetlig system for håndtering av akutte sykdommer og skader utenfor sykehus. Lest 12.2.2021.
- 5 Lind B, Stovner J. Mouth-to-mouth resuscitation in Norway. *JAMA* 1963; 185: 933–5.
- 6 Bjørshol CA, Jamtli B, Kramer-Johansen J et al. Sammen redder vi liv. *Tidsskr Nor Legeforen* 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0128.
- 7 LOV-2005-05-20-28. Straffeloven § 287. Forsømmelse av hjelpeplikt. Lest 12.2.2021.
- 8 LOV-1965-06-18-4. Vegtrafikkloven § 12. Plikter ved trafikkuhell. Lest 12.2.2021.
- 9 Mathiesen WT, Bjørshol CA, Braut GS et al. Reactions and coping strategies in lay rescuers who have provided CPR to out-of-hospital cardiac arrest victims: a qualitative study. *BMJ Open* 2016; 6: e010671.
- 10 LOV-1999-07-02-64. Helsepersonelloven § 29 c. Opplysninger til bruk i læringsarbeid og kvalitetssikring. Lest 12.2.2021.
- 11 FOR-2009-07-02-989. Delegering av myndighet til den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk etter helsepersonelloven § 29 første ledd og forvaltningsloven § 13d første ledd. Lest 12.2.2021.
- 12 LOV-2008-06-20-44. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven) § 13. Hovedregel om samtykke. Lest 12.2.2021.
- 13 Kjærvi C, Lundgreen K. Galt kan være rett. *Tidsskr Nor Legeforen* 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0269.
- 14 LOV-2018-06-15-38. Personopplysningsloven, artikkel 13. Informasjon som skal gis ved innsamling av personopplysninger fra den registrerte. Lest 12.2.2021.

ANNONSE

UTVALGT SIKERHETSINFORMASJON

Indikasjoner: Behandling av postmenopausal osteoporose hos voksne. Reduserer risikoen for virvel- og hoftefrakturer.

Bivirkninger: *Svært vanlige:* Muskel-skjelettsmerter (ben, muskel eller ledd), noen ganger sterke. *Vanlige* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Abdominal distensjon*, abdominal smerte*, diaré*, dysfagi*, dyspepsi*, flatulens*, forstoppelse*, sure oppstøt*, øsofagusulcer*, asteni, perifert ødem, alopesi, kløe, muskel-skjelettsmerter (ben, muskel eller ledd) noen ganger sterke, hevelse i ledd, hodepine, svimmelhet, vertigo. **Se Felleskatalogen** for *mindre vanlige, sjeldne* og *svært sjeldne* bivirkninger.

*Gastrointestinale bivirkninger ble identifisert med tablettformen, og gjelder ikke nødvendigvis for brusetabletter, som tas som en bufret peroral oppløsning.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Abnormiteter i spiserøret og andre faktorer som kan forsinke øsofagealtømming, f.eks striktur eller akalasi. Manglende evne til å stå eller sitte oppreist i minst 1/2 time. Hypokalsemi.

Forsiktighetsregler: *Gastrointestinale:* Preparatet kan gi lokal irritasjon og sår i slimhinnen i øvre mage-tarmkanal. Det er svært viktig at pasienten både får og forstår alle doseringsanvisninger, samt at de informeres om at øsofageale problemer kan oppstå dersom anvisningene ikke følges. Se Felleskatalogen. *Osteonekrose i kjeven:* økt risiko ved f. eks røyking, tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, periodontal tannsykdom, invasive tannprosedyrer og mere. Se Felleskatalogen. *Osteonekrose i ytre øregang:* Se Felleskatalogen. *Muskel-skjelett:* Se Felleskatalogen. *Atypiske frakturer:* se Felleskatalogen. *Ben-/mineralmetabolisme:* Se Felleskatalogen.

Interaksjoner: For informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Samtidig inntak av mat og drikke (inkl. mineralvann med/uten kullsyre, kaffe, te, juice og melk), kalsiumtilskudd, antacida og enkelte andre legemidler vil sannsynligvis hemme absorpsjonen av alendronat.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Skal kun tas ut av remsen rett før administrering.

Pakninger og priser: Maksimalpris AUP kr 250,80 4 stk. (remser).

Refusjon: Vilkår: (246) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan behandles med bisfosfonat tabletter grunnet gastrointestinale plager. Reseptgruppe c.

Ønsker du mer informasjon om Binosto? Interessert i å avtale et virtuelt informasjonsmøte?

Send en e-postmelding til info@pharmaprim.com



Pharmaprim AB | info@pharmaprim.com | www.pharmaprim.com

Løsningen ved behandling av postmenopausal osteoporose

- En bufret brusetablett alendronat med høy pH og syrenøytraliserende evne^{1,2)}
- Lavere forekomst av rapporterte øvre gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med vanlige tablett alendronat^{3,4)}
- Bedre behandlingsetterlevelse sammenlignet med vanlige tablett alendronat^{3,4)}
- Samme frakturprevensjon som med Fosamax (alendronat)¹⁾



*Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan behandles med bisfosfonat tablett grunnet gastrointestinale plager⁵⁾.

BRUSETABLETTER 70 mg: Hver brusetablett inneh.: Alendronsyre (som natriumtrihydrat) 70 mg, sukralose, acesulfamkalium, hjelpestoffer. Jordbærsmak. Etter oppløsning i vanlig vann: pH 4,8-5,4 (bufret oppløsning)

Dosering Voksne, inkl. eldre: Anbefalt dose er 70 mg 1 gang pr. uke, **Administrering:** For å oppnå tilfredsstillende absorpsjon av alendronat skal brusetabletten tas minst 30 minutter før første måltid, drikke eller andre legemidler, sammen med kun vanlig vann. Brusetabletten skal kun tas om morgenen etter at man har stått opp. Brusetabletten skal løses opp i et 1/2 glass vanlig vann (ikke <120 ml). Deretter drikkes minst 30 ml (1/6 glass) vanlig vann. Pasienten skal ikke legge seg ned for minst 30 minutter etter at oppløsningen er drukket og før etter første måltid på dagen. Kan gis til pasienter som ikke kan eller vil svelge tablett.

Egenskaper: Brusetabletten (bufret oppløsning) minimerer eksponering av øsofagus (ved ev. refluks) og magesekken for surgjort alendronat. Slimhinneeksponering av alendronat ved pH <3 har en irriterende effekt på gastroøsofagealt vev. Brusetabletten øker gastrisk pH til ca. 5 og forblir på et platå i 30 minutter før pH faller gradvis. Brusetabletten har høy bufferkapasitet, og potensial til å bedre gastrisk toleranse.

SE NESTE SIDE FOR MER INFORMASJON!

Referanser: **1)** Godkjent preparatomtale Binosto 2019 **2)** Hodges et al. Modulation of gastric pH by a buffered soluble effervescent formulation: A possible means of improving gastric tolerability of alendronate. Int J Pharm 2012 Aug 1;432(1-2):57-62. **3)** Giusti A et al. A novel effervescent formulation of oral weekly alendronate (70 mg) improves persistence compared to alendronate tablets in post-menopausal women with osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2021. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01777-9>. **4)** Gonnelli S et al: Retrospective evaluation of persistence in osteoporosis therapy with oral bisphosphonates in Italy: the TOBI study. Aging Clinical and Experimental Research. Published online April 27 2019. <https://doi.org/10.1007/s40520-019--01205-7> **5)** <https://legemiddelverket.no/nyheter/binosto-pa-bla-resept> 11 oktober 2019

Presisjonsmedisin ved kreft – førebels føremålstenleg for dei få

Kartlegging av tumorgenomet ved hjelp av nestegenerasjonssekvensering blir no innført som rutinediagnostikk. Det opnar for å gje behandling utanfor etablert indikasjon til pasientar med avansert kreftsjukdom. Men denne strategien er dessverre ofte fåfengt.

Prinsippet for DNA-sekvensering i storskala med høgkapasitetsteknologi vart skildra i 2005 og snart kalla *Next Generation Sequencing* (NGS) (1). Metoden inneber å sekvensere mange hundre gen eller enda større delar av genomet samtidig (brei analyse) mange hundre eller fleire tusen gongar (djup analyse). Da er det mogleg å detektere eventuelle mutasjonar i spesifikke enkeltgen blant ei stor mengd «uinteressante» gen.

I dei 15 åra som har gått sidan gjennombrøtet, har kreftforskarar over store delar av verda brukt NGS-teknologien til å beskrive den genetiske konstitusjonen ved kreftsjukdommar. Store institusjonar internasjonalt har også innført NGS-diagnostikk av kreftvev for å stratifisere enkeltpasientar med avansert kreftsjukdom til behandling med legemiddel som er tilpassa biologisk effekt av antatt drivarmutasjon i svulsten, utanfor etablert indikasjon for det aktuelle medikamentet. Idéen er at eit medikament mot drivarmutasjonen i ein krefttype der behandlingsindikasjon er etablert på bakgrunn av store effektstudiar, også kan vere nyttig når same drivarmutasjon blir funnen i ein annan krefttype der indikasjon for medikamentet manglar.

No i 2020 viser akkumulerte data frå nær 20 000 pasientar at 5 % eller enda færre har hatt sikker effekt av slik behandling gjeven utanfor etablert indikasjon (2, 3). Som onkologar pliktar vi å gje nøktern informasjon til våre pasientar med avansert kreftsjukdom, så vel som i den helsepolitiske debatten, om eventuell nytte av presisjonskreftmedisin.

Diagnostisk føresetnad

I mange år har patologar utført eit mindre utval av DNA-analysar innan kreftdiagnostikk, men no er analyse av eit stort utval og mange typar genforandringar påkravd. Til dømes har stadig fleire molekylære svulstendringar prediktiv verdi for val av standardbehandling. Mange utprøvande behandlingsstudiar er retta mot bestemte molekylære undergrupper innan ein krefttype eller på tvers av krefttypar. Det er derfor

på overtid at NGS-teknologien no blir innført som rutinediagnostikk til erstatning for enkeltgenanalysar. For fortvilte kreftpasientar vil det også erstatte jaget etter NGS-diagnostikk hos private tilbydarar (som prisar analysen langt over reell kostnad for ei vare som pasientens onkolog ikkje kjenner kvaliteten på) med kvalitetssikra diagnostikk som i tillegg byggjer denne kompetansen innan den offentlege helsetenesta.

«Som onkologar pliktar vi å gje nøktern informasjon til våre pasientar med avansert kreftsjukdom, så vel som i den helsepolitiske debatten, om eventuell nytte av presisjonskreftmedisin»

Terapeutisk føresetnad

Vi har lenge behandla kreft med legemiddel som er tilpassa den biologiske konsekvensen av spesifikke tumormutasjonar når det ligg føre overtydande funn i effektstudiar. Ein studie som vart rapportert allereie i 2001 er namngjeten. Han viste at tidlegare ubehandla pasientar med metastatisk brystkreft med amplifisert *ERBB2*-gen (den gong kjent som *HER2*-genet) som fekk den molekylært tilpassa medisinen trastuzumab saman med kjemoterapi, hadde nesten dobbelt så lang tid med behandlingseffekt som pasientar som var randomiserte til kjemoterapi aleine (4). Blant nyare studiar finn vi crizotinib tilpassa den biologiske effekten av *ALK*-fusjonsgenet, som dobla tida med behandlingseffekt samanlikna med standard kjemoterapi for denne undergruppa av avansert ikkje-småcella lungekreft (5). No i 2020 kan ein vise til mange tilsvarende døme. Men *ERBB2*-amplifikasjon, *ALK*-fusjon og mange andre særigne genmutasjonar kan også opptre som svært sjeldne funn i ei rekke krefttypar, og det kan vere nærliggande å oppfatte desse som

drivarmutasjonar som behandling kan rettast mot.

Presisjonskreftmedisin og behandlingseffekt

Omgrepet presisjonsmedisin blir i samanheng med kreft ofte brukt i snever forstand – å tilby medikament tilpassa identifisert tumormutasjon, men utanfor etablert indikasjon, til pasientar med avansert sjukdom etter at all anna tumorretta systembehandling har svikta. Presisjonskreftmedisin i denne betydninga vart lansert ved ASCO-kongressen (verdas største kreftkongress) våren 2011 da The University of Texas MD Anderson Cancer Center fekk presentere sitt lenge pågåande program innan biomarkørdriven eksperimentell kreftbehandling, publisert året etter (6).

Gjennom tiåret som har følgd, har mange omfattande initiativ av same type, og i hovudsak basert på NGS-diagnostikk, vore gjennomført ved store kreftinstitusjonar i ei rekke land (7-16). Effektdata er skufande når dei blir tolka korrekt.

Den korrekte effektbrøken, objektiv responsrate, må ha talet på pasientar som gjennomgår NGS-analyse i nemnaren og talet på pasientar som oppnår objektiv behandlingseffekt (partiell eller komplett respons, bedømt radiologisk) i teljaren. Men meir eller mindre tilsikta vektlegg studierapportar talet på pasientar som endar opp med å starte behandling, ikkje alle som er testa, i nemnaren (som da blir kunstig lågt). Vidare blir talet på pasientar som, i tillegg til dei med objektiv respons, har radiologisk definert stabil sjukdom rapportert i teljaren (som da blir kunstig høgt). Såleis blir effektdata oppblåsne.

Forenkla sagt inneber stabil sjukdom ved metastatisk kreft at pasientens sjukdomsbør over ein førehandsdefinert behandlingsperiode aukar mindre enn 20 % eller blir redusert mindre enn 30 %, som er relativt vilkårleg valte radiologiske måltal. Definisjonen stabil sjukdom seier i seg sjølv ingenting om omfanget av den metastatiske sjukdomsbøra, men ho er ofte stor ved kreft i endestadium.

Eitt talande døme på korfor stabil sjukdom ikkje kan reknast som behandlingseffekt, ser ein hos pasientar med utbreidde levermetastasar som gjev leverkapselspanning. Når behandling utfallet hos en slik pasient blir skåra som stabil sjukdom, har pasienten altså hatt uendra smertar frå leverkapsel-



Illustrasjon: Espen Friberg

spreng, i tillegg til biverknader av behandlinga, i si siste levetid – altså inga behandlingsnytte! Det retoriske spørsmålet blir: Er det da riktig å rapportere eit slikt utfall som suksess for eksperimentell presisjonskreftmedisin? Til informasjon gjev vi gjerne slike pasientar ein dagleg dose prednisolon, ei enkel og billeg behandling av dei aktuelle symptomata.

Oppblåsne og reelle effektdata

Ei rekke store studiar innan presisjonsmedisin ved kreft i endestadium har vorte publisert dei seinaste fem åra (7–11). I fleire er det brukt andre molekylære metodar i tillegg til NGS-teknologi, i håp om å avdekke alternative biologiske signalveggar i svulstvevet som behandling kan rettast mot enn det som sekvensdata aleine tilseier. Studiane har rapportert objektiv respons hos 11–36 % av

dei som fekk behandling, med progresjonsfri overleving på få månader. Men desse tala omfattar berre 2–4 % av alle inkluderte pasientar med gjennomført svulstanalyse. Den franske SHIVA-studien er den einaste så langt som har randomisert pasientar som

«Effektdata er skuffande når dei blir tolka korrekt»

har fått identifisert tumormutasjon det finst medikament mot, til å få det målretta medikamentet eller i staden standardterapi, og progresjonsfri overleving enda likt i dei to pasientgruppene (12).

Ein måte å «omgå» å måtte ta omsyn til at mange pasientar ikkje får identifisert eit behandlingsmål, er å definere pasientpopulasjonar som oppfyller dei molekylære krite-

ria for behandling på førehand eller undervegs, og dernest rapportere utfallet berre for desse. I utgangspunktet er dette ein fornuftig studiedesign, men ein må altså vere klar over at det reelle talet i nemnaren på effektbrøken – kor mange som har vore testa for å finne dei kvalifiserte – er ukjent. I den amerikanske NCI-MATCH-studien er dei første rapporterte objektive responsratane berre 5–8 % (13, 14) sjølv med slike seleksjonskriterium. I den nederlandske DRUP-studien er det tilsvarende 15 % (15). Men slik studiedesign har altså liten verdi for å evaluere nytte av presisjonsmedisin for den totale pasientpopulasjonen med kreft i endestadium.

Lærdom frå MetAction-studien

Heime frå ASCO 2011-kongressen var vi motivererte for å søke finansiering frå Forskings-

rådet. Stor var gleda våren 2012 da vi fekk tilslag som kunne finansiere MetAction-studien, landets første studie i presisjonskrefmedisin. Etter langvarig planleggingsarbeid inkluderte vi 24 studiepasientar frå mai 2014 til august 2015 for å teste og evaluere alle nødvendige diagnostiske element (16). Det viktigaste viste seg å vere kompetansebygging blant alle involverte fagpersonar.

I neste del av studien, med inklusjon av 26 pasientar frå mars 2016 til mars 2017, fekk ti av dei behandling basert på NGS-data frå metastatisk svulstvev (3). Av desse oppnådde to tarmkreftpasientar partiell behandlingsrespons som varte 10–17 veker før ny sjukdomsprogresjon. Ytterlegare to tarmkreftpasientar hadde svulstmutasjonar

som tilsa immunterapi, der den eine mutasjonen var eit ekstremt sjeldan funn (17). Begge oppnådde varig komplett respons (status i 2020)! Men med unntak av desse to var levetid frå tidspunkt for studieinkludering identisk for dei to pasientgruppene som fekk og ikkje fekk behandling basert på NGS-funn. Hos tre studiepasientar med gastrointestinal kreft identifiserte vi *ALK*- eller *ROS1*-fusjon som antatt drivarmutasjon, kor crizotinib gjev overtydande behandlingseffektar ved avansert ikkje-småcella lungekreft (5, 18). Men MetAction-pasientane hadde ingen effekt av crizotinib, noko som er ein brest for konseptet om biologisk målretta medikament utanfor etablert indikasjon (3).

Konklusjon

I MetAction-studien tok vi omsyn til svulstmutasjonar som tilsa resistens så vel som respons på terapi. Funn av førstnemnte mutasjonstype har ikkje vore klårt rapportert i dei store, internasjonale studiane. Til trass for den konservative tolkinga av NGS-data i studien vår, fekk berre to av 26 pasientar langvarig behandlingseffekt av presisjonskrefmedisin, begge på immunterapi. Presisjonsmedisin ved avansert kreftsjukdom skal absolutt ha sin plass i det totale behandlingsforløpet fordi det gagnar nokre få pasientar—og dei må vi identifisere! Men vi må vakte oss for gje majoriteten av pasientane våre fåfengt håp.

Mottatt 29.11.2020, godkjent 2.2.2021.

ANNE HANSEN REE

a.h.ree@medisin.uio.no

er spesialist i onkologi, overlege ved Akershus universitetssykehus og professor ved Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgjev følgende interessekonflikter: Ho er ansvarleg for ein forskarinitiert behandlingsstudie som mottar immunterapimedikament av Bristol-Myers Squibb.

LITTERATUR

- Margulies M, Egholm M, Altman WE et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 2005; 437: 376–80.
- Tannock IF, Hickman JA. Molecular screening to select therapy for advanced cancer? *Ann Oncol* 2019; 30: 661–3.
- Ree AH, Nygaard V, Boye K et al. Molecularly matched therapy in the context of sensitivity, resistance, and safety; patient outcomes in end-stage cancer - the MetAction study. *Acta Oncol* 2020; 59: 733–40.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–92.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385–94.
- Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6373–83.
- Tuxen IV, Rohrberg KS, Oestrup O et al. Copenhagen prospective Personalized Oncology (CoPPO)-clinical utility of using molecular profiling to select patients to phase I trials. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 1239–47.
- Massard C, Michiels S, Ferté C et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. *Cancer Discov* 2017; 7: 586–95.
- Rothwell DG, Ayub M, Cook N et al. Utility of ctDNA to support patient selection for early phase clinical trials: the TARGET study. *Nat Med* 2019; 25: 738–43.
- Sicklick JK, Kato S, Okamura R et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med* 2019; 25: 744–50.
- Rodon J, Soria JC, Berger R et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med* 2019; 25: 751–8.
- Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1324–34.
- Jhaveri KL, Wang XV, Makker V et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol* 2019; 30: 1821–30.
- Chae YK, Hong F, Vaklavas C et al. Phase II study of AZD4547 in patients with tumors harboring aberrations in the FGFR pathway: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol W. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2407–17.
- van der Velden DL, Hoes LR, van der Wijngaart H et al. The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature* 2019; 574: 127–31.
- Ree AH, Russnes HG, Heinrich D et al. Implementing precision cancer medicine in the public health services of Norway: the diagnostic infrastructure and a cost estimate. *ESMO Open* 2017; 2: e000158.
- Ree AH, Nygaard V, Russnes HG et al. Responsiveness to PD-1 blockade in end-stage colon cancer with gene locus 9p24.1 copy-number gain. *Cancer Immunol Res* 2019; 7: 701–6.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1963–71.

Senskadener etter vaksinasjon

Etter massevaksinasjonen mot svineinfluensa i 2009 har ny kunnskap endret premissene for vurdering av skadeserstatning og for videre utforskning av senskadener etter vaksinasjon.

Vaksinasjon regnes som en trygg medisinsk prosedyre. Bortsett fra reaksjoner rundt stikkstedet og milde systemiske symptomer, er det sjelden at vaksinasjon fører til skade. Av 824 500 vaksinedoser gitt i 2017 ble det meldt 68 tilfeller av mulige alvorlige bivirkninger (1). Siden enkelte meldte skader har andre årsaker enn vaksinasjon, og siden ikke alle vaksineskader antas å bli meldt, er det lave antallet å betrakte mer som en skadeomfangsindikator enn som et vitenskapelig resultat.

«Troen på en kausal sammenheng mellom vaksine og sykdom styrkes gjennom reportasjer i massemediene om pasienter som har fått livet omkalfatret etter vaksine»

I Norge er det særlig to vaksiner som har ført til krav om skadeserstatning: vaksinen mot meningokokker gruppe B, som ble utprøvd på 292 000 militære rekrutter og ungdomsskoleelever i årene 1988–94, og Pandemrix, som ble gitt til 1,9 millioner nordmenn under svineinfluensapandemien i 2009–10 (2). Ved utgangen av 2018 hadde Norsk pasientskadeerstatning mottatt i alt 383 klagesaker på meningokokk B-vaksinen og 769 saker på Pandemrix. Mens begge vaksinene ble assosiert med kronisk utmattelsessyndrom, ble Pandemrix i tillegg satt i sammenheng med utvikling av narkolepsi og Guillain-Barrés syndrom.

Senskadener

Selv om en pasient utvikler narkolepsi eller Guillain-Barrés syndrom i tiden etter en vaksinasjon, er ikke det ensbetydende med at sykdommen er en senskade. I tillegg må det foreligge en kausal sammenheng mellom hendelsene. Kausale sammenhenger er vanskelig å påvise hos enkeltpasienter, dels fordi inflammatoriske sykdommer som

Guillain-Barrés syndrom og narkolepsi har uavklart etiologi, og dels fordi viktige spørsmål knyttet til senskaders insidens og patogenese er ukjent. På et mer fundamentalt plan og, vil det kunne hevdes, som konsekvens av mangelen på kunnskap om skademekanismer, kan det stilles spørsmål ved hvorvidt ordet «senskade» i det hele tatt har et enhetlig patofysiologisk korrelat.

Den samme tvilen er trolig ikke like uttalt i befolkningen. Troen på en kausal sammenheng mellom vaksine og sykdom styrkes gjennom reportasjer i massemediene om pasienter som har fått livet omkalfatret etter vaksine (3, 4). Mange av disse sakene har vært grundig behandlet i retts-systemet, og enkelte domsavsigelser til pasientens fordel har måttet gå helt til Høyesterett for å bli rettskraftige. Slike reportasjer er fryktskapende, gir vaksiner dårlig rykte, senker befolkningens vaksinasjonsvilje og tydeliggjør behovet for videre utforskning av senskadenes insidens og patofysiologi.

Årsakstilskrivninger – juss og medisin

At pasienter vinner fram i rettssalen, kan gi inntrykk av at jurister «tar seg til rette» på medisinsens område og overprøver spørsmål knyttet til medisinsk kausalitet. Men inntrykket er kun tilsynelatende. For der medisineren baserer sine kausalvurderinger på empiri og teori, tar juristen utgangspunkt i pasientskadelovens kriterier (5). Rettsreglene er utformet slik at pasienten skal tilgodeses av staten dersom den medisinske ekspertisen kan sannsynliggjøre en mulig kausal sammenheng mellom vaksinasjon og senskade, og dersom staten ikke kan framlegge dokumentasjon for annen og mer sannsynlig årsak til pasientens lidelse (6). Høyesterett presiserte i 2015 beviskravet i vaksineskadesaker ved å framheve at «det må foreligge en årsak som ikke bare kan forklares teoretisk, men som har en praktisk mulighet til å bli realisert. Dette betyr at årsakskonstateringen må kunne underbygges med egenskaper ved vaksinen og medisinsk viten» (7, avsnitt 47).

Mekanistiske og statistiske forklaringer

Å forklare et fenomen betyr å gi en årsakstilskrivning. I senskadesaker anvender medisinsk ekspertise to typer forklaringer: mekanistiske forklaringer, som går ut på å vise at en postulert årsak frambringer en gitt effekt hos en enkeltpasient, og statistiske forklaringer, som innebærer å vise at en postulert årsak gir forskjell i effekter mellom grupper (8). De to forklaringstypene svarer stort sett til rettens betoning av praksis og teori.

Resultater fra mekanistiske og statistiske undersøkelser vil ofte virke gjensidig bestyrkende, men ikke nødvendigvis. Det kan finnes mekanistiske kausalsammenhenger på individnivå som ikke lar seg reproducere på statistisk nivå, for eksempel sjeldne skader med bare én eller få realiseringer. Og motsvarende – det er mulig å finne en statistisk sammenheng som ikke gir relevans på individnivå, for eksempel dersom patofysiologiske mekanismer ikke kan sannsynliggjøres. For slike tilfeller kan det ikke utelukkes at de statistiske sammenhengene er spuriøse.

Uenigheten mellom de medisinske sakkyn-dige skyldes ofte at de tillegger statistiske og mekanistiske forklaringer ulik tyngde, og at pasientjournalene gir for vag og usystematisk informasjon til å rettlede vektningen. I tillegg kommer at senskadener er komplekse sykdommer med stor usikkerhet knyttet til etiologiske og patogenetiske forhold. Det gir et stort rom for alternative fortolkninger av de samme data.

«Senskadepotensialet bør undersøkes systematisk så snart en ny vaksine tas i bruk»

Tidskriteriet

At årsaken må komme før virkningen, er selvsagt. Men for spørsmål knyttet til hvor lang tid det tar å utvikle en senskade, gis ingen selvsagte svar. Dyreeksperimentelle modeller har tydeliggjort at vaksiner kan forårsake toleransebrudd og feilfunksjoner i immunsystemet (9, 10), og analogislutninger tilsier at de samme mekanismene kan gjøres gjeldende for senskadener hos mennesket.

Slike skader kan bruke lang tid på å utvikles, og det er derfor vanskelig å feste lit til påstander som stadfester at kun skader som oppstår mellom fem dager og åtte uker etter

vaksinasjon kan betraktes som vaksinasjons-utløste (11). Argumentet – som har liten forskningsbasert støtte – ble grundig falsifisert etter Pandemrix-vaksinasjonen mot svineinfluensa. Mens 12 av de vaksineskadde barna utviklet narkolepsi innen seks uker etter vaksinasjon, utviklet 30 andre barn narkolepsi seks uker – seks måneder etter vaksinasjonen og ytterligere 11 barn etter seks måneder – to år (12).

Utforskning av senskader

Avklaring av spørsmål knyttet til utvikling av senskader etter vaksinasjon gjøres rutinemessig av eksperter eller ekspertgrupper. De utfører grundige og systematiske vurderinger av pasientens sykehistorie og sammenholder pasientopplysningene med forskningsbasert kunnskap om angjeldende vaksines skadepotensial (13). Framgangsmåten synes logisk og korrekt, men har – som følge av mangelfull kunnskap om senskader – vist seg både upålitelig og feilbarlig (14, 15). Mangelen på adekvat kunnskap tilsier et økt behov for forskning.

«En tilnærming som omgår bivirkningsregistrenes fallgruver, vil være å gjennomgå nasjonale sykdomsregistre jevnlig for å fange opp signaler på insidensendringer»

For etablerte vaksiner vanskeliggjøres forskningen dersom befolkningen er gjennomvaksinert og dermed homogen med tanke på vaksinen som risikofaktor. Ved det vil hyppigheten av eventuelle senskader maskeres i gjeldende sykdoms bakgrunnsinsidens. Undersøkelse av nye vaksiners skadepotensial vil ikke begrenses på tilsvarende vis, og derfor bør senskadepotensialet

undersøkes systematisk så snart en ny vaksine tas i bruk.

Det ideelle ville vært å utføre en randomisert kontrollert studie over flere år, helst i forlengelse av fase III-studiene der man undersøker effekt og korttidsbivirkninger av nye vaksiner. På den måten ville forekomst og type av senskader hos vaksinerte kunne sammenlignes med forekomst av de samme senskadene hos uvaksinerte. Men å holde tilbake en godkjent vaksine for en person som er i risikogruppen for sykdom, og som tilfeldigvis havnet i kontrollgruppen, er etisk problematisk. Og dessuten – å følge opp det store antallet personer som trengs for å gjøre en studie over mange år, vil nærmest være uoverkommelig. For å se etter narkolepsi hos barn, som har en insidens på 0,5–1/100 000 per år (12), trengs 1 570 208 personer for å oppnå tilstrekkelig statistisk styrke til å oppdage en tredobling av relativ risiko, 588 822 personer dersom det er snakk om å oppdage en femdobling (16).

For å kompensere for manglende data av god kvalitet har myndighetene i flere land opprettet bivirkningsregistre der helsepersonell eller pasienter kan melde inn skader. Disse registrene er i mindre grad nyttige for senskader. En senskade melder seg ikke selv med merkelappen *senskade*, noen må mistenke den. Og for sykdommer som aldri tidligere har vært registrert som senskade – for eksempel narkolepsi etter svineinfluensavaksinasjon – vil sammenhengen kunne forbli uoppdaget dersom ikke tilfeldighetene legger til rette for at noen mistenker en sammenheng (17).

En tilnærming som omgår bivirkningsregistrenes fallgruver, vil være å gjennomgå nasjonale sykdomsregistre jevnlig for å fange opp signaler på insidensendringer – det være seg en økende eller minkende forekomst av sykdommer som kan være assosiert med senskader. Så sant det foreligger gode pasientregistre for ulike sykdommer, vil vaksinens senskadepotensial kunne over-

våkes i tilnærmet sanntid. Tilnærmingen vil imidlertid ikke kunne fungere for sykdommer som ikke registreres systematisk.

«For å opparbeide økt kunnskap om mekanismene som utløser senskader, vil det være gunstig å registrere mest mulig informasjon om den enkelte pasients skadeutvikling»

For å opparbeide økt kunnskap om mekanismene som utløser senskader, vil det være gunstig å registrere mest mulig informasjon om den enkelte pasients skadeutvikling. I mange av de meldte senskadesakene angir pasientene at de opplevde bivirkninger tidsnært etter vaksinasjonen. I meningokkkskadesakene kom det fram at deltagerne hadde fått beskjed om at det ikke var nødvendig å oppsøke lege for å få tidlige bivirkninger vurdert, noe som skulle vise seg å være skjebnesvangert med tanke på skadevurdering. For å unngå tilsvarende, og for å promotere god forskning, bør vaksinerte som angir reaksjoner anbefales å oppsøke lege snarest mulig for registrering og oppfølging av eventuelle symptomer. Samtidig bør det tas blodprøver for sikker lagring i en biobank. Selv om skadene trolig utvikles etter komplekse og ikke-lineære mønstre (18), og selv om det per i dag ikke er mulig å diagnostisere eller predikere senskader, tilsier ny og økende kunnskap om immunsystemets funksjonalitet at toleransebrudd muligens på noe sikt vil kunne kartlegges ved mekanistiske undersøkelser (19).

Mottatt 6.1.2021, første revisjon innsendt 16.2.2021, godkjent 19.2.2021.

ELLING ULVESTAD

Elling.ulvestad@helse-bergen.no
er dr.med., avdelingssjef ved Mikrobiologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus og professor ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har vært sakkynndig i flere rettsaker knyttet til senskader etter vaksinasjon.

LITTERATUR

- 1 Aaberge I, Aase A, Arnesen T et al. Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge. Rapport for 2017. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018. Lest 4.1.2021.
- 2 Nasjonalt klageorgan for helsetjenesten. Utfordringer og avklaringer i vaksinesakene. Lest 4.1.2021.
- 3 Moltubak RD. ME-syke May Britt (39) vant historisk seier mot staten. TV2 24.10.2013. Lest 12.2.2021.
- 4 Hansen A. Torbjørn fikk MS som 12-åring etter skolevaksine. Knuste staten i Høyesterett. Dagbladet 12.11.2015. Lest 12.2.2021.
- 5 LOV-2001-06-15-53. Lov om erstatning ved pasientskader mv. (pasientskadeloven) Lest 4.1.2021.
- 6 Strandberg M. Beviskravet i vaksineskader etter Rt. 2015 s. 1246 Tidsskrift for Erstatningsrett 2016; 13: 7–29.
- 7 Høyesterett, dom HR-2015-02265-A, sak nr. 2015/596. Lest 4.1.2021.
- 8 Russo F, Williamson J. Interpreting causality in the health sciences. *Int Stud Philos Sci* 2007; 21: 157–70.
- 9 Salemi S, D'Amelio R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol* 2010; 29: 247–69.
- 10 Ruiz JT, Luján L, Blank M et al. Adjuvants- and vaccines-induced autoimmunity: animal models. *Immunol Res* 2017; 65: 55–65.
- 11 Jørstad RG, Kjønniksen L. Erstatning etter meningokokk B vaksineforsøket. *Tidsskrift for Erstatningsrett* 2008; 5: 97–112.
- 12 Heier MS, Gautvik KM, Wannag E et al. Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med* 2013; 14: 867–71.
- 13 Collet JP, MacDonald N, Cashman N et al. Monitoring signals for vaccine safety: the assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 178–85.
- 14 Adverse effects of vaccines. Evidence and causality. Washington DC: IOM (Institute of Medicine), 2012.
- 15 Ulvestad E. Ekspert–men på kva? *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 642–3.
- 16 Black S. The costs and effectiveness of large Phase III pre-licensure vaccine clinical trials. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14: 1543–8.
- 17 Neurologia.com. Interview with Prof. Markku Partinen for the 7th European Narcolepsy Day 2016. Lest 12.2.2021.
- 18 Reiber H. Chronic diseases with delayed onset after vaccinations and infections: A complex systems approach to pathology and therapy. *J Arch Mil Med* 2017; 5: e12285.
- 19 Tsang JS. Utilizing population variation, vaccination, and systems biology to study human immunology. *Trends Immunol* 2015; 36: 479–93.



Abonner på Tidsskriftets nyhetsbrev

HOLD DEG OPPDATERT

Ønsker du å motta vårt nyhetsbrev en gang i uken?

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

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

 Tidsskriftet

GEMINI-1 og GEMINI-2 studiene er identiske 148-ukers, fase III, randomisert, dobbel-blind, parallellgruppe, multisenter, non-inferiority studier gjennomført på antiretroviralt behandlingsnaive voksne personer. Effekt, sikkerhet og tolerabilitet ble sammenlignet mellom DTG 50 mg + 3TC 300 mg én gang daglig og DTG 50 mg + TDF/FTC 300 mg/200 mg. DTG + 3TC ble undersøkt hos HBV-negative voksne hiv-pasienter med virusmengde opp til 500 000 kopier/ml. Ved uke 48 (primært endepunkt) hadde 91% (655/716) av deltagerne i DTG + 3TC gruppen og 93% (669/717) av deltagerne i DTG + TDF/FTC gruppen hiv-1 RNA <50 kopier/ml (behandlingsforskjell -1,7%, 95% CI: -4,4, 1,1). Ved uke 96 hadde 86% (616/716) av deltagerne i DTG + 3TC gruppen og 89,5% (642/717) av deltagerne i DTG + TDF/FTC gruppen hiv-1 RNA <50 kopier/ml (behandlingsforskjell -3,4%, 95% CI: -6,7, 0,0).¹

TANGO er en pågående fase III, randomisert, åpen, multisenter, parallellgruppe, non-inferiority studie som evaluerer effekt og sikkerhet ved bytte fra et 3- eller 4-komponent TAF-basert regime til Dovato (DTG 50 mg + 3TC 300 mg) én gang daglig hos behandlingserfarne, HBV-negative voksne hiv-pasienter med hiv-1 RNA <50 kopier/ml i >6 måneder. Deltagerne hadde initialt et stabilt TAF-basert regime (TAF/FTC + PI eller INI eller NNRTI) uten bevis på resistens mot NRTI eller INSTI klassen. Ved uke 48 (primært endepunkt) hadde 0,3% (1/369) av deltagerne på Dovato og 0,5% (2/372) av deltagerne på et TAF-basert regime hiv-1 RNA ≥50 kopier/ml (behandlingsforskjell -0,3%, 95% CI: -1,2, 0,7).²

Dovato

Indikasjon: Behandling av humant immunsviktvirus-1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom >12 år med vekt ≥40 kg, med ingen kjent eller mistenkt resistens mot integrasehemmerklassen eller lamivudin. Behandling bør initieres av lege med erfaring i hiv-behandling.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

Dosering: En tablett Dovato inneh. dolutegravir 50 mg, lamivudin 300 mg. Én tablett 1 gang daglig, svelges med litt væske. Tas med eller uten mat.

Spesielle pasientgrupper: *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen data ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) og bør derfor brukes med forsiktighet. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ikke anbefalt ved CICR <50 ml/minutt. *Gravide:* Fertile kvinner bør få råd om den potensielle risikoen for nevrallrørs- defekter med dolutegravir, inkludert vurdering av effektiv prevensjon. Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, skal fordelene og risikoene ved fortsatt behandling med Dovato drøftes med pasienten. *Amning:* Dolutegravir og lamivudin utskilles i små mengder i morsmelk. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av dolutegravir og lamivudin på nyfødte/spedbarn.

Kontraindikasjoner: Samtidig bruk av legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrat for OCT2 inkl., men ikke begrenset til, fampridin (også kjent som dalfampridin).

Forsiktighetsregler: Overfølsomhetsreaksjoner som hudutslett, konstitusjonelle funn og noen ganger organ-dysfunksjon, inkl. alvorlige leverreaksjoner, er rapportert. Seponeres umiddelbart ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon. Les preparatomtalen for mer informasjon. Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling signifikant reduserer risiko for seksuell overføring, kan ikke en resterende risiko ekskluderes. Interaksjoner: Interaksjoner er vanlig for antiretrovirale legemidler og interaksjonsanalyse er derfor anbefalt. Utvalgte interaksjoner som kan medføre behov for dosejusteringer: Rifampicin, karbamazepin, okskarbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt (prykkperikum) og metformin. Samtidig bruk anbefales ikke kombinert med kladribin eller sorbitol. Inntak bør skje atskilt i tid fra Dovato for magnesium-/aluminiumholdig antacida, tilskudd med kalsium, jern eller magnesium.

Interaksjoner: Interaksjoner er vanlig for antiretrovirale legemidler og interaksjonsanalyse er derfor anbefalt. Utvalgte interaksjoner som kan medføre behov for dosejusteringer: Rifampicin, karbamazepin, okskarbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt (prykkperikum) og metformin. Samtidig bruk anbefales ikke kombinert med kladribin eller sorbitol. Inntak bør skje atskilt i tid fra Dovato for magnesium-/aluminiumholdig antacida, tilskudd med kalsium, jern eller magnesium.

Bivirkninger: De oftest rapporterte bivirkningene er hodepine (3 %), diaré (2 %), kvalme (2 %) og insomni (2 %). Den mest alvorlige bivirkningsreaksjonen rapportert med dolutegravir var en hypersensitivitetsreaksjon som inkluderte utslett og alvorlige levereffekter

Reseptgruppe: C

Pakninger og priser: 30 stk.1 (boks) kr 10885,90.

Refusjon: ¹H-resept: J05A R25_1 Lamivudin og dolutegravir

Refusjonsberettiget bruk: Der det er utarbeidet nasjonale handlingsprogrammer/nasjonal faglig retningslinje og/eller anbefalinger fra RHF/LIS spesialistgruppe skal rekvirering gjøres i tråd med disse. *Vilkår:* (216) Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist.

Ved uønskede medisinske hendelser, kontakt GSK på telefon 22 70 20 00.



**HIV-BEHANDLING MED
KUN 2 VIRKESTOFF**



VEDVARENDE VIRUSSUPPRESJON^{1,2}



HØY BARRIERE MOT RESISTENS^{1,2}



**DOVATO ER ANBEFALT SOM
FØRSTELINJE-BEHANDLING
I NORSKE RETNINGSLINJER³**

Forutsetninger: HBsAg negativ, Hiv-RNA <500 000 kopier/ml, ingen primær resistens mot virkestoffene, antatt god etterlevelse, bruk av prevensjon hvis kvinne i fertil alder.³

Dovato er indisert for behandling av hiv-infeksjon hos voksne og ungdom >12 år med vekt ≥40 kg, med ingen kjent eller mistenkt resistens mot integrasehemmerklassen eller lamivudin.

Dovato er kontraindisert ved samtidig bruk av legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrat for OCT2 inkl., men ikke begrenset til, fampridin.^{4a}

Fertile kvinner bør få råd om den potensielle risikoen for neuralrørsdefekter med dolutegravir, inkludert vurdering av effektiv prevensjon.

Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, skal fordelene og risikoene ved fortsatt behandling med Dovato drøftes med pasienten.^{4b}

De hyppigst rapporterte bivirkninger med Dovato er hodepine (3%), diare (2%), kvalme (2%) og insomni (2%). Den mest alvorlige bivirkningsreaksjonen rapportert med dolutegravir var en hypersensitivitetsreaksjon som inkluderte utslett og alvorlige levereffekter.^{4c}

Les preparatomtale før forskrivning av Dovato

Referanser: 1. Cahn P et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83(3):310-318. 2. van Wyk J et al. Clin Infect Dis. 2020;ciz1243:1-10 3. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2021 (<https://www.legeforeningen.no/contentassets/c9b2a4d3790f49a283f6d909d7375b45/hivretningslinjer2021.pdf> Sett 22.01.2021) 4. Dovato SPC (23.07.2020) avsnitt a) 4.8, b) 4.6, c) 4.3. 5. LIS avtaledokument (LIS HIV avtale i perioden 01.12.2019 – 30.11.2021) (<https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20LIS%20hiv.pdf> Sett 22.01.21)

Dovato kan forskrives i tråd med gjeldende anbudsanbefaling. Se LIS avtaledokument i perioden 01.12.2019 – 30.11.2021⁵



Protonpumpehemmere uten effekt mot hoste



Illustrasjonsfoto: arto_canon / iStock

Protonpumpehemmere har ingen effekt mot kremting, hoste og opplevelsen av å ha et fremmedlegeme i halsen. Dette viser en randomisert placebokontrollert studie.

Vedvarende plager fra munn og svelg, slik som heshet, globusfølelse, kremting, hoste og slimplager, er vanlig hos pasienter i allmennpraksis. Det har vært reist spørsmål om slike plager kan ha sammenheng med gastroøsofageal refluks, og om behandling med protonpumpehemmere kan ha effekt.

I en ny studie publisert i tidsskriftet *The BMJ*, ble rundt 350 pasienter som var henvist til øre-nese-hals-leger pga. uttalte og vedvarende plager fra munn og svelg, randomisert til enten behandling med lansoprazol eller placebo i 16 uker (1). Symptomene

avtok i begge gruppene, men det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene, verken etter 16 ukers behandling (reflukskår 17,4 versus 15,6; $p = 0,096$) eller ved oppfølgingen ett år senere. Snarere var det en trend til at protonpumpehemmere forverret plagene ($p = 0,06$).

– Dette er en viktig og godt designet studie som forhåpentligvis kan føre til færre unødvendige forskrivninger av protonpumpehemmere, sier May-Lill Johansen, som er spesialist i allmennmedisin og førsteamanuensis ved UiT – Norges arktiske universitet.

– Mer enn hver tiende nordmann bruker slike legemidler, mange på usikker indikasjon, og bivirkningene kan være alvorlige, spesielt ved langvarig bruk. Som allmennlege overrasker det meg *ikke* at protonpumpehemmere er uten effekt mot plager som svelgvansker, klump i halsen, heshet, kremting eller hoste. Slik behandling er da

heller ikke anbefalt i norske retningslinjer, påpeker Johansen, som mener at forslaget i Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL) om prøvebehandling med protonpumpehemmere ved kronisk hoste bør gjøres om.

– Forfatterne av denne studien drøfter ikke muligheten for spontanbedring over tid uten behandling, men konkluderer med at placeboeffekten kan ha vært undervurdert for pasienter med disse plagene. Det er derfor grunn til å diskutere hvordan man kan oppnå en slik effekt uten å forskrive medikamenter, sier Johansen.

KETIL SLAGSTAD TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 O'Hara J, Stocken DD, Watson GC et al. Use of proton pump inhibitors to treat persistent throat symptoms: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ* 2021; 372: m4903.

Strålebehandling etter prostatektomi

Pasienter som får postoperativ strålebehandling etter radikal prostatektomi ved prostatakreft, får oftere vannlatingsplager enn dem som stråles først ved tegn til residiv.

Strålebehandling av prostatakreft kan benyttes både som primær- og tilleggsbehandling til kirurgi. Pasienter som behandles med radikal prostatektomi, kan få postoperativ strålebehandling eller hormonbehandling dersom det er holdepunkter for eller sterk mistanke om at ikke alt svulstvev er fjernet. Mistanken baserer seg som regel på at PSA-nivået begynner å stige etter operasjonen, såkalt PSA-residiv. Lokal strålebehandling som gis etter en radikal prostatektomi ved prostatakreft, kalles på engelsk *salvage therapy*, og kan oversettes med redningsbehandling.

I en stor multisenterstudie ble rundt 1 400 pasienter som fikk utført radikal prostatektomi pga. prostatakreft, randomisert til strålebehandling enten postoperativt eller ved tegn til residiv (1). Andelen pasienter som fikk tegn til residiv innen 5 år var omtrent lik i de to gruppene (85 % og 88 %; $p = 0,56$). Det samme gjaldt andelen som unngikk hormonbehandling (93 % og 92 %). Inkontinens etter ett år var hyppigere blant dem som fikk postoperativ strålebehandling enn blant dem som fikk strålebehandling først ved tegn til residiv (inkontinenskår hhv. 4,8 og 4,0; $p = 0,0023$). Andelen som fikk uttalt uretrastriktur innen to år var også noe høyere (6 % versus 4 %).

– Denne studien viser at strålebehandling som gis før sfinkterapparatet er helt restituert etter radikal prostatektomi, vil forverre pasientens vannlatingsproblemer, sier professor Truls E. Bjerklund Johansen, som er overlege ved Urologisk avdeling, Oslo universitetssykehus. Flere studier har vist at strålebehandling mot lokalt residiv av pro-



Illustrasjon: Science Photo Library / NTB

statakreft etter radikal prostatektomi bedrer overlevelsen. I Norge får de fleste pasienter som har fått utført radikal prostatektomi for prostatakreft strålebehandling først når det blir konstatert residiv, dvs. når PSA-nivået begynner å stige etter operasjonen, sier Bjerklund Johansen.

PETTER MORTEN PETERSEN TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Parker CC, Clarke NW, Cook AD et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396: 1413–21.

Xolair [®]**Novartis** Systemisk middel ved obstruktiv lungesykdom. ATC-nr.: R03D X05 C **T1 INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt sprøyte 75 mg og 150 mg**: L-ver ferdigfylte sprøyte (0,5 ml, resp. 1 ml) inneh.: Omalizumab 75 mg, resp. 150 mg, L-argininhydroklorid, L-histidinhydroklorid, L-histidin, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner** Allergisk astma: Behandling bør kun vurderes hos pasienter med påvist IgE (immunglobulin E)-mediert astma. Tilleggsbehandling for å forbedre astmakontrollen hos voksne, ungdom og barn ≥6 år med alvorlig vedvarende allergisk astma, som har en positiv pricktest eller in vitro reaktivitet på et helårs luftbærent allergen, redusert lungefunksjon (kun gjeldende for pasienter ≥12 år med FEV1 <80%), hyppige symptomer på dagtid eller oppvåkning om natten, og som har hatt flere dokumenterte alvorlige astmaeksaserbasjoner til tross for daglig inhalasjon av høydose kortikosteroider og langtidsvirkende β2-agonist til inhalasjon. Kronisk rhinosinussitt med nasal polypose (CRSwNP): Tilleggsbehandling i kombinasjon med intranasale kortikosteroider (150 mg hos voksne med alvorlig CRSwNP hvor behandling med INC ikke gir tilfredsstillende sykdomskontroll. 150 mg: Kronisk spontan urticaria (CSU): Tilleggsbehandling av kronisk spontan urticaria hos voksne og ungdom ≥12 år med utilstrekkelig respons på behandling med H1-antihistaminer. **Dosering** Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. Behandling bør initieres av lege med erfaring i diagnose og behandling av alvorlig vedvarende astma, kronisk rhinosinussitt med nasal polypose (CRSwNP) eller kronisk spontan urticaria. Merk: Vær oppmerksom på at dosering er avhengig av indikasjon. Kronisk spontan urticaria hos voksne og ungdom ≥12 år: Anbefalt dose 300 mg gitt som s.c. injeksjon hver 4. uke. Behov for fortsatt behandling bør vurderes periodisk. Begrenset erfaring med langtidsbehandling >6 måneder. Allergisk astma hos voksne, ungdom og barn ≥6 år og kronisk rhinosinussitt med nasal polypose (CRSwNP) hos voksne (≥18 år): Dose og frekvens fastsettes på bakgrunn av utgangsnivået av IgE (IE/ml), målt før behandlingsstart, samt kroppsvekt (kg). (Gis s.c., se Administrering. Før 1. dose gis, skal pasientens IgE-nivå bestemmes vha. kommersiell tilgjengelig total serum IgE-test for dosefastsettelse. Basert på disse målingene kan det være behov for 75-600 mg omalizumab gitt som 1-4 injeksjoner ved hver administrering. Pasienter med allergisk astma med baselinje IgE <76 IE/ml har mindre sannsynlighet for nytte av behandlingen. Legen bør forsikre seg om at voksne og ungdom, med IgE <76 IE/ml, og barn (6-12 år) med IgE <200 IE/ml har klar in vitro reaktivitet (RAST) på et helårs allergen før behandlingen starter. Se tabell 1 for omregrningsskjema, tabell 2 og 3 for doseringsskjema. Pasienter med utgangsnivå av IgE eller kg kroppsvekt utenfor grensene i doseringsskjemaet, bør ikke behandles. Maks. anbefalt dose er 600 mg hver 2. uke.

Tabell 1: Omregning fra dose til antall sprøyter, antall injeksjoner og totalt injeksjonsvolum ved hver dosering ved allergisk astma:

| Dose (mg) | Antall sprøyter 75 mg | Antall 150 mg injeksjoner | Totalt injeksjonsvolum (ml) |
|-----------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 75 | 1 | 0 | 0,5 |
| 150 | 0 | 1 | 1 |
| 225 | 1 | 1 | 1,5 |
| 300 | 0 | 2 | 2 |
| 375 | 1 | 2 | 2,5 |
| 450 | 0 | 3 | 3 |
| 525 | 1 | 3 | 4 |
| 600 | 0 | 4 | 4 |

Tabell 2: Dosering hver 4. uke.

| | Kroppsvekt (kg) | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|---------------------|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|----------|---|---|
| Utgangsnivå av IgE (IE/ml) | >20-25 ¹ | >25-30 ¹ | >30-40 | >40-50 | >50-60 | >60-70 | >70-80 | >80-90 | >90-125 | >125-150 | | |
| ≥30-100 | 75 | 75 | 75 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | | |
| >100-200 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 450 | 600 | | |
| >200-300 | 150 | 150 | 225 | 300 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 | 600 | * | * |
| >300-400 | 225 | 225 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 | 600 | * | * | * | * |
| >400-500 | 225 | 300 | 450 | 450 | 600 | 600 | * | * | * | * | * | * |
| >500-600 | 300 | 300 | 450 | 600 | 600 | * | * | * | * | * | * | * |
| >600-700 | 300 | * | 450 | 600 | * | * | * | * | * | * | * | * |
| >700-800 | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| >800-900 | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| >900-1000 | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| >1000-1100 | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |

¹ Kroppsvekt <30 kg ble ikke undersøkt i pivotale studier for CRSwNP.

* Dosering hver 2. uke: Se tabell 3.

Tabell 3: Dosering hver 2. uke, hos voksne, ungdom og barn (≥6 år) med

| | Kroppsvekt (kg) | | | | |
|----------------------------|---------------------|---------------------|--------|--------|--------|
| Utgangsnivå av IgE (IE/ml) | >20-25 ¹ | >25-30 ¹ | >30-40 | >40-50 | >50-60 |
| ≥30-100 | * | * | * | * | * |
| >100-200 | * | * | * | * | * |
| >200-300 | * | * | * | * | * |
| >300-400 | * | * | * | * | * |
| >400-500 | * | * | * | * | * |
| >500-600 | * | * | * | * | * |
| >600-700 | * | 225 | * | * | 375 |
| >700-800 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 |
| >800-900 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 |
| >900-1000 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 |
| >1000-1100 | 225 | 300 | 375 | 450 | 600 |
| >1100-1200 | 300 | 300 | 450 | 525 | 600 |
| >1200-1300 | 300 | 375 | 450 | 525 | |
| >1300-1500 | 300 | 375 | 525 | 600 | |

| | Kroppsvekt (kg) | | | | |
|----------------------------|-----------------|--------|--------|---------|----------|
| Utgangsnivå av IgE (IE/ml) | >60-70 | >70-80 | >80-90 | >90-125 | >125-150 |
| ≥30-100 | * | * | * | * | * |
| >100-200 | * | * | * | * | * |
| >200-300 | * | * | * | * | 375 |
| >300-400 | * | * | * | 450 | 525 |
| >400-500 | * | 375 | 375 | 525 | 600 |
| >500-600 | 375 | 450 | 450 | 600 | |
| >600-700 | 450 | 450 | 525 | | |
| >700-800 | 450 | 525 | 600 | | |
| >800-900 | 525 | 600 | | | |
| >900-1000 | 600 | | | | |
| >1000-1100 | | | | | |
| >1100-1200 | | | | | |
| >1200-1300 | | | | | |
| >1300-1500 | | | | | |

¹ Kroppsvekt <30 kg ble ikke undersøkt i pivotale studier for CRSwNP.

* Dosering hver 4. uke: Se tabell 2.

Blanke felt: Utilstrekkelig mengde data for doseanbefaling.

Behandlingsvarighet, monitorering og dosetilpasninger: Allergisk astma: Omalizumab er ment for langtidsbehandling. Studier har vist at det tar minst 12-16 uker før behandlingseffekten sees. Behandlingseffekten bør vurderes etter 16 uker, før flere injeksjoner gis. Beslutning om fortsatt behandling bør baseres på hvorvidt det er sett betydelig forbedring i generell astmakontroll. CRSwNP: Effekt er sett etter 4 uker. Behandlingsbehov skal revideres periodisk basert sykdomsalvorlighet og grad av sykdomskontroll. Allergisk astma og CRSwNP: Seponering vil vanligvis føre til retur av forhøyede nivåer av fritt IgE og assosierte symptomer. Totalt IgE-nivå øker under behandling og forblir forhøyet i inntil 1 år etter at behandlingen er avsluttet. Gjentatte målinger av IgE-nivå under behandling kan derfor ikke brukes som rettleiing for dosefastsettelse. Fastsettelse av dose etter 21 dager ved behandlingsavbrudd, bør baseres på serum IgE-nivåer målt ved initial dosefastsettelse.

Dersom behandlingen har vært avbrutt i 1 år eller mer, kan IgE-nivå fastsettes på nytt. Dosene bør tilpasses ved betydelige endringer i kroppsvekt (se tabell 2 og 3). Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever-/nyrefunksjon: Ingen data. Lite sannsynlig at farmakokinetikken vil endres ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon, men bør gis med forsiktighet. Barn og ungdom: Sikkerhet og effekt hos pasienter <6 år med allergisk astma, hos pasienter <18 år med CRSwNP og hos pasienter <12 år med CSU er ikke fastslått. Ingen data. Eldre ≥65 år: Få data, men ingen holdepunkter for at eldre krever annen dosering enn yngre, voksne pasienter. Tilberedning/Håndtering: Se pakningsvedlegget for bruksanvisning. Administrering: Kun til s.c. administrering. Skal ikke gis i.v. eller i.m. Doser >150 mg (tabell 1) skal fordeles på 2 eller flere injeksjonssteder. Hos pasienter uten anafylaksi i anamnesen kan preparatet selvdministreres eller gis av omsorgsperson fra den 4. dosen, hvis legen vurderer det som hensiktsmessig. Patient/omsorgsperson skal være opplært i korrekt injeksjonsteknikk samt kunne gjenkjenne tidlige tegn/symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner. Hele mengden skal injiseres iht. veiledningen i pakningsvedlegget. **Kontraindikasjoner** Overfølsomhet for innholdstoffene. **Forsiktighetsregler** Generell: Ikke indisert ved behandling av akutte astmaeksaserbasjoner, akutt bronkospasme eller status asthmaticus. Ikke undersøkt hos pasienter med hyperimmunglobulin E-syndrom, allergisk bronkopulmonal aspergillose, eller som forebygging av anafylaktiske reaksjoner, inkl. de som utløses av metallerg, atopisk dermatitt eller allergisk rhinitt, og er ikke indisert for behandling av disse tilstandene. Omalizumab er heller ikke undersøkt hos pasienter med autoimmune sykdommer, immunkompleksmedierte tilstander, eller ved nedsatt lever-/nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientgruppene. Brå seponering av systemiske kortikosteroider eller kortikosteroider til inhalasjon anbefales ikke etter behandlingsstart med omalizumab mot allergisk astma eller CRSwNP. Reduksjon i kortikosteroiddosens bør skje under direkte tilsyn av lege, og gradvis nedtrapping kan være nødvendig. Allergiske reaksjoner: Type I lokale eller systemiske allergiske reaksjoner, inkl. anafylaksi og anafylaktisk sjokk, kan forekomme, også etter langvarig behandling. Flertallet av anafylaktiske reaksjoner oppstår i løpet av de første 3 dosene. De 3 første dosene skal derfor gis av eller under tilsyn av helsepersonell. Tidligere anafylaksi ikke relatert til omalizumab kan være en risikofaktor for anafylaksi etter administrering av Xolair. Ved kjent anafylaksi skal preparatet derfor gis av helsepersonell som har legemidler til behandling av anafylaktiske reaksjoner tilgjengelig for umiddelbar bruk. Ved anafylaktisk/allergisk reaksjon må bruk opphøre umiddelbart og hensiktsmessig behandling igangsettes. Pasienten må informeres om å søke legehjelp umiddelbart dersom allergiske reaksjoner inntreffer. Antistoffer mot omalizumab er funnet hos noen få pasienter i kliniske studier. Serumsyke: Serumsyke og serumsyke-lignende reaksjoner er sett. Reaksjonen oppstår ofte 1-5 dager etter 1. injeksjon eller påfølgende injeksjoner, men også etter langvarig behandling. Symptomer som kan tyde på serumsyke inkluderer artritt/aratralgi, utslett, feber og lymfadenopati. Antihistaminer eller kortikosteroider kan være nyttig for å forebygge eller behandle disse tilstandene. Pasienter bør rådes til å si fra om mulige symptomer. Parasittære infeksjoner: IgE kan i enkelte tilfeller være involvert i immunologisk respons ved helmintiasis. Forsiktighet må utvises ved høy risiko for helmintiasis, spesielt ved reiser til områder hvor slike infeksjoner er endemiske. Dersom pasienten ikke responderer på anbefalt behandling med anthelmintika, bør seponering av omalizumab vurderes. Churg-Strauss' syndrom og hyper eosinofilt syndrom: Pasienter med alvorlig astma kan i sjeldne tilfeller ha systemisk hyper eosinofilt syndrom eller allergisk eosinofil granulomatøs vaskulitt (Churg-Strauss' syndrom). Pasienter som behandles med antiastmatika, inkl. omalizumab, kan i sjeldne tilfeller ha eller utvikle systemisk eosinofili og vaskulitt. Disse hendelsene knyttes vanligvis til nedtrapping av oral kortikosteroidbehandling. Oppmerksomhet bør utvises mht. utvikling av uttalt eosinofili, vaskulittutslett, forverring av lungesykdom, unormaltetter i nesebihulene, hjertekomplikasjoner og/eller nevropati. Seponering bør vurderes i alle alvorlige tilfeller av de ovennevnte forstyrrelsene i immunsystemet. Lateksoverfølsomhet: Nådehetten til den ferdigfylte sprøyten inneholder et derivat av naturgummilateks. Naturgummilateks er til nå ikke detektert i den avgabare nålehetten, men bruk er ikke undersøkt hos lateksoverfølsomme personer, og risiko for hypersensitivitetsreaksjoner kan derfor ikke utelukkes fullstendig. **Interaksjoner** Kan indirekte redusere effekten av legemidler til behandling av helmintiasis eller andre parasittære infeksjoner, da IgE kan være involvert i den immunologiske respons på noen helmintinfeksjoner. CYP450-enzymet, efflukspumper og proteinbindingsmekanismer er ikke involvert i clearance av omalizumab, og det er derfor lavt potensiale for legemiddelinteraksjoner. Ingen indikasjon på at sikkerhet ved bruk av omalizumab endres ved samtidig bruk av annen vanlig behandling mot astma eller CRSwNP. Ingen forskjell i sikkerhet og effekt av omalizumab i kombinasjon med spesifikk immunterapi sammenlignet med omalizumab alene. **Graviditet, amming og fertilitet** Graviditet: Dyrestudier indikerer ikke reproduksjons toksisitet. Krysser placentabarrieren. Har vært assosiert med aldersavhengig nedgang i blodplattelitt hos ikke-humane primater, med en større relativ sensitivitet hos unge dyr. Bruk kan vurderes under graviditet hvis det er klinisk nødvendig. Amning: Immuoglobuliner er tilstede i morsmelk, og det forventes derfor at omalizumab vil skilles ut i morsmelk. Data fra ikke-humane primater har vist utskillelse i melk. Det er ikke forventet noen effekt hos ammede nyfødte/spedbarn. Bruk kan vurderes under amning hvis klinisk nødvendig. Fertilitet: Nedsatt fertilitet eller genotoksisitet er ikke observert i ikke-kliniske studier hos ikke-humane primater.

Bivirkninger:

Organklasse Bivirkning

Ved kronisk spontan urticaria:

Generelle

Vanlige Reaksjon på injeksjonsstedet

Infeksiøse

Vanlige Sinusitt, øvre luftveisinfeksjon

Muskel-skjelettsystemet

Vanlige Artralgi

Nevrologiske

Vanlige Hodepine

Ved allergisk astma og kronisk rhinosinussitt med nasal polypose:

Blod/lymfe

Ukjent frekvens Idiopatisk trombocytopeni (inkl. alvorlige tilfeller)

Gastrointestinale

Vanlige Øvre abdominalsmerter^{1,2}

Mindre vanlige Diaré, dyspepsi, kvalme

Generelle

Svært vanlige Feber¹

Vanlige Reaksjon på injeksjonsstedet (som smerte, erytem, pruritus, hevelse)

Mindre vanlige Fatigue, hovne armer, influensalignende sykdom, økt vekt

Hud

Mindre vanlige Fotosensitivitet, kløe, urticaria, utslett

Sjeldne Angioødem

Ukjent frekvens Alopeci

Immunsystemet

Sjeldne Anafylaktiske reaksjoner, andre alvorlige allergiske tilstander, antistoffer mot omalizumab

Ukjent frekvens Serumsyke (kan inkludere feber og lymfadenopati)

Infeksiøse

Mindre vanlige Faryngitt

Sjeldne Parasittinfeksjon

Kar

Mindre vanlige Flushing, ortostatisk hypotensjon

Luftveier

Mindre vanlige Allergisk bronkospasme, hoste

Sjeldne Laryngealt ødem

Ukjent frekvens Churg-Strauss syndrom

Muskel-skjelettsystemet

Vanlige Artralgi³

Sjeldne Systemisk lupus erythematosus

Ukjent frekvens Hevelse i ledd, myalgi

Nevrologiske

Vanlige Hodepine⁴

Mindre vanlige Parestesi, somnolens, svimmelhet², synkope

¹ Hos barn 6-12 år

² Vanlige i studier av nasal polypose

³ Ikke kjent i studier av allergisk astma

⁴ Svært vanlige hos barn 6-12 år

Laboratorieverdier Få tilfeller av blodplattelatt under den nedre grensen av normalområdet. Disse er ikke knyttet til blødningsepisoder eller redusert hemoglobinivå. **Overdosering/Forgiftning** Ved mistanke om overdosering bør pasienten overvåkes for unormale tegn og symptomer, og hensiktsmessige tiltak igangsettes. **Egenskaper** Klassifisering: Rekombinant DNA-derivert humanisert monoklonalt antistoff. Antistoffet er et IgG1 kappa som inneholder humane konserverte områder med de hypervariable områdene fra et muse-moderantistoff. Virkningsmekanisme: Bindes til IgE, og hindrer binding av IgE til høy-afinitetsreseptorer FcεRI på basofile og mastceller, og reduserer dermed mengden fritt IgE tilgjengelig som kan utløse den allergiske kaskaden. Omalizumab hemmer dermed IgE-mediert inflammasjon. Behandling av atopiske pasienter med omalizumab fører til betydelig nedregulering av FcεRI-reseptorer på basofile celler. Videre er in vitro histaminfrigjøring fra basofile celler isolert fra pasienter behandlet med omalizumab redusert med ca. 90% etter stimulering med et allergen sammenlignet med verdier før behandling. Absorpsjon: Absorberes langsomt og når Cmax etter 6-8 dager. Etter gjentatt dosering ved allergisk astma er AUC fra dag 0 til dag 14 ved steady state opptil 6 ganger så høy som etter 1. dose. Lineær farmakokinetikk ved doser >0,5 mg/kg. Etter doser på 75 mg, 150 mg eller 300 mg hver 4. uke hos pasienter med kronisk spontan urticaria, økte serumkonsentrasjonene av omalizumab proporsjonalt med dosen. Biotilgjengelighet: 62%. Fordeling: Vd hos pasienter med astma: 78±32 ml/kg. Halveringstid: Ved astma: Gjennomsnittlig 26 dager. Ved kronisk spontan urticaria (basert på mulisering av populasjonskinetikk): I snitt 24 dager. Utskillelse: Clearance av omalizumab omfatter IgG-clearanceprosesser så vel som clearance via spesifikk binding og kompleksdannelse med målcellen IgE. Eliminasjon av IgG i lever inkluderer nedbrytning i retikulendoetelialsystemet og i endotelceller. Intakt IgG utskilles også i galle. **Oppbevaring og holdbarhet** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Holdbarhetstiden inkluderer mulige temperaturvingninger. Preparatet kan oppbevares totalt 4 timer ved 25°C. Om nødvendig kan preparatet legges tilbake i kjøleskapet for senere bruk, men dette skal ikke gjøres mer enn 1 gang. **Pakninger og priser:** 75 mg: 1 stk. (ferdigfylt sprøyte, 0,5 ml) kr. 1996.10. 150 mg: 1 stk.1 (ferdigfylt sprøyte, 1 ml) kr. 3634.50. **Refusjon: R03D X05 1 Omalizumab.** Refusjonsberettiget bruk: Tilleggsbehandling av kronisk spontan urticaria hos voksne og ungdom (12 år og over) med utilstrekkelig respons på behandling med H1 antihistaminer.

Refusjonskode:

ICPC

S98 Urticaria

Vilkår nr

-

ICD

L50 Urticaria

Vilkår nr

-

Vilkår: Ingen spesifisert.

Sist endret: 20.01.2021

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 31.07.2020





Xolair[®]
omalizumab

Anti-IgE behandling:
tilleggsbehandling til voksne,
ungdommer og barn fra 6 år
med alvorlig allergisk astma*¹

*Tillegg til høydose kortikosteroider og langtidsvirkende beta2-agonist.

Ved alvorlig astma: Tenk allergi - Tenk IgE - Tenk Xolair[®]

Ny indikasjon:

**Kronisk rhinosinussitt med
nasal polypose (CRwNP)**

**Xolair[®] (omalizumab) er indisert
som tilleggsbehandling i
kombinasjon med intranasale
kortikosteroider (INC) til
behandling av voksne (18 år og
eldre) med alvorlig CRSwNP
hvor behandling med INC ikke gir
tilfredstillende sykdomskontroll.¹**

Vanligste bivirkninger:

**Hodepine og reaksjoner på
injeksjonsstedet, som smerte,
erytem, kløe, hevelse**

**For barn 6 til < 12 år: Smerter i øvre
del av magen, feber og hodepine²**

Referanser:

1. Xolair SPC (31.07.20), avsnitt 4.1
2. Xolair SPC (31.07.20), avsnitt 4.8

HANNE SKEIE*

Institutt for klinisk og molekylær medisin
NTNU

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

RAGNHILD NORDLUND*

Institutt for klinisk og molekylær medisin
NTNU

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

LARS SLØRDAL

Institutt for klinisk og molekylær medisin
NTNU

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

OLAV SPIGSET

olav.spigset@legemidler.no
Institutt for klinisk og molekylær medisin
NTNU

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

*Hanne Skeie og Ragnhild Nordlund har bidratt i like stor grad til denne artikkelen.

Legemiddelavvik hos pasienter innlagt i sykehus

BAKGRUNN

Avvik i bruk og håndtering av legemidler er ikke uvanlig. Det finnes lite oppdatert informasjon om legemiddelavvik i norske sykehus.

MATERIALE OG METODE

Alle uønskede hendelser ved St. Olavs hospital er pålagt intern meldeplikt via et elektronisk skjema. Vi har for treårsperioden 2015–17 systematisert registrerte legemiddelavvik i databasen der rapportene lagres, og sammenlignet med tall fra en tilsvarende studie gjennomført i årene 2002–06.

RESULTATER

Totalt 1 604 legemiddelavvik ble registrert, fordelt på 1 587 meldinger. Doseringsavvik dominerte (n = 1 070; 67%), etterfulgt av at det hadde blitt gitt et annet legemiddel enn ordinert (n = 175; 11%). Majoriteten var av ubetydelig eller lav alvorlighetsgrad. Det var en overhyppighet av rapportering blant de yngste og de eldste pasientene. 79 % av avvikene ble meldt av sykepleiere. Uoppmerksomhet/forglemmelse (15 %), stress/reise (12 %), slurvefeil (10 %) og feil/uklar ordinerings (10 %) ble oppgitt som de vanligste årsakene.

FORTOLKNING

Antallet meldinger om legemiddelavvik er økende, men det er usikkert hvor store mørketallene er. Avvikstypene og fordelingen mellom dem er den samme som i tidligere studier. De underliggende årsakene er også velkjente. Utfordringen ligger i å hindre at slike forhold oppstår.

HOVEDFUNN

I løpet av en 15-årsperiode har det vært mer enn en fordobling av antall rapporterte legemiddelavvik ved St. Olavs hospital.

Doseringsavvik dominerte, og kun et fåtall av avvikene hadde alvorlige konsekvenser.

De fleste avvikene ble meldt av sykepleiere, og uoppmerksomhet/forglemmelse sammen med stress/travelhet dominerte som årsak.

Legemiddelavvik (*medication errors*) forekommer i alle ledd i helsetjenesten. I sykehus kan avvik skje både i forbindelse med ordinerings, istandgjøring (dispensering) og utdeling (administrering) av legemidler. Både nasjonalt og internasjonalt er forebygging av legemiddelavvik et prioritert område (1, 2).

Avhengig av hvordan begrepet er definert og studiene utført, vil forekomsten av legemiddelavvik i sykehus variere (3, 4). I systematiske oversiktsartikler er det rapportert om avvik ved gjennomsnittlig 7 % av alle ordinerings (3) og inntil 20 % av tilfellene av istandgjøring og utdeling av legemidler (4). De vanligst rapporterte avvikene er at legemidlene er gitt på feil tidspunkt, ikke er gitt eller er gitt i feil dose (4).

Frem til 2019 hadde sykehusene etter § 3-3 i spesialisthelsetjenesteloven plikt til å melde hendelser som hadde eller kunne ha ført til betydelig personskade til den nasjonale meldeordningen. Avvikene ble rapportert uten risiko for sanksjoner. En gjennomgang av 3 372 legemiddelavvik som ble rapportert til meldeordningen i 2016 og 2017 (5), viste at 68 % av avvikene forekom ved utdeling, 24 % ved ordinerings og 6 % ved istandgjøring. De vanligste avvikstypene var doseavvik (38 %), glemt legemiddel (23 %) og feil legemiddel (15 %). Utfallet var klassifisert som «alvorlig» hos 177 pasienter (5,2 %) og som «død» hos 27 pasienter (0,8 %). Basert på meldingene til meldeordningen utarbeidet først Kunnskaps-senteret og senere Helsedirektoratet årsrapporter og læringsnotater som beskrev slike uheldige hendelser. Ordningen ble avvirket 15.5.2019 (6).

Alle virksomheter som yter helse- og omsorgstjenester, har nå plikt til å melde alvor-

lige hendelser til Helsetilsynet (7). Utover dette er det lovfestet at spesialisthelsetjenesten skal ha egne rutiner for kvalitetsforbedring og pasientsikkerhetsarbeid (8). I sykehus inkluderer dette også intern avviksrapportering av mindre alvorlige hendelser.

Vi har tidligere publisert en studie av innrapporterte legemiddelavvik ved St. Olavs hospital i perioden 1.7.2002–30.6.2006 (9). Målet med denne oppfølgingsstudien er å beskrive utvikling og status på dette området.

Materiale og metode

Denne studien omhandler legemiddelrelaterte avvik som ble rapportert ved St. Olavs hospital i treårsperioden 1.1.2015–31.12.2017. Ifølge sykehusets prosedyrer skal alle uønskede hendelser meldes på et elektronisk meldeskjema (appendiks 1). Dataene lagres i en sentral database på sykehuset. Informasjon som ble hentet ut fra hvert skjema i denne databasen omfattet bl.a. pasientens kjønn og fødselsår, melderens yrke, type hendelse, beskrivelse av hendelsen, angitt årsak og forslag til tiltak. Kun meldinger som melder selv hadde klassifisert som «legemiddelavvik» i et eget avkryssingsfelt, ble inkludert. Informasjon om totalt antall årsverk for ansatte og antall liggedøgn ved sykehuset i den aktuelle perioden ble innhentet fra økonomiavdelingen.

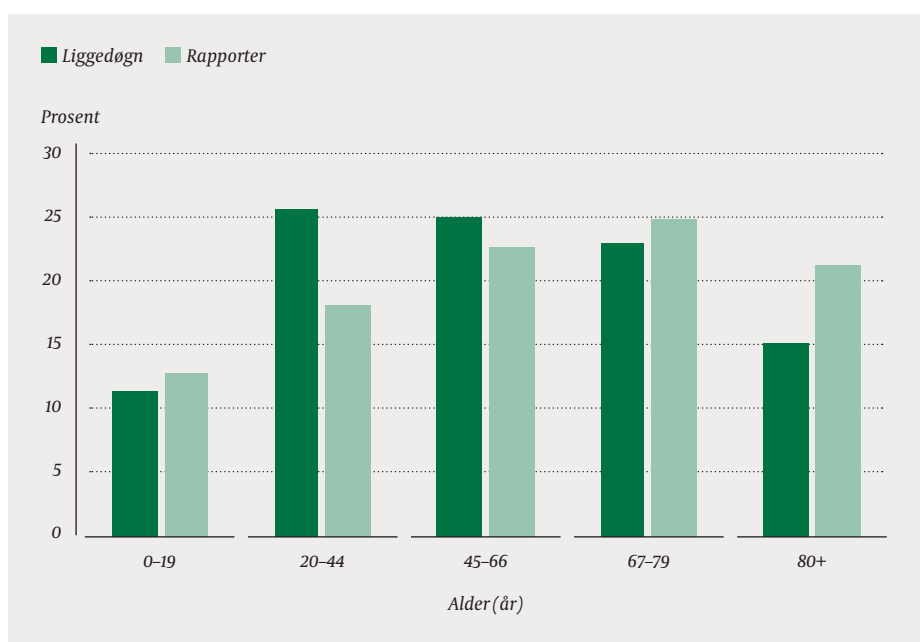
Studieprotokollen ble sendt til Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk i Midt-Norge, som vurderte prosjektet som kvalitetssikring som kunne gjennomføres uten forhåndsgodkjenning (referansenummer 2017/1229). Prosjektet ble også meldt til Norsk senter for forskningsdata (NSD), som på den tiden fungerte som personvernombud for St. Olavs hospital. De konkluderte med at prosjektet oppfylte de aktuelle lovkravene (referansenummer 57502).

I tillegg til situasjonsbeskrivelsen av den aktuelle inklusjonsperioden har vi sammenlignet med tall fra den tilsvarende undersøkelsen fra perioden 2002–06 (9).

Resultater

I den aktuelle treårsperioden var det registrert 1 808 meldinger klassifisert som legemiddelavvik. I alt 221 av disse ble ekskludert, fordi de var behandlingsavvik uten å involvere legemidler (n = 84), omhandlet avvik før innleggelsestidspunktet (n = 30), omhandlet feil på teknisk utstyr (n = 26), representerte bivirkninger og ikke avvik (n = 14) eller skyldtes andre forhold (n = 67). Totalt ble dermed 1 587 meldinger inkludert i analysen. Siden 17 meldinger inneholdt to avvik, var totalt antall avvik 1 604.

I 2015, 2016 og 2017 ble det rapportert hen-



Figur 1 Prosentvis andel rapporter fordelt etter aldersgrupper og sammenlignet med andel liggedøgn i de samme aldersgruppene i den samme perioden. Inndelingen på x-aksen er gjort ut fra de aldersintervallene som var tilgjengelige. Observer at disse intervallene har ulik lengde.

Tabell 1 Oversikt over typer legemiddelavvik rapportert ved St. Olavs hospital i perioden 1.1.2015–31.12.2017 sammenlignet med en tilsvarende studie fra perioden 1.7.2002–30.6.2006 (9).

| Type avvik | Antall (%), 2015–17 | Antall (%), 2002–06 |
|--|---------------------|---------------------|
| Doseringsavvik | 1 070 (67) | 309 (51) |
| Doseavvik ¹ | 826 (51) | 237 (39) |
| Tidsavvik ² | 196 (12) | 37 (6) |
| Hastighetsavvik ³ | 48 (3) | 35 (6) |
| Administreringsavvik | 144 (9) | 111 (18) |
| Intravenøs infusjon gått subkutant | 110 (7) | 92 (15) |
| Annen administreringsmåte enn ordinert ⁴ | 30 (2) | 19 (3) |
| Gitt annet legemiddel enn ordinert | 175 (11) | 104 (17) |
| Legemidlet gitt til en annen pasient | 76 (5) | 75 (12) |
| Legemidlet utgått på dato | 15 (1) | 7 (1) |
| Legemidlet kontraindisert hos pasienten ⁵ | 20 (1) | 4 (1) |
| Dokumentasjonsavvik ⁶ | 101 (6) | 0 (0) |
| Annet | 3 (0,2) | 0 (0) |
| Totalt | 1 604 (100) | 610 (100) |

¹ For detaljer se tabell 2

² Pasienten har fått riktig legemiddel i riktig mengde, men til en annen tid enn det som var angitt

³ Pasienten har fått riktig legemiddel i riktig totalmengde, men legemidlet ble gitt intravenøst med avvikende hastighet

⁴ Peroralt i stedet for rektalt, i perifer vene i stedet for i sentralt venekateter, i perifer vene i stedet for i ventrikkelsonde, intravenøst i stedet for intramuskulært etc.

⁵ I hovedsak at det var angitt i journalen at pasienten var allergisk/overfølsom mot det midlet som ble gitt

⁶ I hovedsak manglende signering for utdeling av gitt legemiddel eller manglende dobbeltsignering i situasjoner der dette ifølge sykehusets prosedyrer er påkrevet. Det ble ikke meldt slike avvik i perioden 2002–06, noe som trolig kan tilskrives at legemiddelhandteringsforskriften kom i 2008 (13).

holdsvis 516, 491 og 580 legemiddelavvik. Dette utgjorde 0,83, 0,78 og 0,90 meldinger per 100 årsverk ved sykehuset. Av de 1 240 rapportene der melders yrke var angitt, var 985 (79 %) meldt av sykepleiere, 86 (7 %) av kvalitetsrådgivere, 47 (4 %) av leger og 122 (10 %) av annet personell.

Avvikene rammet 51 % menn og 49 % kvinner. Pasientenes aldersfordeling er vist i figur 1. I tabell 1 presenteres de ulike typene avvik sammenlignet med tilsvarende tall fra perioden 2002–06. Det vanligste var avvik i dosering, som ble meldt i 1 070/1 604 tilfeller (67 %), fordelt på doseavvik (51 %), tidsavvik (12 %) og hastighetsavvik (3 %). Doseavvikene er nærmere spesifisert i tabell 2.

Alvorlighetsgraden av avvikene var angitt som ingen eller ubetydelig i 898 tilfeller (57 %), som lav i 640 tilfeller (40 %), som moderat i 19 tilfeller (1,2 %) og som betydelig i 5 tilfeller (0,3 %). I 19 tilfeller var utfallet angitt som ukjent (1,2 %), mens spørsmålet ikke var besvart i 6 tilfeller (0,4 %). I 10 av de 24 tilfellene

der alvorlighetsgraden var angitt som moderat eller betydelig, var årsaken at det var for gitt for høy dose. Fire av disse hendelsene gjaldt morfin.

I 921 tilfeller var det stilt spørsmål om det hadde blitt iverksatt tiltak (dette spørsmålet var ikke med i første del av registreringsperioden), og i 317 av disse var spørsmålet besvart. I 198/317 tilfeller (62 %) var det angitte tiltaket enten at det var startet behandling eller at det var utført ekstra oppfølging av pasienten, for eksempel med blodprøver eller intensivt monitorering. Spørsmål om hvorvidt pasienten eller pårørende hadde blitt informert om hendelsen, ble stilt i de samme 921 tilfellene. I 901 av disse fantes det konklusiv informasjon: Svaret var «ja» i 429 tilfeller (48 %), «nei» i 306 tilfeller (34 %) og «ikke relevant» i 166 tilfeller (18 %).

Informasjon om oppføring i pasientjournal manglet i 674/1 587 tilfeller (42 %). I 614 tilfeller (39 %) ble hendelsen dokumentert i pasientjournalen, mens hendelsen forble udokumen-

tert i 226 tilfeller (14 %). I 56 tilfeller (4 %) ble dokumentasjon i journalen vurdert som ikke relevant, og i 17 tilfeller (1 %) ble det svart «vet ikke» på spørsmålet. I kun 4/1 587 tilfeller (0,3 %) var det angitt at pasienten hadde fått informasjon om Norsk pasientskadeerstatning. I de øvrige tilfellene ble spørsmålet enten ikke besvart (1 070 meldinger, 67 %), vurdert som irrelevant (327 meldinger, 21 %) eller besvart benektende (186 meldinger, 12 %).

Rapporterte årsaker til avvikene er presentert i tabell 3.

Diskusjon

Undersøkelsen fra 2002–06 (9) omfattet 610 meldinger over en periode på tre år. I treårsperioden 2015–17 hadde antall meldinger økt til 1 587. En del av økningen skyldes at Divisjon psykisk helsevern og enhetene i Orkaner og Røros i mellomtiden var blitt inkludert i sykehusets sentrale meldesystem. Hvis disse unntas fra den siste undersøkelsen, var antallet meldinger 1 176, noe som tilsvarer rundt en fordobling av antallet meldinger, fra omtrent 200 til 400 per år, fra den første til den andre perioden. Årsakene kan være større fokus på rapportering både nasjonalt (1) og lokalt, at meldeprosessen er blitt enklere og at det i større grad oppfordres til å rapportere avvik med lav alvorlighetsgrad. Samtidig kan vi ikke utelukke at økningen skyldes at avviksfrekvensen øker.

Det var en jevn kjønnsfordeling i rapportene, noe som samsvarer godt med tidligere funn (9). Også rapporteringsfrekvensen sett i forhold til alder var i prinsippet den samme i de to studiene, med flest liggedøgnkorrigerte rapporter i de yngste og eldste aldersgruppene.

I de fleste tilfellene var meldingene skrevet av sykepleiere, noe som samsvarer med resultatene fra den forrige undersøkelsen (9). Dette skyldes trolig at det forekommer størst grad av avvik ved de arbeidsoppgavene sykepleierne utfører (4). For avvik knyttet til typiske legeoppgaver som anamnese og ordinering, var 26 meldt av leger og 124 av sykepleiere. Denne skjevfordelingen kan skyldes at det er sykepleierne som fanger opp de avvikene som legene har forårsaket, men det kan også tenkes at leger i større grad enn sykepleiere lar være å rapportere avvik (10). De mest alvorlige avvikene var imidlertid i hovedsak rapportert av leger.

Våre tall stemmer relativt godt overens med resultatene fra den forrige undersøkelsen (9), og også med det som ble rapportert til melde-

ordningen i årene 2016–17 (5). Selv om meldeordningen har mottatt rapporter fra rundt 30 ulike sykehus og vi kun har sett på ett, var det små forskjeller i andelen rapporter mellom studiene for sentrale avviksgrupper som doseringsavvik, at det var gitt et annet legemiddel enn ordinert og at legemidlet var gitt til en annen pasient.

I 48 % av meldingene med konklusive svar var det angitt at pasient og/eller pårørende hadde blitt informert om hendelsen. I og med at meldeskjemaet er blitt endret underveis i perioden, er det ikke mulig å sammenligne dette tallet med resultatene fra den forrige studien (9). I henhold til § 3-2 i lov om pasient- og brukerrettigheter har pasienten rett til informasjon dersom hendelsen medfører skade eller alvorlige komplikasjoner (11), mens det sier seg selv at det ikke har noen hensikt å informere pasienten i tilfeller hvor avviket ble oppdaget og avverget før det nådde frem til vedkommende.

Stress, travelhet og uoppmerksomhet pekte seg ut som de viktigste årsakene til avvik. Tiltak som kan begrense stress og påfølgende feil i en travel arbeidshverdag, er derfor en sentral faktor for å redusere risikoen for avvik. Mulighet til å gjøre i stand legemidler i fred og ro uten distraksjoner er ett slikt tiltak. I en skotsk studie så man redusert forekomst av legemiddelavvik etter at ansvarlig personale ble ikledd en spesiell vest som signaliserte «ikke forstyrret» (12). Et slikt tiltak er vanskeligere å gjennomføre ved primærskykleie. Årsaker til ordineringsavvik omfattet i hovedsak manglende samstemming av legemiddellister, utydelig håndskrift og feil ved overføring til nytt kurveark. Innføring av elektronisk kurve vil redusere eller eliminere flere av forholdene rundt kurveføring.

På grunn av en iboende underrapportering (13) gir ikke avvikssystemet sikker informasjon til ledere om omfanget av legemiddelavvik på hvert enkelt sted i organisasjonen, og dermed heller ikke indikasjoner på hvor problemene er størst. Medarbeiderundersøkelser av arbeidsmiljø og pasientsikkerhetskultur er derfor en viktig del av risikokartleggingen (14, 15). Den årlige nasjonale medarbeiderundersøkelsen i sykehus, ForBedring, som startet i 2018 og som inneholder en kategori om sikkerhetsklima (16), kan være et godt utgangspunkt for forbedringer og supplement til avvikssystemet. Det er imidlertid viktig at resultatene presenteres på lavest mulig nivå i organisasjonen, siden det vil være stor variasjon i hvordan de ansatte ved forskjellige enheter vurderer slike forhold (17).

Tabell 2 Oversikt over typer doseavvik rapportert ved St. Olavs hospital i perioden 1.1.2015–31.12.2017 sammenlignet med en identisk studie fra perioden 1.7.2002–30.6.2006 (9).

| Type doseavvik | Antall (%), 2015–17 | Antall (%), 2002–06 |
|-----------------------|---------------------|---------------------|
| Gitt for høy dose | 350 (22) | 159 (26) |
| Gitt for lav dose | 65 (4) | 37 (6) |
| Avglemt dose | 334 (21) | 35 (6) |
| Gitt etter seponering | 37 (2) | 4 (0,7) |
| Forvekslet mg og ml | 3 (0,2) | 2 (0,3) |
| Uklart angitt | 37 (2) | 0 (0) |
| Totalt | 826 (51) | 237 (39) |

Tabell 3 Angitt årsak til 1 587 legemiddelavvik rapportert ved St. Olavs hospital i perioden 1.1.2015–31.12.2017. Siden denne informasjonen ikke ble systematisk etterspurt på skjemaet som ble brukt i perioden 1.7.2002–30.6.2006 (9), er det ikke tilgjengelige tall å sammenligne med.

| Årsak til avvik | Antall (%) |
|---|-------------|
| Uoppmerksomhet, forglemmelse | 245 (15) |
| Stress, travelhet | 192 (12) |
| Slurvete kurveføring, feiltolkning av kurve | 166 (10) |
| Feil/uklar ordinerings, manglende samstemming av dokumenter | 154 (10) |
| Feil opplegging i dosett, feil plassering på medisinnrommet | 90 (6) |
| Infusjon gått subkutant, ukjent årsak | 84 (5) |
| Rutine/prosedyre ikke fulgt | 78 (5) |
| Manglende utført dobbeltkontroll | 69 (4) |
| Annet | 276 (17) |
| Ukjent, ikke mulig å vurdere | 233 (15) |
| Totalt | 1 587 (100) |

Denne studien har en rekke svakheter. Den gir ikke informasjon om den reelle avviksforekomsten, og informasjonen er begrenset til det som fremgår av meldingene. Systematiseringen har gitt utfordringer, siden melde-rutinene og variablene som inngår i rapportene er blitt endret – både i løpet av studieperioden og sammenlignet med forrige studieperiode (9). En viktig forskjell er at i forrige skjema var punktet om årsaksforhold et avkryssningsspørsmål som ble fylt ut av avdelingsledelsen. I denne undersøkelsen er det melder selv som med egne ord har beskrevet årsaken. Dette kan ha ført til at det nå i større grad pekes på arbeidsmiljø som årsak, selv om vi ikke har tall som direkte sannsynliggjør dette. Det er også relativt store forskjeller mellom skjemaene når det gjelder rapportering om hva som ble gjort i etterkant av hendelsen. Derfor er det heller ikke her mulig å sammenligne tall direkte. For nøkkelpunktene er det

imidlertid så stor grad av overensstemmelse mellom skjemaene at det ikke er grunnlag for å tro at eventuelle forskjeller i resultatene mellom de to undersøkelsene kan forklares av ulik skjemaformering.

Sammenholdt viser de to studiene at det er de samme typer avvik som rapporteres nå som for 10–20 år siden. Hvilke prinsipielle typer legemiddelavvik som oppstår, er godt kjent og ser også ut til å opptre konstant over tid. Våre funn stemmer godt overens med internasjonal litteratur (3, 4) og en annen nyere norsk studie (5). Likevel har avviksrapportering en viktig funksjon med tanke på å identifisere avdelingsspesifikke forhold. For eksempel må endringer i rutiner for å redusere årsaker som stress og travelhet løses på hver enkelt avdeling. Andre typer kunnskap (kurveføring, utblanding av legemidler) er derimot generell og kan læres uavhengig av rapporterte hendelser på enkeltavdelinger.

I den forrige studien (9) ble det foreslått 17 enkelttiltak for å forebygge legemiddelavvik (appendiks 2). Disse punktene er fortsatt viktige, men på en del av områdene har det skjedd endringer som foreslått. Blant annet har nasjonal standardisert fargekoding blitt innført for merking av sprøyter ved anestesiprosedyrer (18). Vi har i appendiks 2 satt inn en kolonne der vi kommenterer endringer som har skjedd siden 2009-publikasjonen (9). Selv om alle foreslåtte tiltak innføres, vil imidlertid ikke alle avvik forsvinne. For eksempel har innføring av multidossepakkede legemidler ført til nye, uforutsette avvik (19). Og selv om elektroniske legemiddelkurver helt fjerner avvik som skyldes utydelig håndskrift og

manuell overføring mellom kurveark, er det risiko for at nye typer avvik oppstår (20). Derfor vil det, etter hvert som organisasjon, rutiner og tekniske hjelpemidler endres, kunne bli nødvendig med nye forebyggende tiltak.

Tidligere har vi foreslått at sentrale myndigheter bør sammenstille informasjonen i rapporter som meldes inn og komme med forslag til hvordan de viktigste avvikene kan unngås (9). Den nå avviklede nasjonale meldeordningen oppfylte dette ønsket, og de læringsnotatene som ble produsert, er fortsatt tilgjengelige (21). Siden kompetansen og kapasiteten på lokalt nivå kan være utilstrekkelig, er det viktig med nasjonale systemer som kan gi informasjon om hvordan de viktigste

avvikene kan unngås. Det trengs en felles innsats på enhetsnivå, sykehusnivå og nasjonalt nivå for at man skal kunne lære, ikke bare av egne feil, men også av andres. I tillegg er lokale tiltak vesentlige når det gjelder å bygge en pasientsikkerhetskultur. Vi mangler ikke kunnskap om hvilke typer legemiddelavvik som kan oppstå – utfordringen er å hindre at de oppstår.

Takk til Kristin Lein Rendum og Anne Mari Selven Kvam for verdifull hjelp i forbindelse med utarbeidelsen av denne artikkelen.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 20.8.2020, første revisjon innsendt 5.11.2020, godkjent 13.1.2021.

HANNE SKEIE

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

RAGNHILD NORDLUND

er lege i Stavanger kommune
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LARS SLØRDAL

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

OLAV SPIGSET

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

LITTERATUR

- I trygge hender 24-7. Lest 11.8.2020.
- Medication without harm. WHO global patient safety challenge. Geneva: World Health Organization, 2017. Lest 11.8.2020.
- Lewis PJ, Dornan T, Taylor D et al. Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32: 379–89.
- Keers RN, Williams SD, Cooke J et al. Prevalence and nature of medication administration errors in health care settings: a systematic review of direct observational evidence. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 237–56.
- Mulac A, Taxis K, Hagesaether E et al. Severe and fatal medication errors in hospitals: findings from the Norwegian Incident Reporting System. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* 2020; 27: ejhpharm-2020-002298.
- Stortinget. Endringer i spesialisthelsetjenestelova m.m. Lest 11.8.2020.
- Helsetilsynet. Varsel om alvorlige hendelser i spesialisthelsetjenesten. Lest 11.8.2020.
- Rundskriv IS-5/2013. Spesialisthelsetjenesteloven med kommentarer. Oslo: Helsedirektoratet, 2013. Lest 11.8.2020.
- Teigen IM, Rendum KL, Slørdal L et al. Feilmedisinering hos pasienter innlagt i sykehus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009; 129: 1337–41.
- Paulsen PME, Brattebø G. Medisinstudentar og legar sine haldningar til medisinske feil og pasientskade. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 2129–32.
- LOV-1999-07-02-63. Lov om pasient- og brukertigheter. Lest 11.8.2020.
- Adhikari R, Tocher J, Smith P et al. A multi-disciplinary approach to medication safety and the implication for nursing education and practice. *Nurse Educ Today* 2014; 34: 185–90.
- NOU 2015:11. Med åpne kort. Forebygging og oppfølging av alvorlige hendelser i helse- og omsorgstjenestene. Lest 11.8.2020.
- Braithwaite J, Herkes J, Ludlow K et al. Association between organisational and workplace cultures, and patient outcomes: systematic review. *BMJ Open* 2017; 7: e017708.
- Pronovost P, Sexton B. Assessing safety culture: guidelines and recommendations. *Qual Saf Health Care* 2005; 14: 231–3.
- Helse Sør-Øst. ForBedring. Lest 28.11.2020.
- Deilkås E, Hofoss D. Patient safety culture lives in departments and wards: multilevel partitioning of variance in patient safety culture. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 85.
- Standard Norge. Anestesi- og respirasjonsutstyr – Brukerpåførte etiketter for sprøyter som inneholder legemidler til bruk ved anestesi – Farger, utforming og ytelse. Lest 11.8.2020.
- Kalveland J. Avdekket omfattende svikt i multidosse-tilsyn. *Dagens medisin* 10.4.2019. Lest 11.8.2020.
- Grimsmo A. Elektronisk resept-uten bivirkninger? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 1740–3.
- Helsedirektoratet. Nasjonale anbefalinger, råd og pakkeforløp: Læringsnotat. Lest 11.8.2020.

SVERRE MORTEN ZAHL

sverre.morten.zahl@helse-mr.no

Øyre-nase-halsavdelinga

Klinikk Ålesund sjukehus

Helse Møre og Romsdal

Seinblødning etter tonsilleoperasjon

BAKGRUNN

Tonsillektomi og tonsillotomi er vanlige kirurgiske prosedyrer, spesielt blant barn og unge. Postoperativ seinblødning er en komplikasjon som kan være dramatisk og farlig. Vi ville kartlegge forekomsten av seinblødninger og assosierte risikofaktorer ved Ålesund sjukehus.

MATERIALE OG METODE

Undersøkelsen er basert på en retrospektiv journalgjennomgang av alle pasienter som fikk utført tonsilleoperasjon ved Ålesund sjukehus i femårsperioden 2015–2019.

RESULTATER

Av 1 394 pasienter som gjennomgikk tonsilleoperasjon ble tonsillektomi utført hos 1 285 pasienter og tonsillotomi hos 109 pasienter. 30 pasienter (2,2 %) fikk tidlig postoperativ blødning (< 24 timer). 20 pasienter (1,4 %) ble innlagt grunnet seinblødning (> 24 timer), etter gjennomsnittlig 5,4 dager. Fem pasienter (0,4 %) ble reoperert på grunn av seinblødning. Ingen seinblødning ble registrert etter tonsillotomi. Økt risiko for seinblødning ble funnet for pasienter 16 år eller eldre og pasienter med tidlig postoperativ blødning.

FORTOLKNING

Andelen seinblødninger var lav sammenliknet med internasjonale studier. Våre tall er trolig representative for flere øre-nase-hals-avdelinger i Norge og kan være nyttig informasjon til behandlere og pasienter før tonsilleoperasjon.

HOVEDFUNN

Tonsilleoperasjon ble utført hos 1 394 pasienter ved Ålesund sjukehus i perioden 2015–19.

Av disse fikk 2,2 % tidlig blødning innen 24 timer etter operasjon, mens 1,4 % fikk seinblødning.

0,4 % måtte reopereres grunnet seinblødning.

Pasienter over 15 år og pasienter med tidlig postoperativ blødning hadde økt risiko for seinblødning.

Fjerning av mandlene (tonsillektomi) er et vanlig kirurgisk inngrep. I 2017 ble det utført 9 600 slike operasjoner i Norge (1). Indikasjonene for operasjon er som regel enten store mandler som gir symptomer som svelgvansker, snorking og pustestopp, hyppige, antibiotikakrevende halsbetennelser eller kronisk tonsillitt. Ofte vil bakgrunnen være en kombinasjon av disse kriteriene. Mandler opereres i alle aldre, men barn, ungdom og unge voksne utgjør størsteparten av pasientgruppen. Hos små barn gjøres gjerne også adenotomi (fjerning av adenoide vegetasjoner, «falske mandler») som en del av inngrepet. I tilfeller der problemet er store mandler, men lite infeksjoner, kan det gjøres tonsillotomi, hvor kun deler av mandlene fjernes.

Tonsilleoperasjon regnes som et trygt inngrep, men noen komplikasjoner forekommer, for eksempel respirasjonsvansker ved narkose, infeksjon, smerter, dehydrering og blødning (2, 3). De postoperative blødningene deles gjerne inn i tidlige (første 24 timer) og seine (> 24 timer) (4). Seinblødning er en sjelden, men fryktet komplikasjon, som i praksis skjer etter at pasienten er utskrevet fra sykehus. Dødsfall har forekommet (5). Hyppigheten av seinblødning oppgis til 2–4 % (3, 6, 7). Blødningsrisikoen påvirkes blant annet av alder, kjønn, indikasjon, type inngrep (tonsillektomi eller tonsillotomi) og kirurgisk teknikk (8, 9).

I denne studien har vi gjennomgått tonsilleoperasjoner gjennom en femårsperiode ved en norsk øre-nese-hals-avdeling og kartlagt tidlige og seine blødninger samt eventuelle assosierte faktorer.

Materiale og metode

Samtlige tonsilleoperasjoner ved avdelingen utført fra 1. januar 2015 til 31. desember 2019 ble identifisert gjennom pasientadministrativt system. Følgende koder fra klinisk prosedyrekodeverk (NCSP) ble benyttet i pasientsøket: EMB10 (tonsillektomi), EMB12 (reseksjon av tonsill), EMB15 (intrakapsulær tonsilledestruksjon) og EMB20 (adenotonsillektomi). Det ble også gjort søk etter pasienter innlagt med postoperativ blødning i samme tidsperiode (ICD-10-kode T81.0 (blødning og hematom som komplikasjon til kirurgiske og medisinske prosedyrer)). Pasienter innlagt med blødning etter tonsilleoperasjon i vår avdeling ble inkludert. Pasienter som ble operert ved andre klinikker eller hadde postoperative blødninger etter andre inngrep, ble ekskludert.

Pasientrelatert informasjon som alder, kjønn, andre sykdommer og operasjonsindikasjon ble registrert. I tillegg ble det hentet ut informasjon om inngrepet, som operatør, kirurgisk teknikk, hemostasetiltak og eventuelle per- og postoperative komplikasjoner. Tidlig blødning ble definert som blødning i tidsrommet etter ekstubasjon og fram til 24 timer etter operasjon. Blødning fra 24 timer post-

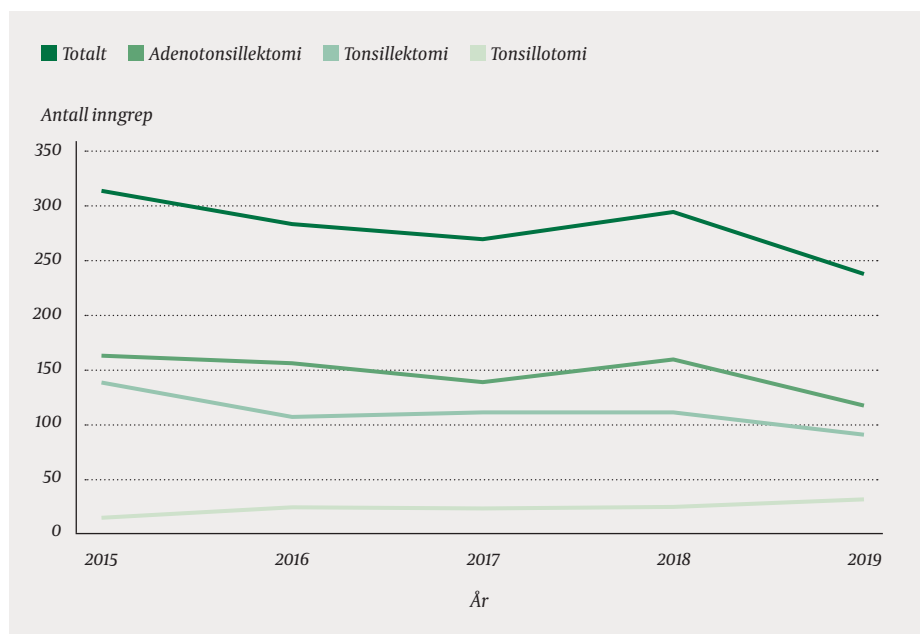
operativt og inntil fire uker ble betegnet som seinblødning.

Øyre-nese-halsavdelinga ved Ålesund sjukehus betjener primært en befolkning på 145 000 innbyggere. Ved avdelingen utføres tonsilleoperasjoner på barn og voksne. Tonsilleoperasjoner hos voksne blir også utført ved en privat klinikk i Ålesund. Pasienter med økt risiko for komplikasjoner, som blødningstilstander, lav vekt (< 10 kg) eller kraniofaciale misdannelser, henvises gjerne til universitetsklinikk for operasjon.

Mange pasienter kan behandles dagkirurgisk, men ved relevant komorbiditet, alder under fire år eller ved lang reisevei (> 1 times kjøring og/eller en fergereise) utskrives pasienten påfølgende dag.

Ved operasjon av små barn, gjerne under tre år, eller ved forventet komplisert inngrep, utføres operasjonen av spesialist. Utover dette fordeles operatøroppgaven tilfeldig mellom leger i spesialisering (LIS) og overleger. Erfaringsmessig utfører LIS-leger 10–20 inngrep sammen med overlege før vedkommende får være selvstendig operatør.

Inngrepene ble utført i intubasjonsnarkose, og hos samtlige pasienter ble det satt infiltrasjonsanestesi peritonsillært i form av lidokain-adrenalin 10 mg/ml + 5 µg/ml. Ved tonsil-



Figur 1 Årlig antall og type tonsilleoperasjoner ved Øyre-nese-halsavdelinga, Ålesund sjukehus i perioden 2015–19 (N = 1 394).

lektomi incideres skarpt i fremre ganebue, deretter fridissekeres tonsillene kapselnært, som regel med disseksjonssug (kald teknikk). Ved tonsillotomi kan mediale del av tonsillene overskjæres eller klippes kaldt, eller det benyttes overskjæring med monopolar diatermi (varm teknikk). For hemostase benyttes alltid kompresjon med tupfer. Noen operatører benyttet hovedsakelig ligatur for ytterligere hemostase, mens andre benyttet bipolar diatermi.

For statistiske beregninger ble det benyttet Fishers eksakte test og khikvadrattest. Statistisk signifikans ble angitt som p-verdi $< 0,05$.

Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) og helseforetakets personvernombud.

Resultater

Totalt 1 394 pasienter gjennomgikk tonsilleoperasjon ved avdelingen i femårsperioden 2015–19, i gjennomsnitt 279 per år. Som vist i figur 1 var det en svak vekst i antall tonsillotomier i perioden, mens det totale antallet operasjoner sank. Hovedindikasjonen var store mandler hos 708 pasienter (51 %) og infeksjon hos 662 (47 %).

Adenotonsillektomi ble utført hos 731 pasienter (52 %), tonsillektomi hos 554 pasienter (40 %) og tonsillotomi hos 109 pasienter (8 %). LIS-leger utførte 656 (47 %) av operasjonene, overleger utførte 653 (47 %) av operasjonene, mens 85 (6 %) ble utført av LIS-lege og overlege sammen. 1 330 (95 %) av inngrepene ble utført med kald kirurgisk teknikk, mens 64 (5 %, kun tonsillotomier) ble utført med varm teknikk. Det totale antallet operatører i perioden var 16. For øvrige detaljer se tabell 1.

30 pasienter (2,2 %) hadde en tidlig blødning (< 24 timer). Tre av disse var utskrevet og ble reinnlagt. Av pasientene med tidlig blødning hadde 11 pasienter (0,8 %) blødning som krevde reoperasjon i narkose for å oppnå hemostase. Tre pasienter kunne behandles i våken tilstand med kompresjon mot blødningsfokus i svelget og bruk av bipolar diatermi. De vanligste tiltakene ved tidlig blødning var behandling med systemisk traneksamsyre samt observasjon på sengepost.

Totalt 20 pasienter (1,4 %) ble innlagt grunnet seinblødning. Fem (0,4 %) av disse ble operert. Det var ingen seinblødninger hos de 109

tonsillotomerte, mens andelen blant de (adeno)tonsillektomerte var 1,6 %. Tre pasienter med seinblødning hadde også hatt tidlig postoperativ blødning. Pasienter med tidlig blødning hadde signifikant økt risiko for seinblødning ($p = 0,01$), relativ risiko 8,02 ($p < 0,01$). Seinblødningene oppsto i gjennomsnitt 5,4 dager (spredning 3–10 dager) etter primær-operasjonen.

Gjennomsnittlig alder for pasienter med tidlige blødninger var 18 år og for seinblødninger 17 år. Andelen voksne (16 år eller eldre) var signifikant høyere enn andelen barn både for tidlig blødning (16/428 mot 14/966, $p < 0,01$) og seinblødning (13/428 mot 7/966, $p < 0,01$). Det var ingen signifikant forskjell mellom kjønnene, verken ved tidlig blødning (17/681 mot 13/713, $p = 0,39$) eller seinblødning (11/681 mot 9/713, $p = 0,58$), heller ikke når man justerte for alder. Det ble ikke funnet forskjell i blødningsrate mellom LIS-lege og overlege som operatør, verken ved tidlig blødning (16/656 mot 11/653, $p = 0,34$) eller seinblødning (10/656 mot 9/653, $p = 0,83$). Ingen operatører hadde høyere blødningshyppighet enn 5,0 % for tidlig blødning og 2,5 % for seinblødning.

Det var ikke ulik blødningstendens for operasjoner med og uten bruk av bipolar diatermi som hemostase, verken ved tidlig blødning (15/577 mot 15/817, $p = 0,33$) eller seinblødning (10/577 mot 10/817, $p = 0,43$). Bruk av bipolar diatermi ble også analysert med tanke på andelen som ble reoperert grunnet blødning, men det ble ikke funnet signifikant forskjell verken ved tidlig blødning (5/577 mot 6/817, $p = 0,77$) eller seinblødning (4/577 mot 1/817, $p = 0,17$).

Diskusjon

Hyppigheten av seinblødning etter tonsilleoperasjon var 1,4 % i studieperioden, og totalt 0,4 % av de opererte pasientene hadde seinblødning som krevde reoperasjon i narkose. I en metaanalyse har man funnet seinblødning hos 2,6 % av adenotonsillektomerte barn (3). Hos voksne rapporteres vanligvis tall fra 2–6 % (9–11), men langt høyere tall er også publisert, selv i store studier (8, 12). I vårt materiale har vi skilt mellom tidlige og seine blødninger. Dette er vanlig i internasjonale studier og benevnes da som primær og sekundær blødning (4, 9, 10, 13, 14), ettersom man antar

Tabell 1 Tonsilleoperasjoner ved Øyre-nase-halsavdelinga, Ålesund sjukehus i perioden 2015–19.

| | n (%) |
|--|--------------|
| Antall opererte | |
| Totalt | 1 394 |
| Gjennomsnitt per år | 279 |
| Alder | |
| Gjennomsnitt / median | 12 år/6,5 år |
| Spredning | 1,5–81 år |
| Antall barn ≤ 15 år | 966 (69) |
| Antall voksne > 15 år | 428 (31) |
| Kjønn | |
| Gutt/mann | 681 (49) |
| Jente/kvinne | 713 (51) |
| Hemostasetiltak | |
| Kun kompresjon | 180 (13) |
| Ligatur | 637 (46) |
| Bipolar diatermi | 577 (41) |
| Postoperativ håndtering | |
| Dagkirurgi | 542 (39) |
| Innleggelse | 852 (61) |
| Tidlig postoperativ blødning (< 24 timer) | 30 (2,2) |

at dette er blødninger av ulik årsak/entitet. Tidlig blødning ses på som utilstrekkelig hemostase, mens seinblødning antas å skyldes en midlertidig sårbarhet i vevet under tilheling, som kan gi blødning ved for eksempel tidlig skorpeløsning eller lette traumer (15).

I 2017 ble det opprettet et nasjonalt kvalitetsregister i Norge (Tonsilleregisteret) som samler inn informasjon om tonsilleoperasjoner via tre spørreskjemaer (16). Det første fylles ut av operatøren i forbindelse med inngrepet, de to neste fylles ut av pasient/pårørende henholdsvis 30 dager og 6 måneder etter operasjonen. Registerets dekningsgrad (inkludering ved operatør) har vært økende, til 65 % i 2019 (16). Dekningsgraden ved Øyre-nase-halsavdelinga i Ålesund var 84 % i 2019. Ifølge registeret ble 7,8 % reinnlagt grunnet blødning i Norge i 2019, tallet for Ålesund var 1 %. I 2019 ble det gjennomført 237 tonsilleoperasjoner ved Ålesund sjukehus. 195 av disse ble inklu-

dert i Tonsilleregisteret ved operasjon. Imidlertid er det kun 97 pasienter som har besvart spørreskjemaene og som er inkludert i registerets beregning av blødningshyppighet. At Tonsilleregisteret er avhengig av aktiv tilbakemelding fra pasient/pårørende, er en viktig begrensning og gir risiko for responskjevhet. Dette bekrefter behovet for journalgjennomgang som supplement til registeret.

I det følgende gjennomgås en del faktorer som kan påvirke blødningsrisikoen.

Alder

Vi fant en økt risiko for seinblødning hos pasienter over 15 år. Denne høyere risikoen hos voksne er velkjent fra tidligere studier (9, 11, 17).

Kjønn

Vi fant ingen signifikant forskjell mellom kjønnene, verken blant barn eller voksne. I større studier er det sett en høyere risiko for seinblødning hos gutter og menn (8, 9, 18). Årsaken til denne kjønnsforskjellen er ikke kjent.

Kirurgisk teknikk

Ved vår avdeling brukes utelukkende kald teknikk ved tonsillektomi, og dette er det mest vanlige ved norske sykehusavdelinger (16). I noen observasjonsstudier har man konkludert med at kald teknikk kan gi lavere risiko for seinblødning (9, 10, 18), men godt kunnskapsgrunnlag for dette foreligger ikke (13, 14). De mest brukte metodene for varm teknikk i Norge er bipolar- og monopolar diatermi (16). Fordelene ved varm teknikk skal være blant annet mindre peroperativ blødning og færre tidlige postoperative blødninger samt kortere operasjonstid (19).

Hemostase

Ved vår avdeling benyttes alltid lokalanestesi med adrenalin ved tonsilleoperasjon grunnet antatt mindre peroperativ blødning og bedre postoperativ analgesi. En del avdelinger praktiserer ikke dette, trolig i frykt for å oppnå en «falsk» hemostase. Det er ikke funnet sammenheng mellom bruk av lokalanestesi med adrenalin og økt postoperativ blødning i tidligere studier (20–22). Tiltak for hemostase etter fjerning av tonsillene kan omfatte kompresjon, ligatur/sutur, bipolar diatermi eller en kombinasjon av disse.

I rapporter basert på data fra det svenske

tonsilleregisteret og det britiske helsevesenet har man konkludert med at det trolig foreligger en liten økt risiko for seinblødning ved bruk av bipolar diatermi for hemostase sammenliknet med kald teknikk (kompresjon med eller uten ligatur/sutur) (6, 12). Vi fant ikke en slik sammenheng i vårt materiale. Man antar at termisk skade av omkringliggende vev kan være årsaken til den økte risikoen for seinblødning (23), og søkelys på forsiktig og spredt bruk av diatermi er muligvis en forklaring på forskjellene.

Operatør

Operatørens erfaring hadde ikke betydning for andelen seinblødning i vårt materiale. Større studier har visst det samme (9, 11). Andre studier igjen har vist at erfarne operatører har lavere andel seinblødninger (24–26). Vår erfaring er at tonsilleoperasjon er et relativt enkelt inngrep rent teknisk og at man tidlig kan utføre det selvstendig og få mengdetrening.

Type inngrep

Tonsillotomi (reduksjon av mandlenes størrelse) er de senere årene blitt mer vanlig ved søvnapné hos barn, og det er god evidens for at dette er et bedre inngrep enn tonsillektomi hva angår postoperative smerter og risiko for seinblødning (27, 28). Foreløpig er bare et fåtall av våre pasienter behandlet med tonsillotomi, men trolig bør flere barn med tonsillehypertrofi vurderes for dette inngrepet, slik tendensen er i for eksempel Sverige (28). Et viktig motargument mot tonsillotomi er at det er en større tendens til gjenvekst av tonsiller (27) og dermed risiko for ny tonsilleoperasjon grunnet tonsillehypertrofi (29).

Tidlig postoperativ blødning

Hyppigheten av tidlig blødning var 2,2 %. Dette er sammenliknbart med tilsvarende studier (3, 17, 18). Tre pasienter med tidlig blødning hadde også seinblødning. Risikoen for seinblødning for pasienter med tidlig blødning er beskrevet tidligere (20), men må tolkes med forsiktighet i vår studie grunnet det lave antallet.

Begrensninger og svakheter

Studiens retrospektive design og manglende randomisering åpner for seleksjonsskjevhet, og resultatene må tolkes med forsiktighet.

Blødningstallene i vårt materiale er lave i forhold til liknende studier. Det gjelder også dersom man sammenlikner med andre norske øre-nese-hals-avdelinger (16). Til forskjell fra pasienter operert ved universitetsklinikker, har våre pasienter mindre komorbiditet og trolig mindre risiko for blødning, og en lavere andel komplikasjoner er derfor forventet. Hvorfor andre øre-nese-hals-avdelinger med lik størrelse og antatt lik pasientfordeling har til dels mye høyere andel postoperative blødninger i Tonsilleregisteret, gir ikke denne studien svar på. Imidlertid må den tidlige nevnte usikkerheten i registeret tas i mente ved slike sammenlikninger. Tilsvarende studier som denne ved andre avdelinger vil være nyttig for å avdekke relevante ulikheter i behandlingen.

I denne studien regnet vi en blødning som relevant dersom pasienten ble innlagt. Vurderingen av om en pasient bør innlegges, kan trolig variere noe mellom ulike leger og ulike klinikker. I tillegg vil nok de fleste ha lavere terskel for å innlegge barn. Ytterligere en faktor er pasient/pårørende, men vårt inntrykk er at terskelen er lav for å ta kontakt ved blødning. Andelen pasienter som trengte reoperasjon er slik sett et «hardere» endepunkt. Vår erfaring er at pasientene reiser lite i ukene etter tonsilleoperasjon, men i teorien kan noen av pasientene ha blitt behandlet for seinblødning ved et sykehus utenfor helseforetaket og dermed ikke blitt registrert i denne studien.

Konklusjon

Andelen pasienter med tidlig- og seinblødning etter tonsilleoperasjon var henholdsvis 2,2 % og 1,4 %. Til sammen 0,4 % måtte reopereres grunnet seinblødning. Vi fant økt risiko for seinblødning hos pasienter over 15 år og hos pasienter som hadde gjennomgått tidlig postoperativ blødning.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 9.10.2020, første revisjon innsendt 30.11.2020, godkjent 28.1.2021.

SVERRE MORTEN ZAHL

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

LITTERATUR

- 1 Helseatlas. Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE). Lest 28.1.2021.
- 2 Johnson LB, Elluru RG, Myer CM 3rd. Complications of adenotonsillectomy. *Laryngoscope* 2002; 112: 35–6.
- 3 De Luca Canto G, Pachêco-Pereira C, Aydinov S et al. Adenotonsillectomy complications: A meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 136: 702–18.
- 4 Wall JJ, Tay KY. Postoperative tonsillectomy hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am* 2018; 36: 415–26.
- 5 Østvoll E, Sunnergren O, Ericsson E et al. Mortality after tonsil surgery, a population study, covering eight years and 82,527 operations in Sweden. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 737–43.
- 6 Lowe D, van der Meulen J, Cromwell D et al. Key messages from the National Prospective Tonsillectomy Audit. *Laryngoscope* 2007; 117: 717–24.
- 7 Windfuhr JP, Chen YS, Remmert S. Hemorrhage following tonsillectomy and adenoidectomy in 15,218 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 281–6.
- 8 Windfuhr JP, Chen YS. Do changing trends in tonsil surgery affect hemorrhage rates? A longitudinal study covering 1,452,637 procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276: 2585–93.
- 9 Tomkinson A, Harrison W, Owens D et al. Risk factors for postoperative hemorrhage following tonsillectomy. *Laryngoscope* 2011; 121: 279–88.
- 10 Lowe D, van der Meulen J. Tonsillectomy technique as a risk factor for postoperative haemorrhage. *Lancet* 2004; 364: 697–702.
- 11 Østvoll E, Sunnergren O, Stalfors J. Increasing readmission rates for hemorrhage after tonsil surgery: A longitudinal (26 Years) national study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 158: 167–76.
- 12 Söderman AC, Odhagen E, Ericsson E et al. Post-tonsillectomy haemorrhage rates are related to technique for dissection and for haemostasis. An analysis of 15734 patients in the National Tonsil Surgery Register in Sweden. *Clin Otolaryngol* 2015; 40: 248–54.
- 13 Pinder DK, Wilson H, Hilton MP. Dissection versus diathermy for tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2011: CD002211.
- 14 Pynnonen M, Brinkmeier JW, Thorne MC et al. Coblation versus other surgical techniques for tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD004619.
- 15 Liu JH, Anderson KE, Willging JP et al. Posttonsillectomy hemorrhage: what is it and what should be recorded? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1271–5.
- 16 Wennberg S, Amundsen MF, Bugten V. Årsrapport 2019. Trondheim: Norsk tonsilleregister, 2020. Lest 28.1.2021.
- 17 Mueller J, Boeger D, Buentzel J et al. Population-based analysis of tonsil surgery and postoperative hemorrhage. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 3769–77.
- 18 Elinder K, Söderman AC, Stalfors J et al. Factors influencing morbidity after paediatric tonsillectomy: a study of 18,712 patients in the National Tonsil Surgery Register in Sweden. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 2249–56.
- 19 Omrani M, Barati B, Omidifar N et al. Coblation versus traditional tonsillectomy: A double blind randomized controlled trial. *J Res Med Sci* 2012; 17: 45–50.
- 20 Wei JL, Beatty CW, Gustafson RO. Evaluation of posttonsillectomy hemorrhage and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 229–35.
- 21 Ginström R, Silvola J, Saarnivaara L. Local bupivacaine-epinephrine infiltration combined with general anesthesia for adult tonsillectomy. *Acta Otolaryngol* 2005; 125: 972–5.
- 22 Bameshki AR, Razban M, Khadivi E et al. The effect of local injection of epinephrine and bupivacaine on post-tonsillectomy pain and bleeding. *Iran J Otorhinolaryngol* 2013; 25: 209–14.
- 23 Magdalena ML, Solé A, Blanco V et al. Histological analysis of tonsillectomies: relationship with surgical technique, post-operative pain and haemorrhage. *J Laryngol Otol* 2016; 130: 1142–6.
- 24 Kim MK, Lee JW, Kim MG et al. Analysis of prognostic factors for postoperative bleeding after tonsillectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 977–81.
- 25 Ikoma R, Sakane S, Niwa K et al. Risk factors for post-tonsillectomy hemorrhage. *Auris Nasus Larynx* 2014; 41: 376–9.
- 26 Hinton-Bayre AD, Noonan K, Ling S et al. Experience is more important than technology in paediatric post-tonsillectomy bleeding. *J Laryngol Otol* 2017; 131: S35–40.
- 27 Zhang LY, Zhong L, David M et al. Tonsillectomy or tonsillotomy? A systematic review for paediatric sleep-disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 103: 41–50.
- 28 Odhagen E, Stalfors J, Sunnergren O. Morbidity after pediatric tonsillotomy versus tonsillectomy: A population-based cohort study. *Laryngoscope* 2019; 129: 2619–26.
- 29 Odhagen E, Sunnergren O, Hemlin C et al. Risk of reoperation after tonsillotomy versus tonsillectomy: a population-based cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 3263–8.

EMILIA BØRHAUG

emilia.borhaug@gmail.com
Klinisk institutt 1
Universitetet i Bergen

CHRISTIAN ALEXANDER VEDELER

Nevrologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus
Klinisk institutt 1
Universitetet i Bergen

Nevrosarkoidose – en pasientserie

BAKGRUNN

Nevrosarkoidose er en sjelden form for sarkoidose som affiserer nervesystemet. Formålet med studien var å kartlegge kliniske manifestasjoner, utredningsfunn og behandlingsstrategier hos pasienter med nevrosarkoidose.

MATERIALE OG METODE

Studien vurderte retrospektivt 17 pasienter med sikker, sannsynlig og mulig nevrosarkoidose diagnostisert i perioden 2008–19 ved Nevrologisk avdeling ved Haukeland universitetssjukehus.

RESULTATER

Gjennomsnittlig prevalens av sikker, sannsynlig eller mulig nevrosarkoidose i Vestland fylke var 2,7 per 100 000 innbyggere i den aktuelle perioden. Debutform var sentralnervøs affeksjon (8 av 17), hydrocefalus (5 av 17) og kranial nevropati (5 av 17). Det var funn som ved sarkoidose ved kontrastforsterket magnetisk resonans-

tomografi (MR) av sentralnervesystemet hos 14 av 17 pasienter, funn ved positronemisjontomografi (PET) hos 7 av 8, og funn ved computertomografi (CT) av thorax hos 12 av 16. Cerebrospinalvæsken hos 15 av 15 pasienter hadde avvik, og biopsiverifisering forelå hos 13 av 15 pasienter. 16 av 17 pasienter hadde symptomforbedring eller stabilisering med prednisolon og/eller annen immunterapi.

FORTOLKNING

Nevrosarkoidose affiserer både det sentrale og det perifere nervesystemet. Cerebrospinalvæskeundersøkelse og kontrastforsterket MR er viktige metoder for å oppdage inflammasjon. Biopsi er nødvendig for å stille sikker diagnose, men lar seg ikke alltid gjennomføre. PET kan brukes som supplement til andre undersøkelser for å vurdere ulike organmanifestasjoner og for å avdekke biopsilokalisasjon. Behandlingsresponsen er god med kortikosteroider og eventuelt annen immunterapi.

HOVEDFUNN

Hyppige funn ved nevrosarkoidose var kranial nevropati, ulik sentralnervøs affeksjon og hydrocefalus.

Kontrastforsterket MR og analyse av cerebrospinalvæske var viktige diagnostiske hjelpemidler for å påvise nevrosarkoidose.

Langvarig behandling med prednisolon og/eller annen immunterapi hadde god effekt på nevrosarkoidose.

Nevrosarkoidose er en sjelden, ikke-nekrotiserende, granulomatøs sykdom, hvor både det sentrale og det perifere nervesystemet rammes. Tilstanden manifesterer seg oftest som ledd i systemisk sarkoidose, og sees hos 5–15 % av sarkoidosepasienter (1). Samtidig sarkoidose sees oftest i lunger, øyne og hud (2). Prevalens av nevrosarkoidose er ca. 1 av 100 000 (3), og sykdommen opptrer hyppigst i aldersgruppen 40–50 år (4).

Positiv nervevevsbiopsi gir sikker diagnose (5). CT av thorax og PET samt bronkoalveolær lavage (BAL) med måling av CD4⁺/CD8⁺-ratio kan avdekke ekstranevralt biopsilokalisasjoner. Kontrastforsterket MR er den mest sensitive, ikke-invasive metoden for å utrede nevrosarkoidose, og et typisk funn er leptomeningeal kontrastoppladning (2, 6). Analyse av cerebrospinalvæske er viktig for å vurdere differensialdiagnoser. Analysen kan ved nevrosarkoidose være normal eller vise lett inflammasjon og forhøyet nivå av angiotensin-konverterende enzym (ACE) (1, 7).

Behandling inkluderer kortikosteroider og eventuelt annen immunterapi, og tilpasses hver enkelt pasient (2, 3). Formålet med vår studie var å kartlegge kliniske manifestasjoner, utredning og behandling ved nevrosarkoidose ved Haukeland universitetssjukehus i en elleveårsperiode.

Materiale og metode

Studien er godkjent av personvernombudet ved Haukeland universitetssjukehus (prosjektnr. 292). I perioden 2008–19 var 19 pasienter registrert med ICD-10-diagnosekode D86.8

(sarkoidose med andre og kombinerte lokalisasjoner). Inklusjonsstatus ble vurdert etter de Marangoni-modifiserte Zajicek-kriteriene (5) for sikker, sannsynlig eller mulig nevrosarkoidose (tabell 1). Dette medførte inklusjon av 17 pasienter. Behandlingsrespons ble vurdert etter funksjonsskåren *modified Rankin Scale* (mRS) (8). Vi kartla demografi, debutsymptomer, utredning, behandling og oppfølging.

Resultater

Pasientdemografi

Studien inkluderte ni menn og åtte kvinner, med gjennomsnittsalder for sykdomsdebut på 52 år (standardavvik 12). Gjennomsnittlig prevalens i Vestland fylke var 2,7 per 100 000 innbyggere i den aktuelle perioden. Oppfølgingstid ved Nevrologisk avdeling var i gjennomsnitt 26 måneder (standardavvik 25).

Kliniske debutformer

Sentralnervøs affeksjon med affeksjon av cerebellum eller nervus facialis, myelitt, hypofyse-svikt, vaskulitt eller nevropsykiatrisk sykdom (psykose og depresjon) var til stede hos 8 av 17 pasienter (tabell 2). Kranial nevropati (nn. facialis, vestibulocochlearis og opticus) var debutform hos 5 av 17 pasienter, og 5 av 17 pasienter debuterte med hydrocephalussymptom. Gjennom sykdomsforløpet hadde 12 av 17 pasienter flere nevrologiske manifestasjoner.

Utredning

MR viste avvikende funn hos 14 av 17 pasienter, hvorav 8 av 14 hadde leptomeningeal kontrastoppladning, og 5 fikk påvist spinal nevrosarkoidose. PET viste funn forenlige med ekstranevralt sarkoidose hos 6 av 8 pasienter, og hos 1 av 8 funn forenlige med nevrosarkoi-

dose. CT thorax viste sannsynlig sarkoidose hos 12 av 16 pasienter. Ekstranevralt organmanifestasjon ble påvist med PET eller CT thorax hos 15 pasienter i form av affeksjon av lymfeknuter (11 av 15), lunger (9 av 15), øyne (5 av 15) og milt, lever og neseslimhinne (4 av 15). Biopsiverifisering forelå hos 13 av 15 pasienter, og 1 av 2 hadde økt CD4⁺/CD8⁺-ratio i BAL-væske.

Lumbalpunksjon ble utført hos 15 av 17 pasienter, og cerebrospinalvæsken viste én eller flere avvikende parametere: økt nivå av leukocytter (13 av 15), økt nivå av protein (12 av 15), oligoklonale bånd (9 av 15), redusert glukosenivå (3 av 15) og økt ACE-nivå (4 av 12). 3 pasienter hadde sikker, 9 hadde sannsynlig og 5 hadde mulig nevrosarkoidosediagnose etter Marangoni-kriteriene (5) (tabell 1).

Behandling

Alle pasientene fikk første behandling med prednisolon, og hos 13 av 17 var det god initial effekt med minst ett poengs bedring i mRS-skår. 6 av 17 pasienter hadde bivirkninger som vektøkning, diabetes mellitus og psykiske symptomer, og 2 pasienter hadde sykdomsprogresjon til tross for behandlingen. 15 pasienter fikk i tillegg annen immunterapi. 8 pasienter fikk behandling med azatioprin med sykdomsstabiliserende effekt, men hos 5 pasienter ble behandlingen seponert på grunn av bivirkninger. 5 pasienter fikk mykofenolat, og 4 opplevde symptombedring. 5 pasienter fikk metotreksat, hvorav 3 opplevde symptombedring. 3 pasienter fikk rituximab, hvorav 2 opplevde symptomstabilisering. 2 pasienter fikk enten ciklosporin eller infliximab, men infliximab ble seponert grunnet bivirkning. 6 pasienter prøvde tre eller flere medikamenter. 12 av 17 pasienter brukte minst ett medikament mot nevrosarkoidose ved siste oppfølging. 4 pasienter med hydrocefalus fikk innlagt ventrikuloperitoneal shunt

Tabell 1 Inklusjonskriterier for sikker, sannsynlig og mulig nevrosarkoidose.

| Klassifisering av nevrosarkoidose | Marangoni-modifisert Zajicek-kriterium (5) |
|-----------------------------------|--|
| Sikker | Positiv nervevevsbiopsi |
| Sannsynlig | Inflammasjon i sentralnervesystemet (MR eller cerebrospinalvæske), positiv histologisk prøve fra ekstranevralt vev og/eller positivt resultat fra to eller flere av følgende: gallium-skann ¹ , CT thorax, bronkoalveolær lavage med CD4 ⁺ /CD8 ⁺ > 3,5 eller cerebrospinalvæske med CD4 ⁺ /CD8 ⁺ > 5 |
| Mulig | Fravær av histologisk bekreftelse på sarkoidose og utelukkelse av andre inflammatoriske sykdommer |

¹ Ettersom PET er en mer sensitiv metode enn Gallium-skann (6), ble PET brukt som delkriterium i studien

Tabell 2 Kliniske debutformer av nevrosarkoidose hos pasienter utredet ved Nevrologisk avdeling ved Haukeland universitetssjukehus i perioden 2008–19. Klinisk debutform regnes som første registrerte nevrologiske manifestasjon som skyldes nevrosarkoidose. Én pasient presenterte både cerebellar affeksjon og facialispårese.

| Klinisk debutform | Antall pasienter (n = 17) |
|--------------------------------------|---------------------------|
| Hydrocefalus | 5 |
| Kranial nevropati ¹ | 5 |
| Sentralnervøs affeksjon ² | 8 |

¹ Affeksjon av nervus facialis, n. vestibulocochlearis eller n. opticus.

² Affeksjon av cerebellum eller nervus facialis, myelitt, hypofysesvikt, vaskulitt eller nevropsykiatrisk sykdom (psykose og depresjon).

med god effekt. 10 av 17 pasienter opplevde minst ett poengs bedring i mRS-skår fra første til siste registrerte journalnotat, mens 6 pasienter opplevde ingen endring i mRS-skår.

Diskusjon

Vi fant en prevalens av nevrosarkoidose på 2,7 per 100 000, noe som er høyere enn tidligere rapportert (3). Det kan skyldes at vår studie også inkluderte pasienter med mulig nevrosarkoidose.

I vårt materiale var det ulike debutformer av nevrosarkoidose – affeksjon av både det sentrale og det perifere nervesystemet samt hydrocefalus. I andre studier er hydrocefalus rapportert som mindre vanlig (3, 4). Vi fant oftere patologisk cerebrospinalvæske enn det som tidligere har vært rapportert (6). Det kan skyldes ulik hyppighet av perifere nevropatier i forskjellige studier. Nevrosarkoidosepasienter med isolert facialispårese har ofte normal cerebrospinalvæske (2), men i vår studie hadde flertallet multiple nevrologiske manifestasjoner. Forhøyet ACE-nivå i cerebrospinalvæsken har lav sensitivitet, men høyere spesifisitet for nevrosarkoidose (7). Forhøyet ACE-nivå i cerebrospinalvæsken forsterker derfor mistanken om nevrosarkoidose, men har begrenset nytteverdi.

Kontrastforsterket MR er en sensitiv undersøkelsesmetode for å påvise nevrosarkoidose (6). Kun 3 av våre pasienter hadde MR-funn uten tegn til nevrosarkoidose. PET er en sensitiv metode ved diagnostikk av sarkoidose (9), og 7 av 8 pasienter med PET-undersøkelse hadde funn som indikerte sarkoidose. PET-funn er ikke spesifikke for sarkoidose, og 2 av 7 pasienter fikk ikke PET-funn verifisert med biopsi.

Prednisolon i monoterapi var oftest tilstrekkelig behandling ved isolerte kraniale nevropatier. Det bør tilstrebes langsom nedtrapping av steroidbehandling med kliniske kontroller, og eventuelt med kontrastforsterket

MR. Pasienter med multiple og/eller mer alvorlige nevrologiske manifestasjoner hadde behov for langvarig immunterapi. I slike tilfeller bør en gi annen immunterapi for å unngå steroidbivirkninger. Azatioprin er et vanlig brukt steroidsparende medikament som kan forsøkes, men i vår studie måtte flere pasienter seponere behandlingen grunnet bivirkninger. Annen immunterapi som kan være effektiv, er behandling med mykofenolat, metotreksat, infliximab eller rituximab (2, 8, 9). Det finnes ikke konsensus for valg av andrelinjebehandling, og dette må ofte prøves ut for den enkelte pasient. I vår studie var disse behandlingene effektive, men kun én pasient forsøkte infliximab. Årsak til ulike behandlingsvalg var dels kontraindikasjoner for noen av medikamentene, dels manglende effekt som gjorde at man skiftet medikament. Seks pasienter prøvde tre eller flere medikamenter før optimal behandling ble oppnådd. Ventrikuloperitoneal shunt er aktuelt for pasienter med hydrocefalus. Ved neuroendokrin manifestasjon eller annen organmanifestasjon må behandlingen som regel koordineres med andre avdelinger. Behandlingsvalg, varighet og oppfølging må tilpasses hver enkelt pasient, da sykdomsforløp og alvorlighetsgrad av symptomer varierer.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 22.4.2020, første revisjon innsendt 18.7.2020, godkjent 18.1.2021.

EMILIA BØRHAUG

er sjettedeårs medisinstudent.

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

CHRISTIAN ALEXANDER VEDELER

er overlege og professor.

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

LITTERATUR

- 1 Terushkin V, Stern BJ, Judson MA et al. Neurosarcoidosis: presentations and management. *Neurologist* 2010; 16: 2–15.
- 2 Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Presse Med* 2012; 41: e331–48.
- 3 Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 297–304.
- 4 Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. *QJM* 2009; 102: 449–60.
- 5 Marangoni S, Argentiero V, Tavolato B. Neurosarcoidosis. Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy. *J Neurol* 2006; 253: 488–95.
- 6 Hebel R, Dubaniewicz-Wybieralska M, Dubaniewicz A. Overview of neurosarcoidosis: recent advances. *J Neurol* 2015; 262: 258–67.
- 7 Khoury J, Wellik KE, Demaerschalk BM et al. Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme for diagnosis of central nervous system sarcoidosis. *Neurologist* 2009; 15: 108–11.
- 8 Fritz D, Timmermans WMC, van Laar JAM et al. Infliximab treatment in pathology-confirmed neurosarcoidosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e847.
- 9 Tana C, Wegener S, Borys E et al. Challenges in the diagnosis and treatment of neurosarcoidosis. *Ann Med* 2015; 47: 576–91.

LUDVIK HOVDA LIEN

ludviklien@gmail.com
 Det helsevitenskapelige fakultet
 Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet

ØYSTEIN GRIMSTAD

Seksjon for hudsykdommer
 Nevro-, hud- og revmatologisk avdeling
 Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø
 Helsevitenskapelig fakultet
 Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet

THRASYVOULOS TZELLOS

Avdeling for hudsykdommer
 Nordlandssykehuset Bodø
 Helsevitenskapelig fakultet
 Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet

Tiltak ved akutt forverring av hidrosadenitt

Hidrosadenitt er en kronisk hudsykdom som kan gi gjentatte utbrudd av smertefulle lesjoner. Riktig behandling vil redusere smerte og risiko for residiv. For abscesser og sinusganger anbefales kirurgisk fjerning av lesjonenes tak, såkalt deroofing, fremfor insisjon. For noduli eller abscesser kan steroidinjeksjon i lesjoner også være aktuelt.

Hidrosadenitt (engelsk: *hidradenitis suppurativa*) er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med utgangspunkt i hårfolliklene (1). Typisk for tilstanden er røde og verkende noduli eller abscesser i intertriginøse områder (2). Tilstanden omtales også som invers akne. Pasienter vil plages med gjentatte residiv av lesjoner, ofte også med sekresjon fra sinustrakter i huden. Symptomene har en betydelig negativ innvirkning på livskvalitet, spesielt under utbrudd, hvor smertene kan være invalidise-

rende (1). Pasientene har da behov for omgående behandling. Akutt forverring av hidrosadenitt er derfor ikke en uvanlig problemstilling, både hos fastleger, på legevakter og for kirurger i vakt.

Selv om diagnosen er kjent, kan det være vanskelig å vite hvordan man best skal behandle en forverring. Denne artikkelen er ment som en veileder for leger i førstelinjetjenesten angående håndtering av akutte forverringer, med særskilt vekt på to prosedyrer. Rådene baserer seg på eksisterende litteratur, erfaringer fra egen klinisk praksis og en nylig utgitt norsk veileder for behandling av hidrosadenitt (1, 3, 4).

Epidemiologi

Hidrosadenitt har en estimert prevalens på rundt 1% og forekommer noe oftere hos kvinner (2). Debut er typisk sent i puberteten og tidlig voksenalder, men tilstanden kan også debutere hos barn og eldre voksne. Mange pasienter har plager i flere år før de får korrekt diagnose. Tall fra et nordisk kvalitetsregister (HISREG) viser en mediantid på syv år fra symptomer til diagnose (5).

De viktigste risikofaktorene er røyking og overvekt (2). Mange pasienter oppgir også å ha andre familiemedlemmer med hidrosadenitt. Pasienter med hidrosadenitt er mer utsatt for inflammatorisk tarmsykdom, spondyloartropati, metabolsk sykdom og kardiovaskulær sykdom samt psykiske plager som angst og depresjon (6).

Patofysiologi

Årsaksforholdene ved hidrosadenitt er fortsatt ikke klarlagt. Tilstanden betraktes som en forstyrrelse i follikulært epitel i hud med apokrine kjertler. I starten tilstoppes follikler med keratinplugg (2). Etter hvert sprekker folliklene, hvorpå innholdet utløser en sekundær inflammasjon som ødelegger follikkelapparatet og tilstøtende dermalt og subkutant vev.

Predisponerte pasienter har sannsynligvis forstyrrelser i både keratiniseringen og regulering av immunsystemet (2). Hidrosadenitt betraktes ikke som en infeksjonssykdom, men nyere studier viser at samspillet mellom bakterier og immunsystem sannsynligvis spiller en viktigere rolle enn først antatt (2).



Figur 1 Eksempler på typiske lesjoner ved hidrosadenitt: inflammatoriske noduli (a), abscess (b) og sinus/sinusganger (c).

Diagnostikk

Diagnosen hidrosadenitt stilles klinisk, basert på tre kriterier (1): lesjonenes lokalisasjon og utseende samt pasientens sykdomsforløp (ramme 1). Hurleys klassifikasjon er det mest brukte graderingsystemet for alvorlighetsgrad i affisert område (1). Ved Hurley grad 1 er det lokaliserte enkeltlesjoner uten sinustrakter, mens det ved grad 3 er utbredt affeksjon av hele området.

Behandling

Behandlingen av hidrosadenitt avhenger av sykdommens utbredelse og utseende, samt grad av aktivitet i lesjoner. I de fleste tilfeller

Ramme 1

| |
|--|
| Diagnostiske kriterier og kliniske kjennetegn ved hidrosadenitt (1) |
| Typisk lokalisasjon |
| Intertriginøse områder, vanligst i armhule, lyske, perianalt, på nates og under brystene hos kvinner. |
| Typisk utseende |
| Dype inflammatoriske noduli (solide, erytematøse, smertefulle runde lesjoner < 2 cm, i hud eller underhud); abscesser (varierende myke, erytematøse, smertefulle, runde lesjoner > 2 cm); sinustrakter (faste, erytematøse, ofte smertefulle, drenerende, lineære lesjoner i hud eller underhud > 2 cm). Flere kommuniserende sinustrakter kan danne gangsystemer, eventuelt også med åpninger til overflaten (figur 1). |
| Kronisk forløp |
| Minst to inflammatoriske lesjoner over seks måneder. |

er langvarig behandling nødvendig (1). Røykeslutt og vektnedgang anbefales for alle pasienter der dette er aktuelt. Førstevalg ved lokalisert sykdom er topikal klindamycin, mens man for mer utbredt sykdom bruker systemisk tetrasyklin. Pasienter med dårlig respons på slik behandling eller gjentatt forverring anbefales henvist til hudspesialist. Adalimumab – et biologisk legemiddel – har vist å kunne redusere antall lesjoner og smerter forbundet med hidrosadenitt ved behandling over tid (7). Medikamentet ble nylig godkjent for bruk i Norge for forskrivning av hudspesialister (8).

Injeksjon av triamcinolon – et kortikosteroid – i lesjoner kan sannsynligvis hindre videre utvikling av lesjonene og ha effekt i utvalgte tilfeller (9). Klinisk erfaring er at injeksjon av et kortikosteroid i en akutt forverret nodul eller abscess kan ha rask lindrende effekt. Denne metoden anbefales av ledende fagmiljøer (4).

Triamcinoloninjeksjoner har vært i utstrakt bruk mot hidrosadenittlesjoner, til tross for at det lenge var vist effekt kun gjennom én enkelt casestudie (10). De siste to årene har det tilkommet flere studier hvor ulike mengder steroid er vurdert. I et randomisert forsøk ble det gitt 0,1 mL legemiddel svarende til 1 og 4 mg triamcinolon, uten at man så bedre effekt enn i placebogruppen (11). I tre andre studier ble det injisert inntil 1 mL triamcinolon i konsentrasjon 20–40 mg/mL, avhengig av lesjonens størrelse (9, 12, 13). Man så da en signifikant reduksjon av lesjoner og smerter, noe som kan tyde på at høyere doser steroid trengs for god effekt, og at en individuell vurdering av lesjoner er viktig. Basert på studier og klinisk erfaring, vurderes risiko for alvorlige bivirkninger, atrofi eller infeksjon å være minimal.

Behandlingen gjennomføres ved å trekke triamcinolon (40 mg/mL) opp i en sprøyte. Det aktuelle hudområdet desinfiseres, og kanylen stikkes så vinkelrett inn i huden på siden av nodulen og rettes på skrå inn mot senter av lesjonen, hvorpå 0,2–0,5 mL av medikamentet deponeres (13). Injeksjon av inntil 1 mL er å anse som trygt, men er sjeldent nødvendig (12). Prosedyren kan gjentas på flere lesjoner ved behov.

Kirurgisk behandling er aktuelt ved moderat til alvorlig sykdom, og det finnes flere prosedyrer som kan være helbredende for kroniske lesjoner i en rolig fase av sykdommen (4). Ved utbrudd av smertefulle og spente abscesser kan det være nærliggende å vurdere insisjon og drenering, men dette bør unngås, ettersom man i studier har sett nær 100 % residiv og ingen dokumentert effekt på smerter (14). En teknikk som i engelsk faglitteratur omtales som *deroofing* (direkte oversatt: takfjerning) er å foretrekke, grunnet lavere residivrate på rundt 15–30 % (14-17). Teknikken er veletablert praksis for behandling av drenerende sinustrakter (4), og kan også gjøres på modne abscesser hvis disse er residiv av tidligere lesjoner.

Prosedyren kan utføres på et normalt utstyrt legekantor, men prinsippene brukes også ved større kirurgiske inngrep på sykehus. Mindre komplikasjoner, som lokal infeksjon, blødning og vevskade forekommer i 5–10 % av tilfellene (14-16). Takfjerningen gjennomføres ved at hudområdet avmerkes, desinfiseres og lokalbedøses med ringinfiltrasjon rundt lesjoner. Med skalpell åpner man forsiktig opp midt i lesjonen og fjerner purulent materiale før man går videre. Ved hjelp av en knoppsonde undersøkes utbredelsen av sinustrakter i lesjonen. Med en skarp saks åpnes

«taket» over lesjonen, slik at alle affiserte områder avdekkes. Inflammasjonsmateriale og vevsrester fjernes, først med kompress og deretter med en skarp skjje (kyrette). Nøye fjerning av affisert vev – uten å skade normalvevet under – reduserer risiko for residiv ytterligere (16). Dype sårhuler fylles med hydrofiberbandasje, og over såret legges absorberende skumbandasje. Etter ca. en ukes tid kan man

gå over til tørre kompresser eller salvekompresser. Sårene gror som regel innen 2–5 uker, avhengig av størrelsen (16, 17).

Konklusjon

Hidrosadenitt er en alvorlig hudlidelse med hyppig forverring og residiv. Smertefulle lesjoner kan behandles av allmennpraktiserende leger eller på kirurgiske sykehusavdelinger.

Intralesjonelle injeksjoner av kortikosteroid og fjerning av overliggende vev gjennom «deroofting» er to enkle kliniske prosedyrer som kan være nyttige i behandling av disse pasientene.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 31.8.2020, første revisjon innsendt 11.12.2020, godkjent 2.2.2021.

LUDVIK HOVDA LIEN

er medisinstudent.

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

Han har bidratt med litteratursøk og skriving av manus.

ØYSTEIN GRIMSTAD

er spesialist i hud- og veneriske sykdommer, ph.d., overlege ved seksjon for hudsykdommer og førsteamanuensis.

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

Han har bidratt med idé samt faglig og språklig tilbakemelding.

THRASYVOULOS TZELLOS

er spesialist i hud- og veneriske sykdommer, M.Sc., ph.d., og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har tidligere sittet i styret til UCL og Sanofi, og sitter i styret til Abbvie.

Han har mottatt forelesningshonorar fra sistnevnte.

Sykehuset (UNN Harstad) mottar også finansiell støtte fra Abbvie og UCB for fase 2 og 3 studier.

Han har bidratt med faglig og språklig tilbakemelding.

LITTERATUR

- Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 619–44.
- Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 1045–58.
- Danielsen K, Tzellos T, Antonsen OH et al. Veileder for behandling av hidradenitis suppurativa i Norge. Oslo: Norsk forening for dermatologi og venerologi, 2019. Lest 17.12.2019.
- Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA et al. A comparison of international management guidelines for hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2021; 237: 81–96.
- Grimstad Ø, Tzellos T, Dufour DN et al. Evaluation of medical and surgical treatments for hidradenitis suppurativa using real-life data from the Scandinavian registry (HISREG). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 1164–71.
- Tzellos T, Zouboulis CC. Review of comorbidities of hidradenitis suppurativa: Implications for daily clinical practice. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020; 30: 63–71.
- Kimball AB, Okun MM, Williams DA et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016; 375: 422–34.
- Beslutningsforum. Beslutning i beslutningsforum for nye metoder: Adalimumab (Humira). Lest 16.12.2019.
- García-Martínez FJ, Vilarrasa Rull E, Salgado-Boquete L et al. Intralesional corticosteroid injection for the treatment of hidradenitis suppurativa: a multicenter retrospective clinical study. *J Dermatol Treat* 2019; 31: 1–5.
- Riis PT, Boer J, Prens EP et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 1151–5.
- Fajgenbaum K, Crouse L, Dong L et al. Intralesional triamcinolone may not be beneficial for treating acute hidradenitis suppurativa lesions: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dermatol Surg* 2020; 46: 685–9.
- Garelik J, Babbush K, Ghias M et al. Efficacy of high-dose intralesional triamcinolone for hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* 2021; 60: 217–21.
- Salvador-Rodríguez L, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Ultrasound-assisted intralesional corticosteroid infiltrations for patients with hidradenitis suppurativa. *Sci Rep* 2020; 10: 13363.
- Kohorst JJ, Baum CL, Otley CC et al. Surgical management of hidradenitis suppurativa: Outcomes of 590 consecutive patients. *Dermatol Surg* 2016; 42: 1030–40.
- Blok JL, Boersma M, Terra JB et al. Surgery under general anaesthesia in severe hidradenitis suppurativa: a study of 363 primary operations in 113 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1590–7.
- Dahmen RA, Gkalpakiotis S, Mardesicova L et al. Deroofing followed by thorough sinus tract excision: a modified surgical approach for hidradenitis suppurativa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 698–702.
- van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 475–80.

FREDRIK EIKA

eikafredrik@gmail.com
Medisinsk avdeling
Diakonhjemmet Sykehus

JOHNNY VEGSUNDVÅG

Kardiologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Ålesund sjukehus

HÅKON JOHANSEN

Avdeling for nukleærmedisin og medisinsk fysikk
St. Olavs hospital

HALLVARD FREMSTAD

Revmatologisk avdeling
Ålesund sjukehus

HILDE HELLEBUST HAALAND

Kardiologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Ålesund sjukehus

En kvinne i 50-årene med venstre grenblokk og tilbakevendende arytmier

En kvinne i 50-årene utviklet symptomer i form av tørrhoste og ukarakteristiske brystmerter. Den påfølgende tiden var preget av tilbakevendende arytmier og etter hvert svekket hjertefunksjon. Tverrfaglig utredning identifiserte en sjelden tilstand.

En kvinne i 50-årene oppsøkte fastlegen grunnet tørrhoste, diskre trykk for brystet både i hvile og aktivitet samt opplevelse av mangelfull pulsstigning ved aktivitet. Ved undersøkelse var det obstruktive fremmedlyder over lungene. EKG viste normal sinusrytme med tilkommet venstre grenblokk. Pasienten var overvektig, med BMI på 32 kg/m², og hadde aldri røkt. Fra tidligere hadde hun migrene og lett forhøyet blodtrykk. Kandesartan 8 mg daglig var eneste faste legemiddel. Bortsett fra diabetes mellitus type 1, arteriell hypertensjon og hypotyreose forelå det ingen sykdommer i familien. Fastlegen startet opp med inhalasjonsbehandling med steroider

og betaagonister på mistanke om obstruktiv lungesykdom, men etter to uker hadde ikke dette hatt effekt på symptomene. Røntgen toraks var uten patologiske funn. Hun ble henvist til videre vurdering ved sykehuset.

Differensialdiagnosene ved tørrhoste og brystmerter er mangfoldige og inkluderer patologi i luftveier, lunger, hjerte, øvre gastro-intestinalkanal og brystkasse. Venstre grenblokk vil ofte være assosiert med underliggende hjertesykdom, men kan også skyldes isolert progressiv degenerasjon i hjertets ledningssystem.

Ved påfølgende poliklinisk sykehusutredning tre uker senere forelå det normal organstatus ved generell klinisk undersøkelse og ingen fremmedlyder over lungene. Hun var afebril, hadde forhøyet blodtrykk på 160/77 mm Hg, og EKG viste regelmessig sinusbradykardi på 52 slag/min, normal PQ-tid, venstre grenblokk med QRS-varighet 128 ms og repolariseringsendringer. Oksygenmetning, gassdiffusjonsmåling og spirometriefunn lå innenfor det normale. Røntgen toraks var fortsatt uten patologiske funn.

Bred blodprøveutredning viste subklinisk hypo-

tyreose med tyreoidestimulerende hormon (TSH) 3,8 mU/L (referanseområde 0,5–3,6) og fritt T₄ 15 pmol/L (11–17). Ellers var det normale funn, inklusiv troponin T, B-type natriuretisk peptid (BNP), senkningsreaksjon (5 mm/t), angiotensin-konverterende enzym (ACE) og antinukleære antistoffer.

Ekkokardiografi viste en normalt dimensjonert venstre ventrikel med endediastolisk diameter 4,4 cm (≤ 5,5), normal systolisk sammentrekking med ejeksjonsfraksjon >50 % og normalt fyllingstrykk. Ventrikkelen hadde normale veggtykkelser på 9 mm uten lokale veggfortynninger. Det forelå ingen dyssynkroni mellom venstre ventrikkels veggavsnitt, noe som ofte forekommer sekundært til venstre grenblokk. Høyre ventrikel var normalt fungerende med grensehøyt systolisk pulmonalarterietrykk estimert til 39 mm Hg. Ved arbeids-EKG utviklet hun verken brystmerter eller arytmier, men hadde venstre grenblokk under hele belastningen. En litt lav pulsstigning til 117 slag/min ble relatert til prematur avsluttet belastning.

På grunn av brystmertene og venstre grenblokk ble hun neste dag poliklinisk videre utredet med stressekkokardiografi i form av trinnvis økende dobutamininfusjon. Grunnet ikke-tilfreds-

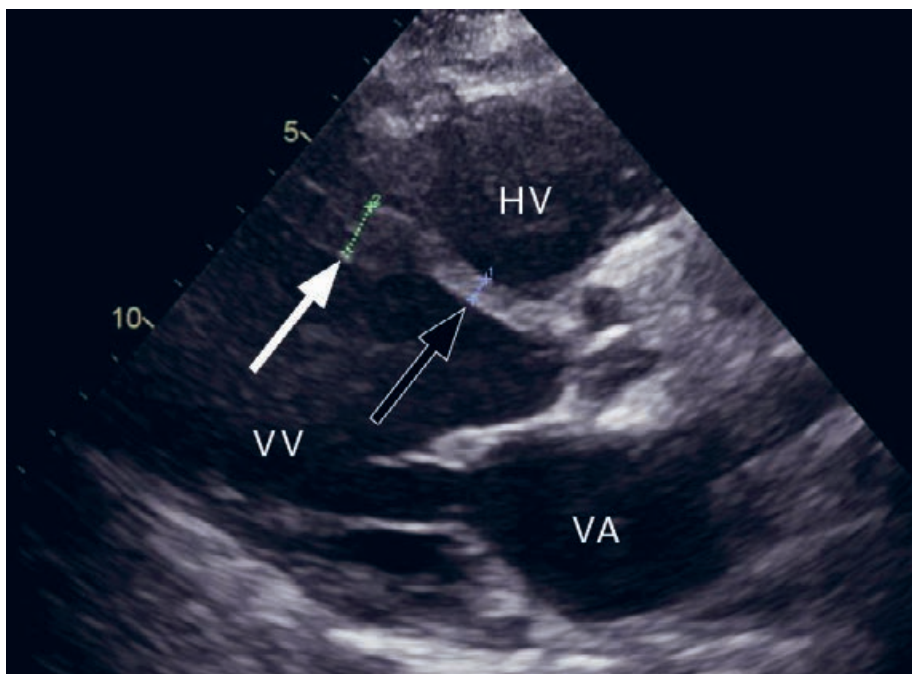
stillende sinusfrekvensstigning til bare 100 slag/min, ble det til sist på høyeste dobutaminnivå gitt tillegg av atropin intravenøst. Det oppstod deretter atrieflutter med rask ventrikkelfrekvens på ca. 200 slag/min, men uten at pasienten ble be-sværet. Man stanset dobutamininfusjonen og ga metoprolol intravenøst, med påfølgende ventrikkelfrekvensreduksjon til ca. 120 slag/min. Under belastningen tilkom det normal kontraksjons-økning i alle myokardavsnitt. Pasienten ble elektrokonvertert i to omganger før hun slo om fra atrieflutter til stabil sinusrytme.

Stressekkundersøkelsen ga ikke holdepunkt for obstruerende koronarsykdom. Videre hadde ekkokardiografi vist normale forhold. Det ble derfor konkludert med at hennes venstre grenblokk sannsynligvis var degenerativt betinget, noe som ikke er uvanlig. Utløsning av supraventrikulære takyarytmier kan en sjelden gang forekomme ved dobutamin-stressekkokardiografi, og atrieflutterepisoden under stressekkundersøkelsen ble derfor tilskrevet dette. Utredningen var for øvrig normal. Hun forlot sykehuset med en økning av kandesartan til 16 mg daglig for å bedre blodtrykket.

To uker seinere fikk pasienten residiv av rask atrieflutter og ble innlagt på medisinsk avdeling. Her ble hun elektrokonvertert og satt på peroral antikoagulasjonsbehandling med rivaroksaban 20 mg daglig samt sotalol 80 mg to ganger daglig. Røntgen toraks viste fortsatt normale funn, men tørrhosten vedvarte. Betablokker ble etter hvert seponert grunnet sinusbradykardi rundt 30-tallet per minutt, med ledsagende svimmelhet.

De påfølgende ukene ble pasienten innlagt med rask atrieflutter og fikk elektrokonvertering seks ganger. 24 timers EKG-registrering viste syk sinusknute med intermitterende sinoatrialt (SA) blokk med enkelte pauser, hvorav den lengste var på 2,8 sekunder. Hun anga ingen kardiale plager under rytmeregistreringen, og det ble ikke funnet indikasjon for permanent pacemaker. Pasienten ble overflyttet til regionsykehus og behandlet med isthmusablasjon. Under prosedyren fikk hun forbigående sinusarrest og persisterende totalt AV-blokk, og det ble lagt temporær pacemaker. Denne ble senere erstattet av en permanent tokammer-pacemaker. Ekkokardiografi etter ablasjonsprosedyren viste ikke nyoppståtte forandringer.

Ved poliklinisk oppfølging tre måneder etter ablasjonen beskrev pasienten dårlig fysisk kapasitet og en følelse av å ikke få adekvat pulsstig-



Figur 1 Parasternalt langaksebilde. Ventrikkelseptum fortyknet proximalt (sort pil, 5 mm) og normalt distalt (hvit pil, 11 mm).

ning ved aktivitet, i tillegg til at hun tidvis våknet opp om natten med litt tung pust. Hun angav også plager med ekstraslag og kortvarige hjerte-bankepisoder. Avlesning av pacemakerminnet viste hyppige supraventrikulære ekstrasystoler og dårlig kammerfrekvensstigning ved aktivitet.

Hun fikk bedring av hjertebankplagene etter innsetting av metoprolol depottabletter 50 mg daglig. Imidlertid var det forhøyning i NT-proBNP til 2 078 ng/L (0–247), alaninaminotransferase (ALAT) til 74 U/L (10–45), aspartataminotransferase (ASAT) til 52 U/L (15–35) og laktatdehydrogenase (LD) til 263 U/L (105–205). Det ble gjort ny ekkokardiografi som viste forhøyet fyllingstrykk i venstre ventrikkel, tilkommet redusert sammen-trekking i ventrikkelseptum og fortsatt godt fungerende høyre ventrikkel. Det ble startet med bumetanid 1 mg daglig, og kandesartan ble trap-pet opp til 32 mg daglig.

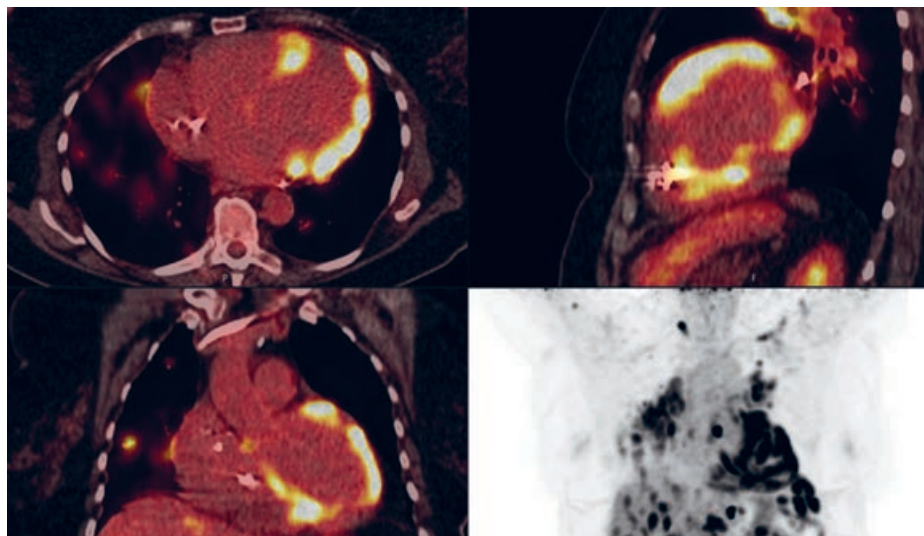
Problemene med dårlig pulsstigning ved aktivitet ble knyttet til utilstrekkelig innstilling av pacemakerens kronotrope aktivitetsrespon-s, og denne ble gjort mer følsom. Den reduserte sammentrekkingen i ventrikkelsep-tum ble tillagt høyre ventrikkel-pacing.

Ved kontroll et halvt år senere beskrev pasienten økende plager med tung pust, nå etter 50–100 me-

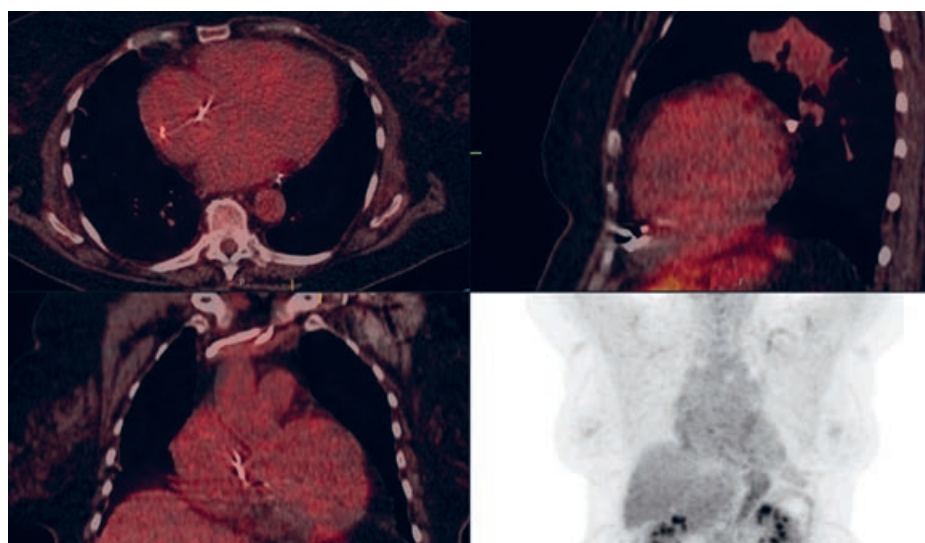
ter i motbakke, svarende til New York Heart As-sociation (NYHA)- hjertesviktklasse II, samt natt-lig dyspné. Blodtrykket var normalt. EKG viste QRS-varighet 176 ms, forlenget grunnet høye ventrikkel-pacing. Ekkokardiografi viste nå tyde-lig venstre ventrikkel-dyssynkroni, igjen tolket til å være relatert til høyre ventrikkel-pacing. Venstre ventrikkel var dilatert, med endediastolisk dia-meter 6,1 cm og fortsatt forhøyet fyllingstrykk. Det var tilkommet atrietykardi, som ble elektrokon-vertert. Hjertesviktmedikasjonen ble intensivert: metoprolol depot ble økt til 100 mg daglig og bumetanid til 1 mg to ganger daglig. Ny blodprø-veutredning av tyreoidstatus, senkningsreak-sjon, angiotensinkonverterende enzym og anti-nukleære antistoffer viste normale verdier.

De påfølgende månedene fungerte pasienten i NYHA-klasse III og hadde økende nattlige svikt-plager. Invasiv koronar angiografi viste åpne koronararterier. Det ble antatt at pasientens venstre grenblokk og høyre ventrikkel-pacing med-førte dyssynkroni og påfølgende venstre ventrikkel-problemer, med ejeksjonsfraksjon (EF) < 35 %. Pasienten fikk biventrikulær pacemaker som ledd i kardial resynkroniseringsterapi (CRT). Dyspné-plagene og hosten ble deretter bedret, slik at hun kom tilbake i NYHA-klasse II.

To uker etter endring av pacemaker ble pasien-ten innlagt med atrietykardi med til dels



Figur 2 PET-MIP (positronemisjonstomografi med maksimal intensitet-projeksjon) og fusjonert PET/CT viser utbredt, flekkvis patologisk opptak av fluorodeoksyglukose (FDG) i myokard, høyt FDG-opptak i lymfeknuter i lungehili og leverhilus, utbredte lesjoner med høyt FDG-opptak i lever, milt og skjelett.



Figur 3 PET-MIP (positronemisjonstomografi med maksimal intensitet-projeksjon) og fusjonert PET/CT viser etter måneder med behandling kun fysiologisk FDG-opptak og full tilbakegang av patologisk FDG-opptak.

egenoverledning til ventriklene. Røntgen toraks viste markerte lungekar som ved stuvning. Ekkokardiografi viste dilatert venstre ventrikel med endediastolisk diameter 6,0 cm og svekket systolisk funksjon. Det forelå moderat mitralklafflekkasje, biventrikulært forhøyet fyllingstrykk og tilkommet pulmonal hypertensjon med estimert systolisk pulmonalarterietrykk på 50–55 mm Hg. Økningen av pulmonalarterietrykket ble vurdert til å komme fra venstre side. Atrialarytmi med relativt høy ventrikkelfrekvens over tid kunne

være forklaringen på progrediering av hjertesvikten.

Atrialarytmi ble vellykket elektrokonvertert. Imidlertid ble det ved rytmeovervåking observert asymptotiske korte løp med ventrikkeltakykardi under oppholdet. For å holde pasienten i sinusrytme ble det startet med amiodaron 200 mg daglig, og hjertesviktmekasjonen ble intensivert, med økning av metoprolol depot til 150 mg daglig og tillegg av spironolakton 25 mg daglig.

Ved ny ekkokardiografi under oppholdet ble

venstre ventrikkels vegger nærmere vurdert. Det forelå tydelig veggfortynning til bare 5 mm i proksimale septum (figur 1) med ledsagende nærmest opphevet sammentrekking. Tilsvarende veggfortynninger forelå for øvrig i midtre deler av inferoseptale vegg og apikalt i nedre vegg. Det var nå gått nesten tre år siden første sykehuskontakt.

Vi hadde etter hvert fått økende mistanke om at hennes hjertetilstand hadde en uavklart årsak. Funnet av tydelig vegguttyning i proksimale ventrikkelseptum indikerte hjertesarkoidose.

Positronemisjonstomografi med ^{18}F -fluorodeoksyglukose kombinert med computertomografi (^{18}F -FDG PET/CT) viste utbredte funn i myokard forenlig med sarkoidose og dessuten utbredte lesjoner i lunger, lymfeknuter, lever, milt og skjelett (figur 2). Biopsier fra endokard/myokard viste fibrose og granulomatøs betennelse, og det histologiske bildet var godt forenlig med sarkoidose.

For nærmere avklaring av de ekstrakardiale manifestasjonene ble det tatt CT toraks/abdomen/bekken. Undersøkelsen viste omfattende forandringer med holddepunkt for sarkoidoseaffeksjon i lunger, milt, lever og skjelett samt patologiske lymfeknuter i mediastinum, hilært og intraabdominalt. I utgangspunktet var det lite mistanke om malignitet, og biopsi fra lymfeknuter i pedikkel i virvelcorpus Th12 viste typiske forandringer som ved sarkoidose. På grunn av uttalt hjertesarkoidose og arytmirisiko fikk pasienten som forebyggende tiltak bygget ut sitt pacemakersystem med tillegg av implantert hjertestarter (implantable cardioverter-defibrillator, ICD).

Det ble startet immunhemmende behandling med prednisolon 60 mg daglig, med en nedtrappingsplan til lavere doser, og amiodaron ble prøvesponert. Hun ble innlagt etter en måned grunnet hyppige episoder med hjertebank, som viste seg å være ventrikkeltakykardiepisoder med frekvens lavere enn ICD-terapiene. Man startet igjen med amiodaron 200 mg daglig, og det ble etter hvert færre ventrikkeltakykardiepisoder.

Den immunhemmende behandlingen ble forsterket med metotreksat 15 mg ukentlig og infliximab 300 mg gitt intravenøst hver 6. uke. Hun tålte behandlingen godt og følte seg generelt litt bedre, men var fortsatt i NYHA-klasse II på tross av optimalisert medikamentell hjertesviktbehandling, med økning av metoprolol depot til 200 mg daglig og skifte fra kandesartan til kombinasjonsmedikamentet sakubitril/valsartan 41 mg/59 mg to ganger daglig. Ekkokardiografi

viste antydning av reduksjon av venstre ventrikkels dimensjoner og ellers ganske stasjonære funn. Gjentatt ¹⁸F-FDG PET/CT etter tre måneder kunne ikke påvise FDG-opptak forenlig med effekt av immunhemmende behandling (figur 3).

Steroidbehandlingen ble avsluttet etter ni måneders behandlingstid, mens infliksimab ble seponert etter ett års behandling. Deretter har hun kun brukt metotreksat som immunhemmende behandling. Hun har siden vært i ganske stabil NYHA-klasse II og har fortsatt enkelte, stort sett spontant forbigående ventrikkeltakykardiepisoder. Ekkokardiografi har vist stasjonære dimensjoner på venstre ventrikkel, med litt reduksjon av det forhøyede fyllingstrykket. Arrforandringene og endringene i ventrikkelenes sammentrekking har vært stasjonære. Høyre ventrikkel har fått god funksjon, og pulmonalarterietrykket er tilbake i øvre normalområde. Underveis har hun utviklet en sannsynlig amiodaronassosiert klinisk hypotyreose med behov for tyroksin substitusjonsterapi. Kontrollundersøkelse med PET/CT 15 måneder etter den forrige viste fortsatt ingen tegn til residiv av hjertesarkoidose.

Diskusjon

Sarkoidose er en granulomatøs multisystemsykdom der affeksjon av lungene er den vanligste organmanifestasjonen (1, 2). Ekstrapulmonale forandringer kan sees i en rekke ulike organer, herunder lymfeknuter, hjerte, nervesystem, øyne, hud, lever, milt, spyttkjertler og skjelett. I en svensk studie fra 2016 fant man insidens og prevalens av symptomgivende sarkoidose til henholdsvis 12 og 160 tilfeller per 100 000 (3). Symptomgivende sarkoidose i hjertet forekommer hos 2–7 % av personer med lidelsen, men i obduksjonsstudier er det funnet sarkoidoseforandringer i hjertet hos 25–58 % av personer med tilstanden (1).

Imidlertid er hjertesymptomene hos pasienter med klinisk manifest hjertesarkoidose som regel mer dominerende enn ekstrakardiale symptomer, siden disse pasientene typisk har betydelig mindre ekstrakardial sarkoidose, og at hjertesarkoidosen er isolert hos opptil 2/3 av disse (4). Prognosen til pasienter med hjertesarkoidose er generelt dårligere enn til pasienter der lidelsen ikke involverer hjertet (4). Prognosen ved hjertesarkoidose er alvorlig, spesielt hvis den forblir ubehandlet eller behandlingen igangsettes så sent at mye av hjertemuskelen er ødelagt (4). Det gjør det

ekstra viktig å være tidlig ute med å mistenke og å utrede tilstanden.

Hjertesarkoidose kan presentere seg som asymptomatisk reduksjon av ventrikulær sammentrekking, ledningsforstyrrelser, supraventrikulære og ventrikulære takyarytmier, manifest hjertesvikt, perikardvæske og plutselig død (1, 5). Høygradig AV-blokk angis som den vanligste manifestasjonen av hjertesarkoidose, og tilstanden bør være en differensialdiagnose i utredning av høygradig AV-blokk (grad II (Mobitz type 2) og grad III), spesielt hos pasienter under 60 år (4, 6).

Dannelse av fokale granulomer er den underliggende patofysiologiske årsaken, med videre utvikling av lokalisert ødem, granulomatøs inflammasjon og til sist fibrose med postinflammatorisk arrvev. Alle deler av hjertet kan affiseres, men vanligst er lesjoner relatert til venstre ventrikkel og ventrikkelseptum (7, 8). Lesjonene er gjerne uspesifikke, i forskjellig grad og kan være vanskelig å skille fra blant annet koronarsykdom og andre kardiomyopati. I tidlig fase med ødem, granulomer og inflammasjon kan affiserte myokardsegment være fortykket og gi tolkningsproblemer mot hypertrofiske hjertelidelser. Ved påfølgende progresjon av tilstanden tilkommer lokalt myokardtap og fibrose med veggfortynning og nedsatt/opphevet kontraksjon av segmentet (figur 1). Lokal fortynning av proksimale ventrikkelseptum er den vanligste postinflammatoriske lesjonen (4, 8). Dette funnet kan foreligge hos opp mot 50 % av pasientene (8), og funnet angis som spesifikt for hjertesarkoidose (8, 9).

Sarkoidose bør være en differensialdiagnose ved tretthet, hoste, lavintensive brystmerter, vekt tap og dyspné. Forstørrede lymfeknuter ved røntgen toraks er et av de vanligste funnene. Sarkoidosegranulomene vil ofte produsere angiotensinkonverterende enzym, men nytten av denne biomarkøren er begrenset, og et normalt ACE-serumnivå utelukker ikke sarkoidose (4, 10). Hos vår pasient var serumnivået normalt ved alle målinger.

Ved utredning av hjertesarkoidose bør pasientene få utført EKG, rytmerregistrering og ekkokardiografi. Spesielt i tidlig fase av sykdommen kan ekkokardiografifunnene være normale. Magnetresonansundersøkelse (MR) med gadoliniumkontrast har vært regnet som et tidlig valg i diagnostikken av hjertesarkoidose (1). Vår pasient ble ikke undersøkt med hjerte-MR, siden vi lenge ikke mistenkte hjertesarkoidose. Da mistanken om sarkoi-

dose ble reist, hadde hun allerede pacemaker, og denne kunne potensielt lage forstyrrende artefakter for tolkningen av MR-undersøkelsen. Vi fikk dessuten klare funn ved PET og også ved biopsi. PET-undersøkelse er nyttig i diagnostisk sammenheng og viser økt glukoseopptak i aktiverte immunceller i affisert vev ved pågående inflammasjon (1). Positive endokard/myokard-biopsier vil bekrefte diagnosen, men undersøkelsen kan ha lav sensitivitet grunnet sykdommens fokale lokalisasjon (4, 11).

En alternativ måte å diagnostisere hjertesarkoidose på (når annen årsak ikke mistenkes) er positivt biopsisvar fra ekstrakardial sarkoidose kombinert med minst ett av følgende funn: positiv effekt av steroider ± immunhemmende behandling på kardiomyopati eller ledningsblokk, svekket venstre ventrikkels ejectionsfraksjon (< 40 %) uten kjent årsak, vedvarende ventrikkeltakykardi uten kjent årsak, høygradig AV-blokk, typisk flekkvis opptak ved PET-undersøkelse av hjertet, typiske funn ved MR med gadoliniumkontrast og et galliumopptak typisk for sarkoidose (12).

Omtalte pasient hadde tidlig både tørrhoste, brystmerter og grenblokk. Retrospektivt taler dette for at hun hadde både pulmonal og kardial sarkoidose ved innledende undersøkelser. Sykehistorien illustrerer godt hvorfor sykdommen kan være vanskelig å diagnostisere, ettersom gjentatte røntgen toraks, ACE-nivå og ekkokardiografiundersøkelser ikke ga veiledende funn.

Konklusjon

Hjertesarkoidose kan ha lite symptomer i starten, men utvikling av venstre grenblokk, totalt AV-blokk og supraventrikulære og ventrikulære arytmier gir mistanke om tilstanden, likeledes utvikling av svekket hjertefunksjon. Bildedannende undersøkelser med MR og ekkokardiografi kan være til stor hjelp i den videre kartleggingen, og spesielt vil funn av fortynnet, fibrosepreget proksimalt ventrikkelseptum kunne peke mot diagnosen. PET/CT og biopsier vil deretter kunne bidra til å bekrefte tilstanden.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfelleurdert.

Mottatt 30.10.2020, første revisjon innsendt 18.1.2021, godkjent 8.2.2021.

FREDRIK EIKA

er lege i spesialisering i indremedisin og tidligere LIS1-lege ved Ålesund sjukehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JOHNNY VEGSUNDVÅG

er ph.d., spesialist i hjertesykdommer og i indremedisin, overlege og er medlem i Norsk cardiologisk selskaps arbeidsgruppe i ekkokardiografi.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HILDE HELLEBUST HAALAND

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

HÅKON JOHANSEN

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

HALLVARD FREMSTAD

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

LITTERATUR

- Vikse J, Ørn S, Jeroen de Romijn B et al. Kardial sarkoidose. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.17.0701.
- Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med 2007; 357: 2153–65.
- Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S et al. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. Eur Respir J 2016; 48: 1690–9.
- Birnie DH, Kandolin R, Nery PB et al. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. Eur Heart J 2017; 38: 2663–70.
- Kim JS, Judson MA, Donnino R et al. Cardiac sarcoidosis. Am Heart J 2009; 157: 9–21.
- Ekström K, Lehtonen J, Nordenswan HK et al. Sudden death in cardiac sarcoidosis: an analysis of nationwide clinical and cause-of-death registries. Eur Heart J 2019; 40: 3121–8.
- Trivieri MG, Spagnolo P, Birnie D et al. Challenges in cardiac and pulmonary sarcoidosis. J Am Coll Cardiol 2020; 76: 1878–901.
- Chiu CZ, Nakatani S, Yamagishi M et al. Echocardiographic manifestations in patients with cardiac sarcoidosis. J Med Ultrasound 2002; 10: 135–40.
- Yamano T, Nakatani S. Cardiac sarcoidosis: what can we know from echocardiography? J Echocardiogr 2007; 5: 1–10.
- Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis—its value in present clinical practice. Ann Clin Biochem 1989; 26: 13–8.
- Hulten E, Aslam S, Osborne M et al. Cardiac sarcoidosis—state of the art review. Cardiovasc Diagn Ther 2016; 6: 50–63.
- Birnie DH, Sauer WH, Bogun F et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. Heart Rhythm 2014; 11: 1305–23.

ERIK ERIKSEN

eririk@ous-hf.no
 Nevrologisk avdeling
 Oslo universitetssykehus

ØYSTEIN KALSNES JØRSTAD

Øyeavdelingen
 Oslo universitetssykehus

Transitorisk smarttelefonblindhet

En ung kvinne hadde opplevd gjentatte episoder med kortvarig synstap på ett øye og ble henvist med spørsmål om transitoriske iskemiske anfall. Sykehistorien avslørte imidlertid at bakenforliggende årsak var et annet transitorisk fenomen.

En tidligere frisk kvinne i 30-årene ble henvist av øyelege til vår slagpoliklinikk for utredning av gjentatte episoder med synstap på høyre øye. Henvisende øyelege hadde funnet normal øyestatus og mistenkte at bakenforliggende årsak var vaskulær (amaurosis fugax).

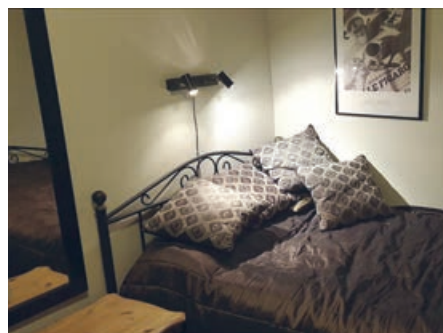
Pasienten fortalte om flere identiske episoder med smertefritt synstap de siste to årene. Hun opplevde disse som om hun plutselig hadde en mørk solbrille foran det høyre øyet. Synet normaliserte seg så gradvis i løpet av 10–15 minutter. Hun hadde ingen ledsagende symptomer. Episodene oppstod alltid om kvelden etter at pasienten hadde lagt seg, men deretter stod opp igjen, for eksempel for

å gå på badet. Ved klinisk undersøkelse hadde pasienten helt normal nevrologisk og oftalmologisk status.

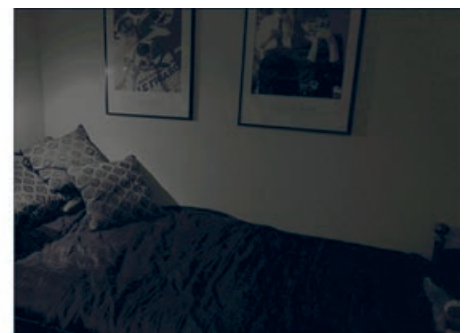
Ved ny gjennomgang av sykehistorien fremkom det at pasienten ofte brukte smarttelefonen sin i sengen etter å ha slukket lyset for kvelden. Hun pleide da å ligge med venstre ansiktshalvdel godt nede i puten og bare lese med sitt høyre øye. Konklusjonen vår ble at pasienten hadde opplevd fenomenet transitorisk smarttelefonblindhet.

Diskusjon

Begrepet transitorisk smarttelefonblindhet (*transient smartphone blindness* på engelsk) ble introdusert i *The New England Journal of Medicine* i 2016 (1). Publikasjonen beskrev to pasienter som begge hadde opplevd gjentatte episoder med monookulært synstap etter å ha brukt smarttelefon i sengen. Forklaringen viste seg å være at det ene øyet hadde vært tildekket av puten. Dette øyet ble dermed



Synsintrykk venstre øye



Synsintrykk høyre øye

Figur 1 Om det venstre øyet holdes lukket mens man bruker smarttelefon i sengen, mørkeadapteres dette øyet gradvis. Hvis man etter en stund løfter blikket, vil det ikke-mørkeadapterte høyre øyet oppleves som blindt i et svakt opplyst soverom sammenliknet med det mørkeadapterte venstre øyet. Illustrasjon: Geir Aksel Qvale

gradvis mørkeadaptert, mens det andre ble eksponert for lys fra smarttelefonen. Når pasientene etter en stund løftet blikket, opplevdes det ikke-mørkeadapterte øyet som blindt i et svakt opplyst soverom (figur 1).

Transitorisk smarttelefonblindhet er – som smarttelefonen – et moderne fenomen, og den fysiologiske forklaringen finner vi i nett-

hinnen. Stavenes mørkeadaptasjon er en tidkrevende prosess og kan skje i ett øye uavhengig av det andre (2). Det tar minst 40 minutter å oppnå full mørkeadaptasjon. Vår pasient opplevde symptomer i 10–15 minutter, mens varigheten av amaurosis fugax gjerne er kortere. Det er viktig å kjenne til denne spesielle formen for forbigående synstap, slik at man

unngår unødvendig bekymring, utredning og behandling.

Pasienten har samtykket til publisering av denne artikkelen.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 26.11.2020, første revisjon innsendt 4.2.2021, godkjent 8.2.2021.

ERIK ERIKSEN

er overlege ved Seksjon for hjerneslag.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØYSTEIN KALSNES JØRSTAD

er overlege, ph.d. og jobber spesielt med nevroftalmologiske problemstillinger.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

1 Alim-Marvasti A, Bi W, Mahroo OA et al. Transient smartphone «blindness». *N Engl J Med* 2016; 374: 2502–4.

2 Lamb TD. Why rods and cones? *Eye (Lond)* 2016; 30: 179–85.



Skal du sende inn et manuskript til Tidsskriftet?

DET GLEDER VI OSS TIL Å MOTTA

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

Skjemaet finner du på tidsskriftet.no under forfatterveiledning.

MADS LANGNES

mads@romsdalsmuseet.no

Romsdalsmuseet

Molde

Smittefare og hygieniske tilhøve i dei norske fellestuna

BAKGRUNN

I motsetning til i dag var busetjinga på landsbygda organisert i tette fellestun for fleire bondefamiliar fram til om lag den første verdskrigen, særleg på Vestlandet. I desse tuna kunne det vere 50–60 bygningar, med bustadhus, fjøs, uthus, folk og fe om kvarandre.

MATERIALE OG METODE

Dei er utført ein analyse av dei såkalla medisinalmeldingane dei statleg oppnemnde distriktslækjarane sendte til styresmaktene på 1800-talet, med mål om at desse kan seie noko om korleis distriktslækjarane stilte seg til dei hygieniske tilhøva i dei tette fellestuna.

RESULTAT OG FORTOLKNING

Medisinalmeldingane viser at det gjentekne gonger vart peika på at smittefaren var stor og at fellestuna var ei lite tenleg busetnadsform sett frå distriktslækjarane sin synsstad. Med heimel i lov av 1857 vart også den statlege utskiftingsetaten etablert to år seinare. Målet var å få ei meir tenleg og moderne organisering av gardane. Dette førte til at dei aller fleste av dei gamle fellestuna vart splitta opp og at ein fekk meir spreidde og sunnare busetnadsformer. Artikkelen viser likevel at det var dei agronomiske vinningane som primært stod i fokus hjå lovgjevarane og reformatorane, og ikkje ei betring av dei hygieniske tilhøva.

HOVEDFUNN

Det var dårlege hygieniske tilhøve i dei gamle, norske fellestuna.

Distriktslækjarane såg svært negativt på fellestun som busetnadsform.

Dei fleste fellestuna vart splitta opp på slutten av 1800-talet.

Det er vanskeleg å påvise påverknad frå distriktslækjarane som årsak til den nye tunskipnaden.

I eldre tid var den rurale busetnaden prega av store og tette fellestun i delar av landet, fram til desse landsbyliknande klyngetuna forsvann ut or saga i løpet av nokre få tiår frå midten av 1800-talet og fram til om lag den første verdskrigen. I denne artikkelen skal me ut frå eit fokus på smittefare og hygiene i det gamle bondesamfunnet analysere korleis distriktslækjarane og andre meiningsdannande aktørar såg på denne rurale busetnadsstrukturen. Målet er å stille spørsmål ved i kva grad nett dette med smittefare og hygiene var ei av årsakene til oppløysinga av desse tuna, samt undersøkje kva verknad oppsplittinga av dei skulle føre med seg.

Den grunnleggjande eininga i det gamle bondesamfunnet må kunne seiast å vere garden, med sjølve tunet som eit pulserande sentrum for så vel arbeid som sosialt liv. På gardar med fellestun var desse meir som ei ramme for dagleglivet for fleire familiar, der både praktiske gjeremål og det sosiale livet gjekk føre seg (1). Dei gamle tuna var med sin tette busetnad og sine tette, sosiale relasjonar også ein potensiell ynglestad for smittefare.

Dei aller fleste av fellestuna vart brotne opp som ei følgje av innmarksutskiftingane (eller jordskifte, som ein seier i dag). Ei tidleg utskiftingslov frå 1821 hadde vore lite effektiv og påverka knapt tunskipnaden. Oppsplittinga og utflyttinga frå tuna skjedd primært frå ein fekk ei ny og radikal utskiftingslov i 1857 og ein statleg utskiftingsetat frå 1859, og utetter 1800-talet og byrjinga av 1900-talet. Reformprosessen medførte altså ikkje berre ei stor omkalfatring av sjølve jordeigdomsstrukturen på gardane gjeldande teigar og sameige, men fekk også mykje å seie for tunskipnaden, byggeskikken og sosiale strukturar. Dette galdt særleg i dei landslutane der ulike former for fellestun var vanleg – primært på Vestlandet, men også dels på Sørlandet og i Nord-Noreg. Her var ei oppsplitting av tuna ofte naudsynt for å få til ein god delingsplan i tråd med måla

i lova. Heile prosessen var ein del av ein overgang frå fellesskap og nære relasjonar i dei store fellestuna over til nye mål om at kvart gardsbruk, med tun og teig, skulle liggje som sjølvstendige og sjølvstyrte einingar.

Utskiftingane og oppløysinga av dei gamle fellestuna står i samband med mange samfunnsfaktorar. Av dei mindre innlysande verknadene av reforma har fleire sentrale jordbrukshistorikarar hevda at oppsplittinga av dei gamle fellestuna medførte ei betring i dei hygieniske tilhøva og at dette var ei «(...) sanitær og kulturell vinning» (2, s. 235). Hovudspørsmålet i artikkelen blir difor å analysere om den potensielle smittefaren og dei hygieniske tilhøva i tuna var ei medverkande årsak til at desse «landsbyane» vart splitta opp i løpet av få tiår?

Materiale og metode

For å finne årsakene til den omgripande omlegginga av den rurale busetnaden nyttar me både kulturhistorisk litteratur og ikkje minst meldingane distriktslækjarane sende inn til sentrale styresmakter. Dei såkalla medisinalmeldingane frå siste halvdel av 1800-talet er ei viktig kjelde til både medisinsk, sosial og økonomisk historie. Dei trykte meldingane finn ein i serien Noregs offisielle statistikk, *Sundhedstilstand og medicinalforholde*, som kom årvisst frå 1853, men der det er originalmeldingar attende til 1803 (3). Den trykte serien byggjer på grunnlagsmateriale innsendt frå distriktslækjarane i kvart amt, der dei melder om helsemessige, hygieniske og sosiale tilhøve i dei einskilte distrikta (4), og der ei mengd sjukdomar går att i meldingane: koppar, barsel-feber, kikhoste, sott, skabb, spillesjuka osv. (5). Meldingane er skjematisk oppbygd, frå starten av forankra i forordning av 20. desember 1803, og der kravet for innhaldet vart ytterlegare utvida i 1830 (6). Grunnlagsmaterialet for dei trykte meldingane finn ein i Riksarkivet.

Når me skal sjå på utskiftingsreformene, er opplysingane om «*Levemaade og hygieniske Forholde*» i meldingane meir nyttige enn dei reint medisinala. Meldingane blir i så høve nytta som kjeldemateriale til samfunnsvariablar som tunskipnad, bustadar, byggeskikk og reinsemd. I eit slikt ljøs kan ein sjå meldingane som ein slags tilstandsrapportar, eller «medisinsk-topografiske studier» (7, s. 17), ikkje berre om hygiene og reinsemd, men også om allmenntilstand og kulturnivå i det heile (5). Målet med meldingane var også å gje styresmaktene eit betre slutningsgrunnlag for å styre samfunnet (8).

Samstundes må ein huske at rapportar frå lækjarstanden var skjønsmessige, ofte paternalistiske og spegla desse embetsmennene sin ståstad, bakgrunn, kompetanse og røynsle (5). Slik viser medisinalmeldingane også kulturmettet mellom ålmuge og lækjarstand: «Ekspertane og autoritetane på den eine sida og den ikkje altfor skjønnsame og reinsame ålmuge på hi sida», som Jostein Nerbøvik har skrive (5, s. 20). I så høve skal me også granske rolla til sunnheitskommisjonane som vart oppretta etter sunnheitslova av 1860, ei lov som førte til skjerp krav til kva som skulle rapportert i medisinalmeldingane (6). I dei mange tiåra med eit høvesvis omfattande ordskifte mellom politikarar, embetsmenn og andre føregangsmenn fram til ein fekk vedteke ei ny og radikal utskiftingslov i 1857 (9), var det heller ikkje noko offentleg instans som blanda seg inn i husbygginga på landsbygda i Noreg. Først ved lova om sunnheitskommisjonar i 1860 (10) og opprettinga av slike kommisjonar vart det stilt krav til tomter og byggeområde (11).

Eg har valt å granske medisinalmeldingar frå dei tre områda Hardanger, Nordfjord og Romsdal. Dette er tre ulike område på Vestlandet, som er kjent som landsluten med flest store og tette tun. Dei tre områda representerer den sørlege luten av Vestlandet (Hardanger i tidlegare Hordaland), den midtre (Nordfjord i tidlegare Sogn og Fjordane) og den nordlege (Romsdal i Møre og Romsdal). Slik får ein ei utdjupande geografisk breidde i analyseområda.

Kritiske distriktslækjarar

Frå Møre og Romsdal viser medisinalmeldingane at ein allereie same året som sunnheitskommisjonane vart oppretta i 1860, omtalte store tun «(...) hvor Husene ligge samlede i en uordentlig Klynge imellem Gjødelsdynger og Sølepytter» (12, s. 97). Distriktslækjarane i Hardanger hadde også heilt frå dei byrja å sende meldingar stadig nemnt den skadelege tunskipnaden i området. Distriktslækjar Brock nemnte til dømes allereie i 1855 at dei store fellestuna i indre Hardanger var lite hygieniske, med våningshus og uthus om ein annan, og at det var stutt avstand mellom bygningane, dynger utfor dørene og dårlege vegar i tunet (13, s. 110). Me veit at dei store tuna kunne ha opp mot 50–60 bygningar tett i tett og over hundre innbyggjarar (14). Amtmannen var inne på det same i femårsmeldinga si frå 1851–55 og hevda at ein i fellestuna oftast fann store møkk- og sumpdammar som for-



Heggedalstunet i Innvik, Nordfjord, 1872. Foto: Knud Knudsen/Billedsamlingen, Universitetet i Bergen

pesta lufta mellom den tette busetnaden (15, s. 6). Det er ikkje usannsynleg at dei hygieniske tilhøva kan ha vore ei av fleire årsaker som var med på å framskive innmarksutskiftingane.

Eit fenomen som fleire av lækjarane drog fram som særst negativt, var dei såkalla dyngene ein fann i dei fleste tuna. Dei fleste bøndene hadde mange inn- og uthus i tunet på denne tida, gjerne med eit eige uthus for kvart dyreslag. I Nordfjord vart det skildra slik: «Utanfor kyrafjøsane, som til dels stod inne i tunet, låg dei store møkadungane og spreidde lukt ut over tunet. Væta frå dei strakk seg ut over, serleg i vårløysinga og i sterkt regnver. Utanfor stovedøra, i kroken mellom vegg og inngangsdøra, låg sørpedungen. Innhaldet av den seig ut til alle kantar, både inn i huset og ut i tunet» (16, s. 68). Gerhard Kjølås kunne fortelje at slike «sorpholer» var vanlege også på Sunnmøre og at distriktslækjaren ved fleire høve tok til orde for å få bøndene til å fjerne desse i 1860-åra (17). Som hevda av Jostein Nerbøvik framstiller medisinmeldingane eit bondesamfunn der det knapt nok var stell på noko som helst – om ein les meldingane bokstaveleg. Dei skildrar samankrøkte klyngetun, låge våningshus og daglegrom der folk og husdyr gjekk om ein annan i eit saleg rot (5, s. 346).

I tillegg til ein reint estetisk indignasjon, er det tydeleg at lækjarane la vekt på smittefaren ved desse dyngene. Det var heller ikkje utedo på gardane (18), og distriktslækjaren i Nordfjord kunne i 1867 melde at: «Møddingdyngen ved Svalen er endnu ikke kommen væk paa ret mange Steder; der gjør Børnene og ved Husvæggen de Voxne sin Fornødenhed» (19, s. 197). Ofte var det store folkeforsamlingar i desse tuna, ikkje minst ved dåp, bryllaup og gravferd, og det er kanskje ikkje rart at distriktslækjaren i Nordfjord skreiv følgjande i meldinga frå 1877 under eit smittesamt sjukdomsutbrot av skarlagensfeber i området: «Husenes klyngevisse Beliggenhed, Sammenstimlen af Mennesker ved de i Vaartiden hyppige Brylluper, Almuens ringe Kjendskab til Sygdommen og dens Smitteevne antages at have spillet en betydelig Rolle ved Epidemiens Udbredelse» (20, s. 112).

Frå om lag 1860-åra kom det utedoar i ein del av tuna (18). Dette skjedde samstundes som sunnheitskommisjonane vart oppretta, med mål om å motta og spreie kunnskap om sunnheitspleie og fordrive «barbari og van-kunnighet», som det heitte i førearbeidet til lova (21, s. 333). Trass i at fleire granskningar viser at det i mange kommunar tok lang tid å få innført helsefråsegnene og at kommisjons-

møta var sjeldne og lite prestisjefylte (22), kan det virke som om også bondesamfunna på Vestlandet vart meir bevisste på hygiene på denne tida. Ei historie frå gardane Gimmestad og Ommedal i Nordfjord kan vere eit døme på dette: Då utskiftingsformann Myklebust måtte nytte høge støvlar medan han arbeidde i tunet fordi søla gjekk langt opp på beina, spurde han ein av brukarane om kvifor dei ville leve i denne skiten og faren for å bli sjuke, alle i hop. Svaret syner oss noko av den potensielle kulturkonflikten mellom embetsmann og bonde: «Ånei du, vi blir ikkje sjuke. Her er so sjete at her leve ikkje bakterier!» (16, s. 70).

Der tuna vart utflytta i samband med utskiftingsforretningar, viser kjeldene at tilhøva kunne betre seg. Som distriktslækjaren i Voss i Hordaland skreiv i 1878: «Renligheden er ringe, dog er der Fremgang at spore især paa de udskiftede og udflyttede Gaarde» (23, s. 185). Dei hygieniske tilhøva i dei store felles-tuna skulle likevel vere ei utfordring for lækjarstanden i åra frametter, då utskiftingane på langt nær hadde brote opp alle mangbølte tun på denne tida. Frå Hordaland kom ei ny klage i 1888, der det var tale om at «Vaarningshuse og Udhuse ere uden Spor af Orden satte i en Klynge, saa at den ene Nabos Gjød-



Uthus med møkadynger i Eidetunet, Rauma kommune i Romsdal, ca. 1920. Foto: Kirkhorn/Romsdalsmuseets fotosamling

seldynge kan sees uover Vinteren at voxe op udenfor den andens Gadedør eller Vindu» (24, s. 149). I desse tuna ville ein truleg ikkje sjå noka betring før gardane vart utskifta, ifølgje ei lækjarmelding frå fylket, då dei store fellestuna sette ein stoppar for ei kvar form for rasjonell hygiene.

Folkelivsgranskaren Eilert Sundt (1817–1875) såg også på samanhengen mellom dei store fellestuna, som særleg fanst i Møre og Romsdal, Sogn og Fjordane og Hordaland, og dårleg hygiene hjå bøndene som budde der. I 1869 peika han på at bruksdelinga hadde gått langt i amta utan at utskifting og utflytting hadde kome i kjølvatnet av prosessen. Sundt skildra difor dei store og uregelmessige husklyngene ein fann i dei regnfulle og fuktige kystfylka, og skreiv at ein i desse tuna sleit med å halde det ryddig og reint mellom husa (25). Han hevda at strukturen førte til at ein trakka att og fram mellom innhus og uthus, og meinte difor at det først var ved: «(...) en tiltagende udskiftning og deraf følgende udflugtning (...)» at ein kunne vente at denne ulempa forsvann (26).

Lækjarmeldingane inneheld også konkrete døme på kor smittefarlege dei hygieniske tilhøva i stortuna i praksis kunne vere. Til dømes fekk desse tuna skulda for at tyfoidfeberen herja i delar av Hordaland i 1890: «Grunden hertil antager han at ligge dels i slette hygieniske Tilstande i Almindelighed, dels i at Udskiftning og Udrydning af de gamle Tun endnu i liden Udstrækning har fundet Sted» (27, s. 140). Eit anna døme kan hentast frå

lækjarmeldinga 1878 om Nordfjord: «(...) i Aarets sidste Halvdel vandrede den [tyfusepidemien] saagodtsom fra Hus til Hus blandt de langs Eidsfjordens Nordside liggende Gaarde i en Strækning af 2 Mile (...) 14 Tilfælde forekom paa Hoplandsgaardene (delvis Indviken, delvis Gloppen tilhørende), hvor Sygdommen herskede fra tidlig om Vaaren med Afbrydelse i Sommermaanederne til sent paa Høsten. 10 Tilfælde fra August til November indtraf paa Gimmestadgaardene i Gloppen (...)» (23, s. 205). Valdemar Lyslo hevda i 1940 at om ein tok føre seg dei gardane der sjukdomen herja mest, så såg ein raskt at det var i dei største og tettaste tuna at tyfoidfeberen var mest utbreidd, då desse var dei skitnaste og vanskelegaste å desinfisere: «Smittestoffet, som det finst mykje av i avføringa, spreidde seg frå sørpedungen og rundt om i tunet. Og elles hjalp flugene til å spreide smitta frå hus til hus, eller dei fekk ho gjennom drikkevannet frå bekken, som ofte var infisert» (16, s. 72).

Utskiftingane – ei hygienisk vinning

Mot slutten av 1800-talet viser kjeldematerialet at det vart mindre klager på hygieniske tilhøve i tunskipnaden, særleg i Møre og Romsdal. Dette hadde truleg samanheng med at utskiftingane hadde byrja tidlegare i dette fylket enn i Hordaland og Sogn og Fjordane, og at ein difor hadde sett utflytting av fleire stortun. I 1890 såg ein i mange bygder i Møre

og Romsdal at: «Gaardene er udskiftede, man ser ikke disse Klynger af gamle faldefærdige Rønner, halvveis begravet i al Slags Svineri, som mange andre Steder paa Vestlandet» (27, s. 191).

Distriktslækjaren i Nordfjord hadde kommentert prosessen alt i 1860: «... naar Udskiftning af Gaardparterne og deraf følgende Udflugtning er kommen i Gang» (12, s. 90), så skulle det betre seg også på dette rurale området. Knappe tre tiår seinare, i 1888, heiter det seg frå same området: «I Gloppen fortsættes Udskiftningen og antages at ville som intet andet bidrage til at forbedre de sanitære Forhold. I de gamle tæt bebyggede 'Tun' er Hygienien slettest mulig, og Gjennemførelsen al Sundhedsvedtægterne ofte umulig» (24, s. 174). Kjeldene peikar ganske tydeleg på at utskiftingane førte til at tilhøva endra seg, også smittefaren og hygienien. Distriktslækjaren i Nordfjord er eit godt døme på at ein såg dette allereie i samtida: «I Gloppen spores stadig fremgang i de hygieniske forhold. Utskiftningen fortsettes med kraft og trekker mange fordeler med sig» (27, 28).

Som distriktslækjaren i Nordfjord skreiv i 1900, hadde denne reformprosessen gjort mykje postivt for området, ikkje minst for dei hygieniske tilhøva: «Her har nu om trent overalt været Udskiftning, saa man ikke længer ser disse Klynger af Huse, liggende lige ind paa hverandre, saa de tager baade Lys og Luft fra hverandre. Særlig var Tunene mellem disse Huse ofte rentud grufuldt skidne paa Grund af de mange utætte Gjødelsbinger, der laa saa nær hverandre» (29, s. 185). Konklusjonen vart difor at: «Udskiftningen fører jo med sig, at hvert Vaaningsshus ligger for sig. Dette er i og for sig selvfølgelig et stort Gode. Men dette, at Husene ligger for sig, ikke generes af Naboeer, og at Eieren saaledes 'raaer Grunden alene', gjør ogsaa, at han faar mere Lyst til at holde alt sit pent og iorden» (29, s. 185).

Sjølv om doktor Rummelhoff kunne melde at «der har i disse aar været udskiftning paa de fleste gaarder, saa der nu ikke er noget av de gamle fæle tun igjen» om Nordfjord i 1909 (30, s. 171), var tunskipnaden likevel på ingen måte borte. På same tida meldte til dømes amtsagronom W. Jaastad frå om at fellestuna var «(...) en meget farlig Bebyggelse» når det braut ut smittsame sjukdomar i Hordaland (31, s. 7).

Det er elles interessant å sjå at medan det i løpet av siste halvdel av 1800-talet var mange klager over dei hygieniske tilhøva i stortuna i teigblandingområdet på Vestlandet og i Nord-Noreg, fann ein få slike klager frå distriktslækjarane i dei austnorske fylka. I dette

området var det eit anna epidemisk klima – og ikkje minst: ein annan tunstruktur. Enkeltliggande gardar var den vanlege busetnadsforma.

Hygieniske tilhøve og lovarbeidet

Sett mot problemstillinga i innleiinga, viser kjeldene at lækjarstanden tydelegvis var oppteken av fellestuna sine negative hygieniske følgjer. Om ein derimot ser på den rettshistoriske forskinga som omhandlar norsk utskiftingsrett, viser den at hygiene og smittefare ikkje spelte noka større rolle i førearbeidet fram mot utskiftingslovene. Dette gjeld både den førebels lova av 1821 og den langt meir omfattande lova av 1857. 1821-lova hadde ikkje same fokus på oppsplitting og utflytting av dei mangbølte tuna som 1857-lova skulle få, og manglar heilt merksemd på hygieniske tilhøve. Dei hygieniske tilhøva er interessant nok heller ikkje vektlagt i det omfattande kommisjonsarbeidet som vart utført fram mot 1857-lova, og rettshistoriske granskingar viser at emnet knapt nok vart drøfta i dei årelange og omfattande stortingsforhandlingane (9).

At emnet potensielt spelte ei *indirekte* rolle, er likevel mogleg, sidan distriktslækjarane alt frå lova vart vedteken, har påpeika samanhengen mellom tunskipnad og hygieniske tilhøve. Ifølgje Aina Schiøtz ønskte distriktslækjarane å nytte medisinalmeldingane medvite som eit reiskap for å betre helsetilstanden og få tilført fleire ressursar til helsestellet (22). Sjølv om kjeldene viser at utskiftingane innebar ei betring i dei hygieniske tilhøva på gardar der det tidlegare hadde vore store fellestun, er det likevel vanskeleg å finne spor etter meiningane til dei *medisinske* embetsmennene i lovførearbeida til dei *juridiske* og *agrare* embetsmennene og politiske aktørane som stod for den praktiske og formelle utarbeidinga og vedtaka av utskiftingslovene.

Ei mogleg årsak er at svært få legar var oppnemnde til offentlege utval før dei siste tiåra av 1800-talet. Det var ikkje mange legar i landet, og dei få som vart nytta, var som regel universitetstilsette professorar eller andre framstående legar i hovudstaden utan innsikt i tilhøva i bygde-Noreg. Distriktslækjarane på Vestlandet sin otte over dei hygieniske tilhøva i fellestuna ser difor ikkje ut til å ha nådd fram til lovreformatorane, trass i at også kommisjonane som utarbeidde utskiftingslovene var dominert av embetsmenn med tilknytting nettopp til denne landsluten (9).

Ein må også sjå dette opp mot at dis-



Fellestunet på garden Opedal i Hardanger var eit av dei største og tettaste i heile landet før oppsplittinga som følgje av innmarksutskiftinga i åra 1884–90. Biletet viser tunet før og etter utskifting. Foto: Hardanger og Voss folkemuseum

triktslækjarane på midten av 1800-talet representerte det Aina Schiøtz omtalar som den svakaste embetsmannsgruppa i landet, med status bak til dømes juristar, prestar og militære (21). Sunnheitslova og sunnheitskommisjonane kom også først i 1860 og kan difor heller ikkje ha påverka kommisjonen som utarbeidde utskiftingslova på 1850-talet. I tillegg spelte sunnheitskommisjonane ifølgje William Hubbard ei større rolle i byane enn på landsbygda (21), noko som understrekar at

denne helsemessige nyvinninga fekk lite direkte innverknad på den rurale utskiftingsrørsla.

I kva grad sunnheitskommisjonane og signala derifrå likevel *inspirerte* bøndene til å ta utskiftingslova i bruk, er derimot eit anna spørsmål det kunne vore interessant å granske. Det har vorte hevda at distriktslækjarane og kommisjonane gjerne møtte mykje motbør frå bøndene (17), og ifølgje Aina Schiøtz var det først på 1900-talet at distriktslækjarane

kunne rapportere om nye haldningar hjå bygdefolket og ein meir «sivilisert» og «hygienisk» livsførsel (21).

Konklusjon

Med utskiftingane fekk kvar huslyd ei tomt for seg sjølv, der dei rådde grunnen og kunne stelle seg sjølve utan omsyn til driftsformer eller hygieniske tilhøve hjå grannane. Samstundes førte utflyttinga frå dei gamle fellestuna også til at ein oftast sette opp færre, større og luftigare bygningar. Ikkje minst vart den ein gong så vanlege dynga utanfor våningshuset midt i tunet avløyst av ei dyng på baksida av ei ny driftsbygning, med god avstand frå våningshuset.

I denne artikkelen har vi sett at dei hygieniske tilhøva i dei store fellestuna kunne vere ei utfordring, med sine mange titals bygnin-

gar og personar tett i tett. Ikkje minst viser kjeldene at blandinga mellom inn- og uthus var ei utfordring, og lækjarane var særleg negative til det å ha møkadynger både utanfor bustadhus og fjøs. Ein analyse av medisinalmeldingane og anna kjeldemateriale viser at distriktslækjarar, amtmenn og andre embetsmenn var opptekne av denne utfordringa gjennom fleire tiår, og dei såg at oppbrot og utflytting frå tuna var ein viktig veg til betre hygieniske tilhøve.

Dei stadige klagemåla frå desse embetsmennene viser seg likevel å ha hatt svært lite å seie for utarbeidinga av utskiftingslovene som skulle påverke bondesamfunnet i stor grad frå midten av 1800-talet og frametter. Smittefare og dei hygieniske tilhøva i dei store fellestuna var ikkje nemnt i dei omfattande førearbeida til utskiftingslovene på 1800-talet. I kva grad dei negative synspunkta på den tette fellestunbusetnaden likevel var med på framskuve

innmarksutskiftingane i dei einskilde områda og slik var ei potensiell årsaksforklaring bak reforma, er vanskeleg å påvise.

Ein må likevel kunne konkludere med at opplysingane frå medisinalmeldingane og opprettinga av sunnheitskomisjonar var av dei mange faktorane som bidrog til å få den gamle tunskipnaden oppløyst, om enn indirekte, som ein del av det Aina Schiøtz omtalar som ein kulturkamp for å implementere dei nye hygienekrava i 1800-talets Noreg (21). Ikkje minst er det ut frå det distriktslækjarane stadig hyppigare rapporterte om fram mot slutten av 1800-talet, klart at oppløysinga av tuna som *verknad* betra dei hygieniske tilhøva og det epidemiske klimaet i dei bygdene der ein tunskipnaden tidlegare var vanleg.

Artikkelen er fagfelleurdert.

Mottatt 24.6.2020, første revisjon innsendt 3.11.2020, godkjent 19.11.2020.

MADS LANGNES

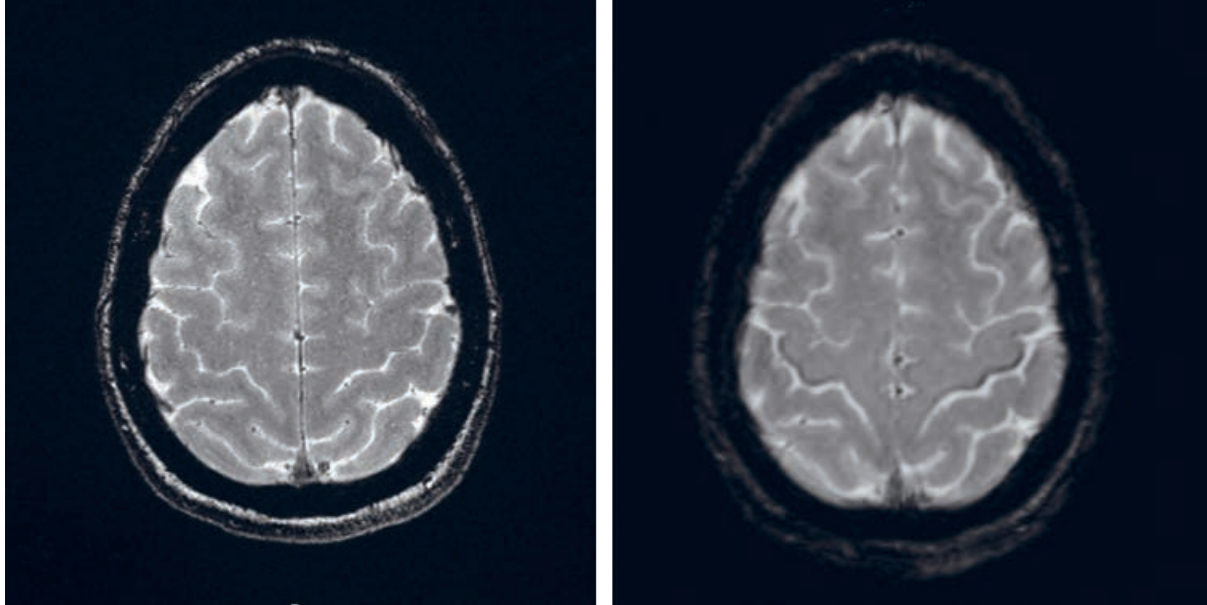
er dr.philos. og førstekonservator.

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

LITTERATUR

- Bull E. Sammenlignende studier over bondesamfundets kulturforhold. Et arbeidsprogram. Oslo: Instituttet for sammenlignede kulturforskning, 1929.
- Hasund S. Or Noregs bondesoge. Glytt og granskingar. Bd. II. Oslo: Noregs Boklag, 1944: 235.
- Helsetilsynet. Medisinalmeldingene 1804. Et tilbakeblikk på første årgang av en tradisjonsrik rapport. Oslo: Helsetilsynet, 2004. Lest 19.11.2020.
- Johannessen K. red. Håndbok for Riksarkivet. Oslo: Notam Gyldendal, 1992.
- Nerbøvik J. Myndige møringer 1740-1870. Volda saga 1800-1945. Oslo: Samlaget, 2004.
- Rogne P. Medisinalberetningene og distriktslegenens innsats i det offentlige helsearbeidet. Utposten 2016 nr. 7. Lest 19.11.2020.
- Schiøtz A. Medisinalberetningene som historie og kilde. Arkivmagasinet 2003 nr. 3.
- Schiøtz HP. Amtsfysikus Christian Lintrups virke i Hedemarkens amt i årene 1800-31. Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 2484-7.
- Langnes M. Utskiftingsrett og gardsskipnad. Innmarksutskiftingar, tun og teigblanding i tre ulike landslutar. Oslo: Instituttet for sammenlignende kulturforskning, 2018.
- LOV-1860-05-16. Lov om Sundhedscommissioner og om Foranstaltninger i Anledning af epidemiske og smitsomme Sygdomme. Lest 19.11.2020.
- Tvinnereim J. Grotid i grenseland. Fylkeshistorie for Møre og Romsdal. Bd. II. 1835-1920. Oslo: Samlaget, 1992.
- NOS I C No. 4 1860 Sundhedstilstanden og medicinalforholdene i Norge 1860. Lest 19.11.2020.
- Kolltveit O. Odda, Ullensvang og Kinsarvik i gamal og ny tid. Bd. 2. Odda: Odda, Ullensvang og Kinsarvik bygdeboknemnd, 1962.
- Langnes M. Var dei norske fellestuna som landsbyar å rekne? Opphav, struktur og institusjonelle ordningar. Heimen – tidsskrift for lokal og regional historie 2016; 45: 167-83.
- Beretning om Kongeriget Norges økonomiske Tilstand i Aarene 1851-1855 med tilhørende Tabeller. Søndre Bergenhus amt. Lest 19.11.2020.
- Lyslo V. Om tun og teigblanding i Nordfjord i mellomalderen og nytida. Innmarksutskiftinga og følgjene av den. Hovudoppgåve i historie. Oslo: Universitetet i Oslo, 1940.
- Kjølås G. Stranda Bygdebok. Bd. 2. Stranda, 1961.
- Langnes M. Utedo - Ei stutt søge frå byggeskikken i romsdalsbygdene. I: Romsdalsmuseet Årbok 2011. Molde: Romsdalsmuseet, 2011.
- NOS I C No. 4 1867 Sundhedstilstanden og medicinalforholdene i Norge 1867.
- NOS I C No. 4 1877 Sundhedstilstanden og medicinalforholdene i Norge 1877.
- Schiøtz A. Hvordan gikk det med Sunnhetsloven av 1860? Michael 2010; 7: 332-44. Lest 19.11.2020.
- Schiøtz A. Folkets helse - landets styrke 1850-2003. Det offentlige helsevesen i Norge 1603-2003. Bd. 2. Oslo: Universitetsforlaget, 2003.
- NOS II C No. 4 1878 Sundhedstilstanden og medicinalforholdene i Norge 1878.
- NOS III C No. 116 1888 Sundhedstilstanden og medicinalforholdene i Norge 1888.
- Sundt E. Om renligheds-stellet i Norge. Kap. 5.2. Christiania: J.C. Abelsted, 1869.
- Sundt E. Om Huslivet i Norge. Kap. 3. Christiania: 1873.
- NOS III C No. 162 1890 Sundhedstilstanden og medicinalforholdene i Norge 1890. Lest 19.11.2020.
- Gloppestad J. Slik glopparane gjorde det. Innmarksutskiftingane i Gloppen 1821 - ca. 1920. Hovudoppgåve i historie. Bergen: Høgskolen i Bergen, 2004.
- NOS IV Nr. 55 1900 Sundhedstilstanden og medicinalforholdene i Norge 1900. Lest 19.11.2020.
- NOS V Nr. 152 1909 Sundhedstilstanden og medicinalforholdene i Norge 1909.
- Jaastad W. Om landmandens husebygninger. Bergen, 1904.

Jernavleiring i motorisk korteks ved amyotrofisk lateral sklerose



Susceptibilitetsvektede MR-bilder (SWI-magnitudo) av hjernen (bildet til høyre) viser lavsignal forenlig med jernavleiring i bakre deler av gyrus precentralis tilsvarende motorisk korteks på begge sider hos en pasient i 50-årene med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) (1, 2). Det såkalte svart bånd-tegnet (*motor band sign / black ribbon sign*) synes ikke på MR-bildene tatt ett år tidligere (bildet til venstre).

Pasienten debuterte med bulbære symptomer i form av svelg- og talevansker. Hun utviklet et halvt år før MR-bildene ble tatt et stormende klinisk bilde av uttalt tetraspasticitet, som responderte godt på peroral behandling med baklofen.

Den kliniske ALS-diagnosen kan støttes av forskningskriterier. El Escorial-kriteriene krever bevis for affeksjon av både øvre og nedre motonevroner. Kriteriene har lav sensitivitet, særlig tidlig i forløpet, noe som kan bidra til usikkerhet og forsinket diagnose. Awaji-kriteriene er mer sensitive for påvisning av nedre motonevronaffeksjon, men sentrale tegn (temposvikt, spasticitet og hyperrefleksi) kan skjules av de perifere utfallene.

Ved utredning av mistenkt amyotrofisk lateral sklerose har MR-undersøkelse til nå blitt

brukt differensialdiagnostisk med tanke på andre årsaker til øvre motornevronegner (for eksempel cervikal myelopati og cerebrovaskulære forandringer). Kasuistikken illustrerer at magnetisk resonanstomografi kan vise spesifikke funn ved amyotrofisk lateral sklerose, som jernavleiring i gyrus precentralis. I en prospektiv studie fra Mexico hadde 92 % av 38 ALS-pasienter «svart bånd-tegn» på tre tesla-MR-undersøkelser (1). Ved Oslo universitetssykehus har vi fra 2020 begynt å gjøre MR med SWI-sekvenser rutinemessig ved utredning av amyotrofisk lateral sklerose.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Takk til Lars Skattebøl for hjelp med bildebehandlingen.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 11.8.2020, første revisjon innsendt 17.11.2020, godkjent 13.1.2021.

MORTEN HORN

morten_horn@hotmail.com
er ph.d., spesialist i nevrologi, overlege og lege i ALS-teamet.
Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SHEIK RYAZ YASEEN

er spesialist i nevrologi, overlege og lege i ALS-teamet.
Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

THOMAS ALEXANDER SKOG

er spesialist i radiologi og overlege.
Nevroradiologisk seksjon
Oslo universitetssykehus, Ullevål
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MANINDER SINGH CHAWLA

er spesialist i radiologi og overlege.
Nevroradiologisk seksjon
Oslo universitetssykehus, Ullevål
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Boll MC, Marrufo Meléndez OR, Rios C et al. Is the hyperintensity in motor cortex the hallmark of amyotrophic lateral sclerosis? *Can J Neurol Sci* 2019; 46: 166–73.
- 2 Roeben B, Wilke C, Bender B et al. The motor band sign in ALS: presentations and frequencies in a consecutive series of ALS patients. *J Neurol Sci* 2019; 406: 116440.

Målforsøk

Formålet med en dataanalyse kan grovt deles inn i tre kategorier: beskrivelse, prediksjon og kausal inferens. Sistnevnte mål, å kvantifisere den kausale effekten av en intervensjon eller behandling, er det mest ambisiøse, og vanligvis også det mest interessante.

Til tross for at randomiserte forsøk er gullstandard ved identifisering av kausale effekter (1), er data fra slike forsøk ofte utilgjengelige. Randomisering kan være etisk problematisk, kostbart og praktisk umulig.

I denne artikkelen argumenterer vi for å beskrive det *ideelle randomiserte forsøket* for enhver kvantitativ studie som planlegges, uavhengig av om denne studien er randomisert eller observasjonell. Denne øvelsen er spesielt nyttig når målet er å estimere gjennomsnittlige effekter fra observasjonelle data. Vi kaller dette for et målforsøk (på engelsk: *target trial*). Et målforsøk beskriver forsøket vi vil gjennomføre ved ubegrensede ressurser og ingen etiske restriksjoner (2).

Observasjonelle studier som randomiserte forsøk

Under eksplisitte antagelser er det mulig å estimere kausale effekter fra observasjonelle data (2). Men dette er ingen enkel øvelse og kan gå galt. Et velkjent eksempel er tidlige observasjonelle effektstudier av østrogenbehandling på hjerte- og karsykdom hos postmenopausale kvinner. Disse rapporterte beskyttende effekter av østrogenbehandling, mens senere randomiserte studier viste det motsatte. Flere har argumentert for at det kausale spørsmålet i de opprinnelige studiene ikke var presist formulert (3, 4). Det har også blitt vist at om man starter med beskrivelsen av det randomiserte forsøket, og deretter eksplisitt prøver å modellere dette fra de observasjonelle dataene, så får man samsvarende resultater. Problemet med de tidlige studiene var ikke nødvendigvis at dataene var observasjonelle, men at de ble analysert feil.

Ved å spesifisere et målforsøk, kan man unngå mange av de klassiske metodefeilene i observasjonelle studier. Man beskriver hvordan behandlingen randomiseres, hvem som rekrutteres, hvordan de følges opp og hvilke

utfall som er av interesse. Dette krever ingen matematisk notasjon, men tydeliggjør hvilken kausal effekt man er ute etter. Tankeeksperimentet bidrar til å skjerpe forskerens presisjon, og ikke minst tvinger målforsøket frem en veldefinert intervensjon.

Når målforsøket er beskrevet, er neste steg å formulere antagelsene som gjør det mulig å estimere måleffekten fra dataene vi har tilgjengelig. Målforsøket er et startpunkt på ruten fra en beskrivelse av hva vi ønsker å estimere – via eksplisitte antagelser, data og valg av statistisk metode – til beregning og vurdering av det endelige effektestimateret.

Randomiserte forsøk som observasjonelle studier

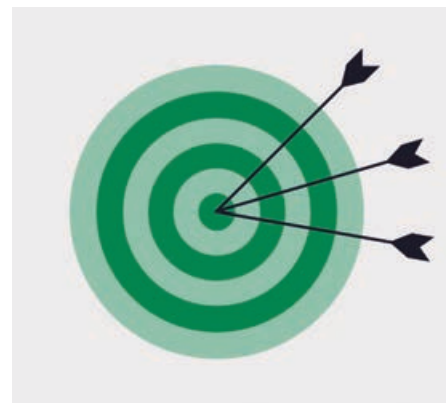
I praksis er de færreste randomiserte studier perfekte. Det er vanlig at noen individer faller ut av studien eller ikke følger behandlingsprotokollen. Slike avvik gjør det vanskeligere å estimere effekter. I denne sammenhengen er målforsøket det ideelle forsøket, fri for frafall og hvor alle følger protokollen. Siden ideelle forsøk er sjeldne, ender vi i prinsippet ofte opp med at dataene vi ønsker å analysere er observasjonelle (5). Målforsøket kan altså ikke observeres direkte, selv om behandlingen opprinnelig var randomisert.

Det er vanlig å omgå dette problemet ved å estimere effekten av intensjonen om å behandle, med en antagelse om at slike effekter kun underestimerer den «sanne» effekten. Det er derimot ingen garanti for at dette stemmer, særlig når et randomisert forsøk ikke er blindet eller placebokontrollert (5). Intensjonseffekter er dessuten sjelden av primær interesse. Det er ingen garanti for at disse gjenspeiler det vi vil se i fremtiden eller befolkningen utenfor forsøket. En alternativ fremgangsmåte er å modellere hvordan resultatet ville ha blitt dersom man kunne gjennomføre det ideelle målforsøket.

Av og til er det faktisk vanskelig å spesifisere et målforsøk som svarer på spørsmålet man er interessert i. Dette gjelder for eksempel randomiserte forsøk med interferens, hvor behandlingen til et individ kan påvirke utfallet hos andre (6). Likevel spiller målforsøket en viktig rolle: Det illustrerer at studiedesign alene ikke er nok til å identifisere effekter av interesse, med mindre man er villig til å introdusere ekstra antagelser.

Konklusjon

Målforsøket legger grunnlaget for en presis analyse av effekter, og forener effektforskning i randomiserte og observasjonelle studier. Når målforsøket er spesifisert, følges de samme



Illustrasjon: Tidsskriftet

prinsipielle stegene, selv om de statistiske metodene ofte er mer avanserte når man analyserer observasjonelle data. Når målforsøket verken kan gjennomføres direkte eller modelleres fra observasjonelle data, må ambisjonsnivået senkes. Hvis forskere ikke kan beskrive det ideelle randomiserte forsøket, kan det være et tegn på at de ikke estimerer en veldefinert kausal effekt.

JON MICHAEL GRAN

j.m.gran@medisin.uio.no

Oslo senter for biostatistikk og epidemiologi
Universitet i Oslo

er førsteamanuensis i biostatistikk.

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

MATS JULIUS STENSRUD

Avdeling for matematikk

École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Sveits
er lege og førsteamanuensis i biostatistikk.

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

LITTERATUR

- Hernán MA, Hsu J, Healy B. A second chance to get causal inference right: a classification of data science tasks. *Chance* 2019; 32: 42–9.
- Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 758–64.
- Hernán MA, Alonso A, Logan R et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology* 2008; 19: 766–79.
- Stensrud MJ, Valberg M, Røysland K et al. Exploring selection bias by causal frailty models. *Epidemiology* 2017; 28: 379–86.
- Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. Randomized trials analyzed as observational studies. *Ann Intern Med* 2013; 159: 560–2.
- Stensrud MJ, Gran JM. Randomisering under en pandemi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0439.

Hva betyr en høy plasma-homocysteinverdi?

Plasma-homocystein brukes som en metabolsk markør på folat- og B₁₂-status, men påvirkes også av alder, kjønn, nyrefunksjon, svangerskap, medikamenter og genetiske varianter. Opplysninger omkring disse faktorene må derfor ligge til grunn for tolkning av prøvesvar.

Aminosyren homocystein er sentral i to metabolske systemer. Homocystein kan tilføres en metylgruppe fra 5-metyltetrahydrofolat ved hjelp av det vitamin B₁₂-avhengige enzymet metioninsyntase og remetyleres til aminosyren metionin. Homocystein kan også omdannes til cystationin ved hjelp av det vitamin B₆-avhengige enzymet cystationin β-syntase (CBS). Nivået av homocystein i plasma påvirkes således av både folat-, vitamin B₁₂- og vitamin B₆-status. Ved mangel på ett eller flere av disse vitaminene vil p-homocystein øke. I tillegg kan nedsatt nyrefunksjon og genvarianter for de ulike enzymene som er involvert i homocysteinmetabolismen, bidra til økt p-homocysteinnivå (1, 2).

Det er videre nødvendig å ta stilling til flere faktorer når homocysteinnivået hos en pasient skal vurderes. P-homocystein endrer seg med alderen, noe som reflekteres i beslutningsgrensene (3). Nivået er lavt hos barn og øker kontinuerlig fra omkring sju års alder. Verdien er også høyere hos menn enn hos kvinner. Hos gravide er p-homocystein redusert grunnet plasmavolumøkning og hormonelle endringer.

Ulike nivåer av hyperhomocysteinemi

Graden av hyperhomocysteinemi kan gi en indikasjon på hva som er årsaken til det forhøyede nivået.

Mild hyperhomocysteinemi

Mild hyperhomocysteinemi med p-homocysteinnivå på 15–30 μmol/L ses typisk ved moderat folat- og/eller vitamin B₁₂-mangel, økt alder eller redusert nyrefunksjon.

Moderat hyperhomocysteinemi

Moderat hyperhomocysteinemi med p-homocysteinnivå på 30–100 μmol/L ser man ved mer uttalt folat- og vitamin B₁₂-mangel, gjerne kombinert med høy alder eller betydelig redusert nyrefunksjon.

Verdier opp mot 60–100 μmol/L ses også typisk hos pasienter som er homozygote for T-varianten av metylenetetrahydrofolatreduktase (MTHFR) 677 C → T-polymorfismen, men bare dersom de har lav serum-folat. Homozygote MTHFR TT-pasienter trenger et s-folatnivå over 15 nmol/L for å unngå hyperhomocysteinemi. MTHFR-polymorfismen har blant annet vært assosiert med kardiovaskulær sykdom, kreft og diabetes (4).

Alvorlig hyperhomocysteinemi

Alvorlig hyperhomocysteinemi med p-homocysteinnivå over 100 μmol/L ses typisk når enzymet cystationin β-syntase ikke fungerer. Dette kan skyldes mutasjoner i CBS-genet eller uttalt vitamin B₆-mangel (5). Det er til nå funnet mer enn 130 mutasjoner i CBS-genet (6). Alvorlige mutasjoner som mer eller mindre slår ut CBS-enzymet, gir sykdommen homocystinuri. Disse pasientene kan ha p-homocystein opp mot 500 μmol/L og har økt dødelighet på grunn av alvorlig tromboembolisk sykdom. CBS-mutasjoner som har en god respons på vitamin B₆-tilskudd, er assosiert med lavere p-homocysteinnivå og mildere kliniske symptomer. Disse pasientene kan likevel få betydelig økt p-homocystein (300–400 μmol/L) dersom vitamin B₆-nivået blir for lavt (4).

Levodopa, som brukes i behandling av Parkinsons sykdom, gis alltid sammen med karbidopa eller benserazid. Begge medikamentene binder irreversibelt den aktive B₆-metabolitten pyridoksal-5-fosfat, og kan derfor gi en funksjonell vitamin B₆-mangel som gir p-homocystein langt over 100 μmol/L (7).

Hyperhomocysteinemi bør utredes

Et høyt homocysteinnivå gir økt risiko for trombose og er assosiert med aterosklerose, kardiovaskulær sykdom og slag (2). Forhøyet nivå som ikke skyldes høy alder eller redusert nyrefunksjon, tyder videre på at den intracellulære metabolismen ikke er optimal. Det er derfor indikasjon for å utrede og eventuelt behandle et for høyt p-homocysteinnivå. Spesielt bør vitamin B₆-status undersøkes hos behandlede pasienter med Parkinsons sykdom som har høy p-homocysteinverdi.

ANNE-LISE BJØRKE MONSEN

almo@helse-bergen.no

er ph.d., barnelege og spesialist i medisinsk biokjemi. Hun er førsteamanuensis ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen, overlege ved Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi, Haukeland universitetssjukehus, og styremedlem i Norsk selskap for medisinsk biokjemi.

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

LITTERATUR

- Aléssio AC, Siqueira LH, Bydlowski SP et al. Polymorphisms in the CBS gene and homocysteine, folate and vitamin B12 levels: association with polymorphisms in the MTHFR and MTRR genes in Brazilian children. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 2598–602.
- Spence JD. Homocysteine lowering for stroke prevention: Unravelling the complexity of the evidence. *Int J Stroke* 2016; 11: 744–7.
- Nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi. Lest 28.1.2021.
- Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet* 2015; 58: 1–10.
- Kraus JP. Biochemistry and molecular genetics of cystathionine beta-synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (suppl 2): S50–3.
- Urreiziti R, Asteggiano C, Bermudez M et al. The p.T191M mutation of the CBS gene is highly prevalent among homocystinuric patients from Spain, Portugal and South America. *J Hum Genet* 2006; 51: 305–13.
- Airoldi L, Watkins CJ, Wiggins JF et al. Effect of pyridoxine on the depletion of tissue pyridoxal phosphate by carbidopa. *Metabolism* 1978; 27: 771–9.

En karriere utenom det vanlige

Odd Martin Vallersnes ble blitzer for å holde ut studiet. I over 20 år har han vært legevaktslege. På legevakten forsker han på rusmisbrukere. Snart er han vel professor.

For over 150 år siden åpnet Krohgstøtten sykehusdørene for fattigfolk og kronisk syke. I 1900 ble sykehuset ved Akerselva omgjort til hovedstadens legevakt. I likhet med bygningen, ser Odd Martin Vallersnes akkurat ut som han gjorde da han for 23 år siden kom inn på vaktrommet på allmennlegevakten for første gang. Hodet er like glattbarbert og kroppen nesten like tynn. Tenksomheten før han svarer, er der fortsatt. Svarene er like velformulerte. Også det langsomme tempoet i bevegelsene og gangen er som før. Den noe mystiske og uforanderlige mannen har tatt doktorgrad på storbyens rusmisbrukere og holder foredrag på universiteter og høyskoler like gjerne som på Litteraturhuset og Rockefeller. Kleskoden forblir svart, selv om skinnjakken ikke lenger har nagler eller flere glidelåser enn nødvendig. Den sosiale kontakten

med kullkameratene fra det «morsomme 89-kullet i Oslo» og folket fra det den gang okkuperte Blitzhuset på 80-90-tallet er fortsatt viktig. Karrieren som sanger og tekstforfatter i flere punkband er over. Sigaretten er stumpet. Men tålmodigheten, omtanken og det humanistiske menneskesynet har ikke sluknet.

Doktorgrad fra legevakten

Det startet med at han avtjente siviltjenesten på legevakten. Det ble en selvfølge å fortsette. Andre leger gikk inn i ulike spesialiteter, men Odd Martin fant ingen grunn til å gjøre som dem. Ingen arbeidsdag var lik og alle var meningsfylte. Etter omkring 10 år ga avdelingsoverlegen opp å få han med i ledelsen. Under en medarbeidersamtale ytret han et ønske om å undervise. Forskningserfaring ble avgjørende.

– Det fascinerte meg at det enkle obs-skje-

maet som hadde vært i bruk på obsrommet i årevis, kunne være et så godt redskap for å oppdage når de akutte rustilstandene bikket over til å bli virkelig farlige.

I starten følte han seg utrygg på tilstander som utviklet seg på en annen måte enn forventet, for eksempel grunnet samtidig inntak av ulike rusmidler. Etterhvert stolte han på det to siders lange verktøyet med Glasgow Coma Scale, respirasjonsfrekvens, saturasjon og pupillestørrelse som det mest sentrale. Med tid, antidot og en sjelden gang glukose, kunne han behandle de fleste ut av den akutte hjelpeløsheten. Det trodde alle. Han ville finne ut om det stemte.

Enkle hjelpemidler

Resultatene av forskning på vel 2 500 akutte ruspasienter som kom på legevakten i løpet av ett år, var oppløftende. Hovedkonklusjonen var at mannskapet på legevakten klarte



B

ODD MARTIN VALLERSNES

Født 1969 i Haugesund

Cand.med. Universitetet i Oslo 1996

Lege ved Legevakten i Oslo siden 1998

Fastlege ved Stovner legesenter 2008–10

Spesialist i allmennmedisin 2010

Ph.d. Universitetet i Oslo 2017

Førsteamanuensis i allmennmedisin ved Universitetet i Oslo fra 2017



Alle foto: Tori Flaatten Halvorsen

å berge vel 80 % av pasientene gjennom en observasjon på maks fire timer på et enkelt utstyrt «obsrom». De resterende ble videre-sendt til sykehus. Ingen døde. Odd Martin har aldri hørt om noen som har dødd på obsrommet.

– Er du stolt av resultatene?

– Det var gøy å vite at vi gjorde ting rett. Men så måtte vi tenke neste steg. De fleste akutte rustilfellene på legevakten handler om andre ting enn et hendelig uhell i fylla. De unge jentene og guttene med alkohol- eller blandingsintoksikasjon er ofte på kanten av stupet. Der kan vi gjøre en forskjell!

Rusakuttmottaket på Aker åpnet og legevakten satte i gang med en tverrfaglig oppfølgingsgruppe. Odd Martin representerer fortsatt legene. Mange blir henvist til spesialisthelsetjenesten eller får råd om å oppsøke fastlegen.

– Avmaktsfølelsen vi hadde før, har blitt mye mindre når vi ser det nytter.

Ny forskning, som Odd Martin også fronter gjennom kronikker, foredrag og intervjuer, viser at mange av pasientene møter i spesialisthelsetjenesten eller får oppfølging hos fastlegene.

– Får du lyst til å følge dem opp selv?

– I de to årene jeg var fastlege, trivdes jeg med de gode samtalen med pasientene om eksistensielle spørsmål. Det var fint å følge dem over tid. Jeg kunne ha blitt der ute, men forskningsprosjektet var i startfasen. Med to år på fastlegekontor, så jeg den gode jobben kollegaene mine gjorde med pasienter som hadde vært på legevakten. Det var betryggende.

Fortsatt legevaktjobbing

Odd Martin har nå 50 % stilling på legevakten som skiftleder ved klinikken, i tillegg til en del ekstraoppgaver innen veiledning og annet. Det er fortsatt jobb hver fjerde helg, men nå uten nattevakter. Han liker å styre et vaktlag når det uforutsette skjer, men kan ikke tenke seg å jobbe høyere opp i ledelsen eller administrasjonen. Lagånden snakker han varmt om. Alle i ledelsen har

«De unge jentene og guttene med alkohol- eller blandingsintoksikasjon er ofte på kanten av stupet. Der kan vi gjøre en forskjell!»

tidligere jobbet klinisk på huset. På morgenmøtene vet alle hvordan det er å stå med vanskelige kliniske situasjoner midt på natten. En spørreunde blant kollegaer avslører at Odd Martin er god til å finne det rette tidspunktet for å gi kollegaene nødvendige faglige tilbakemeldinger. De gir han også mye av æren for at forskerkontoret stadig blir brukt av flere.

Pasienten i fokus

– Det er ulike folk som ramler inn på legevakten midt i Oslo sentrum?

– Alt som *ikke* passer noe annet sted, er legevaktens bord. Om en nyansatt ikke er innforstått med det, tar det ikke lang tid før han eller hun slutter, forklarer Odd Martin.

– Dere er ikke lønnet etter antallet konsultasjoner som gjennomføres?

– Det kommer innimellom kollegaer som foreslår nettopp det, men på vår arbeidsplass er det helt umulig. Det ville ha ødelagt samholdet i vaktlaget.

Stadig nye leger

– Blir du lei av at det stadig slutter kollegaer?

– Det var trist i begynnelsen, men jeg har lært å leve med det. Søkelistene er så lange at vi kan plukke de beste når andre slutter, sier mannen som gjerne vil være med å forme nyutdannede leger. I likhet med det han formidler i artikkelen «Legekunst på legevakt» i Tidsskriftet i 2016, fokuserer han på at legen må møte pasientens bekymring med omsorg. Han understreker at den syke må få snakke ut og at legen må få tatt de undersøkelsene som trengs for en konklusjon, men heller ikke flere. I artikkelen refererer han til forskning som viser at pasienter snakker sjelden mer enn to minutter, hvis de ikke blir avbrutt. Språket i artikkelen er nøkternt og presist, men samtidig uvanlig litterært. Et eksempel er: «Undervurder aldri betydningen av å ta på pasienten. Å ta på er å røre ved».

– Det er befriende lite high-tech i legevaktmedisinen og det passer meg bra, smiler Odd Martin.

Førsteamanuensis

Odd Martin jobber halv tid på Avdeling for allmennmedisin ved Universitetet i Oslo. Listen over artikler er lang. Mest om rus, men også om feildiagnostisering og overbehandling på legevakt. Alt er temaer han underviser i for medisinerstudenter og

paramedisinere på høyskoler eller på kurs og kongresser. På YouTube finnes opptak fra «Viten på lørdag» på Litteraturhuset i Oslo, der han snakker omsorgsfullt om ruspasientene i byen. Men i sosiale medier finner du ikke navnet hans. Han trenger å trekke seg tilbake. Da går han opp trappene til loftsleiligheten i en vel 100 år gammel bygård i Gamlebyen. Der bor han med sin kone Hilde og alle bøkene.

Kunnskap og engasjement

Veggen i stuen minner om et bibliotek: romaner, historiebøker, idéhistoriebøker og politisk litteratur. Hjemme hos familien i Haugesund har det informerte standpunktet alltid vært verdsett. Noen ganger blir diskusjonene intense, men samholdet i storfamilien har likevel alltid vært sterkt. Faren har sittet på Stortinget for Høyre og vært ordfører og røntgenlege i Haugesund. Odd Martin har holdt seg til den røde politiske fargen. Aktivistrollen har vært mer tiltrekkende enn det å jobbe for et partiprogram. Kampen mot undertrykking og utbytting, mot rasisme, apartheid og nynazisme ble viktig da han i 1987 flyttet til Oslo. Attenårsringen så dystert på fremtiden. Det var viktig å «kunne gjøre noe ordentlig i en eventuell postapokalyptisk tid» som han selv sier. Snekker, mekaniker eller sykepleier var alternativer, men en senebetennelse etter en lagerjobb satte en stopper for yrker som var for fysiske. Tidligere hadde det aldri vært et alternativ å følge i fars og farfars fotspor. Nå kom legeyrket opp som et godt alternativ både for han selv og for hva samfunnet ville trenge i den usikre tiden.

Blitzer og aktivist

Han trengte en motvekt til et studentmiljø han antok ville bli for homogent og lukket, og søkte et fellesskap utover samværet med samboeren Hilde, som hadde dukket opp på en balkong på Oppsal en sen nattetime våren før. Så en dag før oppstart på studiet, spaserte hauge-sunderen helt alene inn på Blitzhuset og meldte seg til kjøkkentjeneste. Han ble mottatt med åpne armer.

– Blitz var et sted for alle typer mennesker. Skarpe folk som var opptatt av politikk og musikk!

Flere ganger i uken sto han i oppvasken eller serverte i kafeen i det fargerike, nedtaggete og kontroversielle huset i Pilestredet. Erfaringene etter et mislykket år som forfatterspire, kom godt med i arbeidet med å skrive politiske tekster både til kontroversielle aksjoner i hovedstadens gater og for punkebandet «Dead Gerhardsens». Synge kunne han ikke, men vokalist ble han likevel. Hard musikk i høyt tempo og Odd Martin som vekselvis synger og skriker «ingen nazister på våre gater» finnes fortsatt på YouTube. Den ellers tenksomme Odd Martin viser seg i en helt annen versjon der han står på ytterkanten av scenen foran et begeistret publikum hoppende i takt. Med en tilsynelatende selvsikker mine lar han fansen synge noen strofer inn i mikrofonen, før han selv gjentar med hes stemme: «Ingen nazister på våre gater».

– Du har en evne til å forholde deg til mange miljøer og mennesker, men hvordan balanserer du mellom den mer aggressive politiske Odd Martin og den sindige forskeren og klinikerer?

– Drivkraften har aldri vært aggresjon,

men alvor. Samtidig var politisk aktivisme og band også helt klart gøy. Jeg er opptatt av å gjøre ting skikkelig. Alle skal møtes på skikkelig vis. Legevakt er alvor, samtidig er det gøy å være lege ved Legevakten i Oslo.

Tvilen dukker opp

Det ble flere konserter og aksjoner på blitzeren. Samtidig fortsatte han de lange diskusjonene i kantinen på medfak sammen med kullkamerater som argumenterte godt for seg. Smarte og morsomme folk som alle visste at Odd Martin brukte mye tid på Blitzhuset. Legestudenten besto fysiologieksamen, men forståelsen for stoffet var magert. Han ble i tvil om hvor ferden skulle gå videre, og tok idéhistorie grunnfag. Hvordan samfunnets strukturer har utviklet seg gjennom historien måtte utforskes. Men etter et år på det humanistiske fakultet, bestemte den ganske så sta mannen at han likevel ikke ville gi seg. Det var tid for kliniske fag. Følelsen av at han kunne «gjøre noe» kom nærmere. Hullene i fysiologiforståelsen var likevel et hinder.

– Så da var det bare å lese hele fysiologi-pensumet igjen. Jeg måtte jo vite hva det hele handlet om når jeg skulle møte virkelige pasienter.

Turnus før legevakten

Studiet ble mer lystbetont, men turnusen i Fredrikstad ble tyngre enn han hadde tenkt seg. Ikke på grunn av jobben, men fordi han valgte å bli boende i Oslo for å kunne fortsette punkebandkarrieren. Så var det Finnmark i distriktsturnus. Bandet ble igjen i Oslo, men Hilde ble med til Lakselv. Da paret ved juletid var på farten sørover igjen, tok en av bygdas unge menn Hilde til side. Han ville fortelle henne at det var lenge siden de hadde hatt en så grei turnuslege sørfra. Kort tid etterpå går Odd Martin blendet av den lave januarisolen opp langs Akerselva til Storgata. I stedet for å kle seg i grønne kamuflasjeklær og lære seg våpenbruk sammen med jevnaldrende, tar han på seg hvite klær for å gjøre en jobb for storbyens befolkning. På obsrommet lytter han til de erfarne som vektlegger det mest sentrale for å holde liv i en ruset person. Lite visste den beskjedne unge mannen at han senere selv skulle utforme et forskningsprosjekt som ble første steg i en akademisk karriere. Om Odd Martin blir den første professoren fra Oslo Legevakt, vet ingen. Oddsens er på hans side.

TORI FLAATTEN HALVORSEN

Tori.F.Halvorsen@gmail.com



Sint nikkedukke – nevrologisk syndrom i en kriminalroman

Kriminalromanen The Angry Puppet Syndrome handler om hemmelige forbindelser mellom farmasøytisk industri, akademisk, rettsvesenet og offentlig forvaltning. Boken tar utgangspunkt i den sjeldne legemiddelbivirkningen intermitterende eksplosiv lidelse, en hjerneorganisk adferdsforstyrrelse.



Figur 1 Den oppdiktede Dulcian-tabletten. Illustrasjon: Mariken Lie

John H. Menkes (1928–2008) ble født i Østerrike i en jødisk familie og utvandret til USA fra Irland etter den andre verdenskrigen. Han tok først en grad i organisk kjemi før han utdannet seg til lege ved Johns Hopkins University i Baltimore, Maryland. Han interesserte seg for både psykologi, psykiatri og nevrologi. Etter hvert ble han en nestor i barnenevrologi.

Menkes studerte særlig metabolske sykdommer og beskrev i detalj to slike: *maple syrup urine disease* (OMIM# 248600) – en defekt i aminosyremetabolismen – og Menkes' sykdom (OMIM# 309400), som skyldes en defekt i koppermetabolismen og som regnes som en prototyp på sjelden genetisk sykdom hos barn (1). I 1974 kom Menkes' *Textbook of Child Neurology* (2), som senere er revidert og utgitt til sammen sju ganger (3). Menkes engasjerte seg i spørsmål om bivirkninger av vaksinasjon og opptrådte gjerne som ekspertvitne for pasienter som mente seg utsatt for vaksinasjonsskade (4, 5). Ved sin bortgang ble han hedret med et minneord av World Federation of Neurology (6).

Sint nikkedukkesyndrom

Menkes interesserte seg for kunst og litteratur og utga flere romaner og skuespill. *The Angry Puppet Syndrome* fra 1999 er en kriminalroman som utspiller seg i et universitets- og sykehusmiljø i Los Angeles-området med forgreninger til farmasi- og advokatmiljøer på USAs østkyst (7). Spørsmålene som Menkes tar opp i denne oppdiktede historien, er fortsatt aktuelle, og den nevrobiologiske forklaringen på syndromet i boktittelen er fremdeles gjenstand for vitenskapelig diskusjon. En gjenfortelling av historien og noen utdrag fra boken, i min egen oversettelse, kan kanskje hjelpe leseren til å forstå hva det handler om:

Boken starter med en pasientkonsultasjon hos nevrolog Dan Lerner ved Southwestern Univer-

sity, Los Angeles. Han hadde fått pasienten henvist fra en privatpraktiserende kollega som dr. Lerner ringer opp. Her får han vite at pasientens kone sammenligner personlighetsforandringene hos ektefellen med noe som liknet en sint nikkedukke (angry puppet) (7, s. 8). Cerebral CT, MR og EEG har vært normale. De blir enige om at verken epilepsi, multippel sklerose eller aids passer klinisk. Dr. Lerner forteller at det sannsynligvis er lite han kan bidra med, men lover å følge opp pasienten.

Uttrykket *angry puppet syndrome* – som på norsk kan oversettes til sint nikkedukkesyndrom – gir assosiasjoner til utviklingsforstyrrelsen *puppet syndrome*, senere kalt *happy puppet*, eller Angelmans syndrom (OMIM# 105830), etter Harry Angelmans beskrivelse av tre pasienter med dukkelignende adferd (8). Angelmans syndrom kjennetegnes blant annet av emosjonelle utbrudd, særlig i form av latter, som i likhet med *angry puppet* har en nevrobiologisk forankring i de limbiske strukturer.

Som Dan Lerner hadde forventet, var klinisk nevrologisk undersøkelse av den nyhenviste pasienten, Arnold Barton, normal. Men paradoksalt nok provoserte dette Barton, som får et raserianfall (7, s. 17–18). Først beskylder han kona for å «kontrollere» ham, så kaster han skoen sin og dernest stolen i gulvet mens øynene blir ufokuserte og bevegelsene blir som styrt av usynlige strenger. Han river ut kleshengeren som er festet til veggen over seg, og skal til å slå til kona, men stivner plutselig til og kaster kleshengeren med en rykkvis bevegelse i gulvet. Med fråde om munnen, blek og svettende og med en mekanisk stemme skjeller han ut både sin kone og Dan. Så tar han på seg skoen, retter opp stolen og sier unnskyld til sin kone. Han blør fra en finger som ble skadet da han rev ut kleshengeren, men enser ikke skaden. Dan spekulerer i etterkant om det han har vært vitne til, kan ha vært et epileptisk anfall eller personlighetsforstyrrelsen episodisk dyskontroll. Han kommer frem til at sistnevnte diagnose er den mest sannsynlige (7, s. 19; ovenstående avsnitt bygger på ordrett oversettelse).

Menkes lar sin protagonist Dan Lerner stille diagnosen episodisk dyskontroll, en betegnelse på ukontrollerbare sinneutbrudd utløst etter minimal provokasjon (9). Begrepet episodisk dyskontrollsyndrom ble først anvendt av Menninger & Mayman i 1956 (10), men har senere blitt synonymt med inter-

mitterende eksplosiv lidelse, som er en egen diagnose i både DSM-kodeverket (11) og ICD-10 (F63.8). Psykiateren Kenneth Nunn hevder at lidelsen skiller seg fra andre former for aggressiv adferd (12). Intermitterende eksplosiv lidelse kan noen ganger forveksles med epilepsi utgått fra temporalappen (13). Allerede i Menkes' første lærebok omtales aggressivitet som manifestasjon på psykomotorisk epilepsi (2), noe han lar Dan Lerner overveie som differensialdiagnose i romanens tilfelle av sint nikkedukkesyndrom.

Andre viktige figurer i persongalleriet er Dan Lerner's kjæreste, Maureen Durrell ved Cosgrove & Costello advokatkontor, direktør dr. Jack Brennan ved Southwestern University, og «vidunderbarnet», den lovende dr. Marty DiChiro (tabell 1). Brennan har ansatt DiChiro på svært gode økonomiske betingelser for å bygge opp en PET-avdeling for adferds- og hypotalamusforskning. Pengene til dette har Brennan fått fra Wallace Foundation. Bak pengegaven ligger det imidlertid et oppdrag fra herr Wallace om å forske på «episodisk dyskontroll», et medfødt uheldelig personlighetstrekk som har rammet Wallaces sønn.

Menkes formidler på denne måten to forskjellige typer årsaker til intermitterende eksplosiv lidelse, en medfødt og en ervervet. Syndromet kan ha både psykogene og organiske årsaker og forekommer både hos barn og voksne (14).

Dan Lerner spekulerer på hvorfor en veltilpasset person i 50-årene som pasient Arnold Barton har utviklet episodisk dyskontroll og oppfører seg som en «sint nikkedukke». Kan det henge sammen med nylig gjennomgått infeksjon (7, s. 19) eller medikamentet mot lett depresjon,



AKTUELL BOK

John H. Menkes.
The Angry Puppet Syndrome.
New York: Demos Medical Publishing, 1999.

som pasienten for noen måneder siden hadde startet med (7, s. 44–5)?

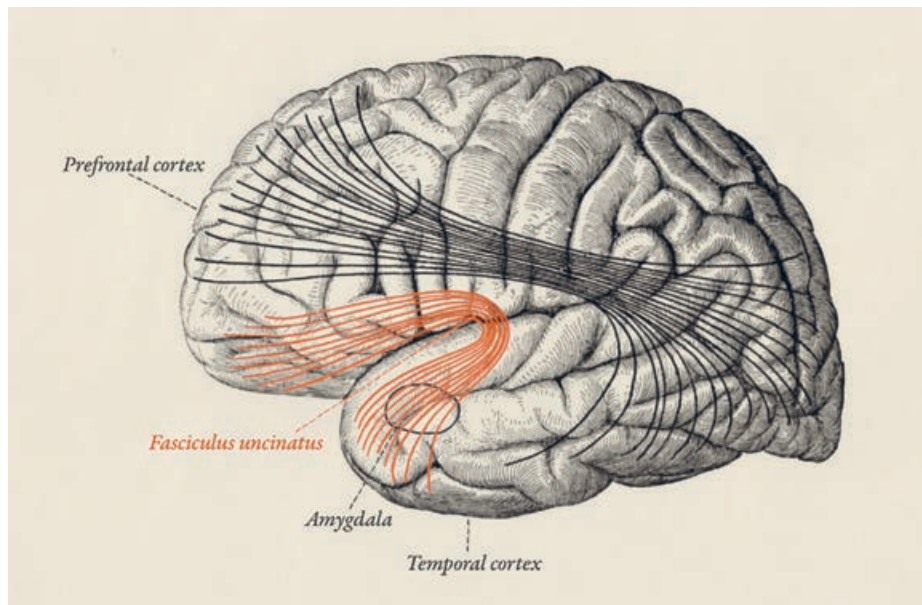
Medikamentet som Barton har brukt, heter Dulcian og er nytt på markedet (figur 1). Fordi indikasjonen var lett depresjon, kan det forskrives av allmennlege uten henvisning til spesialist og dermed nå et stort antall brukere. For produsenten, Marat International, fremstår Dulcian som en potensielt stor inntektskilde, men det gjenstår én viktig hindring, nemlig overvåking av mulige bivirkninger som ledd i fase 3 av den kliniske utprøvingen. Som sin ekspert på bivirkninger har produsenten, med Jack Brennans godkjennelse, hyret dr. Marty DiChiro. Dessverre, nedlesset i arbeid og i økonomisk skvis, ignorerer DiChiro rapporter om foruroligende psykiske reaksjoner på det nye legemiddelet.

Dan Lerner kommer etter hvert i kontakt med tre nye pasienter med samme syndrom som også har brukt Dulcian. Selv om de slutter med medisinen, viser adferdsforstyrrelsen seg som irreversibel, og utfallet for alle fire blir enten at de tar sitt eget liv, for eksempel ved å hoppe ut av vinduet (se omslaget), eller de blir drept som gjengjeldelse for sine voldshandlinger.

Et særtrekk hos pasientene i boken er uttalte tegn til selvskadning. I en virkelig studie i 2008 av 376 pasienter med intermitterende

Tabell 1 Personer og institusjoner i *The Angry Puppet Syndrome* (7).

| Person | Rolle |
|---------------------|--|
| Dr. Dan Lerner | Nevrolog, Southwestern University, Los Angeles |
| Arnold Barton | Dan Lerner's første pasient med sint nikkedukkesyndrom |
| Maureen Durrell | Advokat og Dan Lerner's kjæreste |
| Dr. Jack Brennan | Nevrolog og direktør ved Southwestern University |
| Dr. Marty DiChiro | Nevrolog og forsker på hypotalamusrelaterte adferdsforstyrrelser ved Southwestern University |
| Wallace Foundation | Sponsor for forskningen til Marty DiChiro |
| Marat International | Stort farmasøytisk selskap som produserer antidepressivumet Dulcian |



Figur 2 Fasciculus uncinatus er den siste banen i hjernen som myeliniseres, en prosess som ikke er ferdig før personen er i midten av 30-årene. Illustrasjon: Sobotta's Atlas and Text-book of Human Anatomy utgitt i 1909, tilpasset av Tidsskriftet.

eksplosiv lidelse forekom selvpåførte skader og suicidalforsøk hos henholdsvis 16 % og 12,5 % (15). Behandling er vanskelig, men haloperidol, litium og propranolol har vært rapportert å ha god effekt (16, 17). Kognitiv adferdsterapi, både individuelt og på gruppenivå, har også vist godt resultat (18). Nevrokirurgisk behandling har vært sporadisk nevnt, men har ikke vært gjenstand for vitenskapelige studier.

Dan Lerner vil skrive en artikkel basert på de fire kasuistikken og kaller den «*The Angry Puppet Syndrome: An Unusual Adverse Response to Dulcian*». Sjefen, Jack Brennan, påstår imidlertid at manuskriptet er uvitenskapelig. Han forbyr publisering og truer med at det kan gå ut over Dans ansettelse (7, s. 69–71, 74). Dan holder på sitt og etter et kryptisk avslag fra *New England Journal of Medicine* blir artikkelen trykket i *Journal of Clinical Neuropsychology*. Etter dette blir mange nye tilfeller identifisert. Det dannes en nasjonal pasientforening for syndromet. Foreningen krever erstatning fra Marat International, som tilbyr forlik med 400 000 dollar (7, s. 181).

Tilbudet avslås og Maureen fører saken mot Marat. Sammen med Dan oppdager de at alvorlig bivirkning av Dulcian ble undersøkt i første kliniske utprøving og at den forfalskede rapporten var skrevet av ingen ringere enn dr. Jack Brennan, som da var ansatt hos Marat. Selskapet hadde hele tiden visst om

og selv anslått at alvorlige psykiske bivirkninger forekom hos 1 av 5 000 Dulcian-brukere (7, s. 295).

Marat føler seg presset og hever sitt tilbud om forlik til 85 millioner dollar (7, s. 295). Dette blir godtatt, og saken avsluttes uten at det blir avsagt dom. Dulcian trekkes stille og rolig fra markedet mens Marat Internationals verdi på børsen faller fra 6,17 til 6,10 dollar per aksje (7, s. 296), en kurskorleksjon selskapets direktører er fornøyd med, omstendighetene tatt i betraktning. Selskapet har flere lovende medikamenter under utprøving.

«Et særtrekk hos pasientene i boken er uttalte tegn til selvskading»

Det ender bra for de fleste aktørene. Maureen blir medeier i advokatfirmaet og gifter seg med Dan Lerner. Marty DiChiro får jobb i et japansk farmasøytisk selskap, der han skal overvåke utprøvingen av et nytt antidepressivum med enda bedre egenskaper enn Dulcian.

Basert på virkeligheten?

Menkes arbeidet ved Cedars-Sinai Medical Center i Los Angeles da han skrev *The Angry Puppet Syndrome*, så det er rimelig å tenke at denne institusjonen var modellen for Southwestern University. I boken lar alle seg

kjøre: leger, forskere og universitet samt U.S. Food and Drug Administration (FDA). Det rettes også mistanke mot medisinske tidsskrifter, slik som *New England Journal of Medicine*, med sin hemmelige forbindelse til FDA. Ifølge Menkes går universitetssykehusenes oppdragsforskning, eksemplifisert med Wallace Foundation, på bekostning av fri forskning, som blir avhengig av usikker støtte fra National Institutes of Health. Universitetsadministrasjonen er autoritær og korrump og tar imot penger for prosjekter de ikke burde engasjere seg i. Det er dessuten nedslående at «heltene», representert ved Dan Lerner og Maureen Durrell, lar seg kjøpe til taushet. Den lovende Marty DiChiros juks blir aldri oppdaget og han får attpåtill ny og enda bedre betalt jobb i et konkurrerende selskap.

Menkes uttalte i et intervju at *The Angry Puppet Syndrome* egentlig handlet om hans erfaringer med advokater og farmasøytisk industri i saker om komplikasjoner ved kikkhostevaksinasjon (5). Analogien mellom vaksinasjon og medisiner mot depresjon er at sjeldne og alvorlige bivirkninger kan feiltolkes som tilfeldige, slik at produsenten ikke erkjenner ansvar. Samtidens eksperter ble imidlertid aldri enige om omfanget av encefalopati etter kikkhostevaksinasjon (19). Denne vaksinen har blitt stadig bedre og har ikke skapt debatt i den senere tid (20).

I likhet med Menkes, og på samme tid, kritiserte også den danske samfunnsøkonomen, forfatteren og parkinsonpasienten Hans-Erik Lystrup farmasøytisk industri. I kriminalromanen *Parkinsonmysteriet* manipuleres den kliniske utprøvingen av en medisin som millioner av pasienter med Parkinsons sykdom verden over kunne ha nytte av (21). Men resultatene av utprøvingen må holdes skjult, og i begge bøkene engasjeres det leiemordere for å beskytte selskapenes markedsverdi – uten at forbrytelsene oppklares.

Nyere forskning

Menkes brukte intermitterende eksplosiv lidelse som en modell på en hjerneskade som kan påføres pasienter. Skaden ble relatert til en nevrokjemisk forstyrrelse, eksemplifisert ved at 25 % av forsøksmusene i boken fikk lavt serotonininnivå ved inntak av medikamentet Dulcian (7, s. 169). Serotonins rolle ved impulsiv aggresjon er ennå ikke klarlagt (22). Den anatomiske lokaliseringen av intermitterende eksplosiv lidelse har vært lite diskutert i litteraturen. Vi må

anta at Menkes mente at hypothalamus spilte en sentral rolle (7, s. 58), men det er lite forskning som har støttet dette.

En kasuistikk fra 2016 om en kvinne med livslang episodisk dyskontroll tyder på at fasciculus uncinatus kan spille en viktig rolle (figur 2). Etter et kraftig slag mot hodet forsvant det uheldige personlighetstrekket hos kvinnen (23). Det posttraumatiske forløpet ble dokumentert med en validert skala for personlighetsendring (24), mens detaljert billedfremstilling av hjernen over tid viste atrofi av fasciculus uncinatus (særlig høyre fasikkel). Fasciculus uncinatus forbindes prefrontal og temporal korteks via det limbiske system. Myeliniseringen av denne nervebunten skjer svært langsomt og er ikke ferdig før personen er i 30-årene, og psykososiale faktorer kan virke inn (25). Fasciculus

uncinatus' mikrostruktur og myelinisering spiller en viktig rolle for patofysiologiske mekanismer relatert til forskjellige former for angst og emosjonell instabilitet (26).

«I boken lar alle seg kjøpe: leger, forskere og universitet samt U.S. Food and Drug Administration»

Konklusjon

Selv om sint nikkedukkesyndrom bare eksisterer i romanen til Menkes, relaterer syndromet seg til en faktisk neurologisk tilstand – intermitterende eksplosiv lidelse. Denne må han antakelig ha hatt kjennskap til

gjennom sin lange karriere som psykiater og barnenevrolog. Senere års forskning indikerer at denne spesielle forstyrrelsen har en nevrobiologisk forklaring, kanskje særlig lokalisert til fasciculus uncinatus, som i likhet med Menkes' hypothalamushypotese, kommuniserer med det som løselig kalles det limbiske system (27).

Menkes brukte sin erfaring som forsker, sykehusadministrator og juridisk-medisinsk ekspertvitne til å bygge opp den fiktive historien om en sjelden, men særdeles alvorlig medikamentbivirkning, som den farmasøytiske industrien med sine økonomiske motiver prøvde å skjule.

Takk til Ragnar Stien, medlem av Den norske nevrologiske litterære klubb og samler av «nevrologisk» krimlitteratur, som gjorde meg oppmerksom på boken.

PETTER STRØMME

petter.stromme@medisin.uio.no

er overlege ved Barnenevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål og professor emeritus ved Universitetet i Oslo. Han er medlem av Den norske nevrologiske litterære klubb.

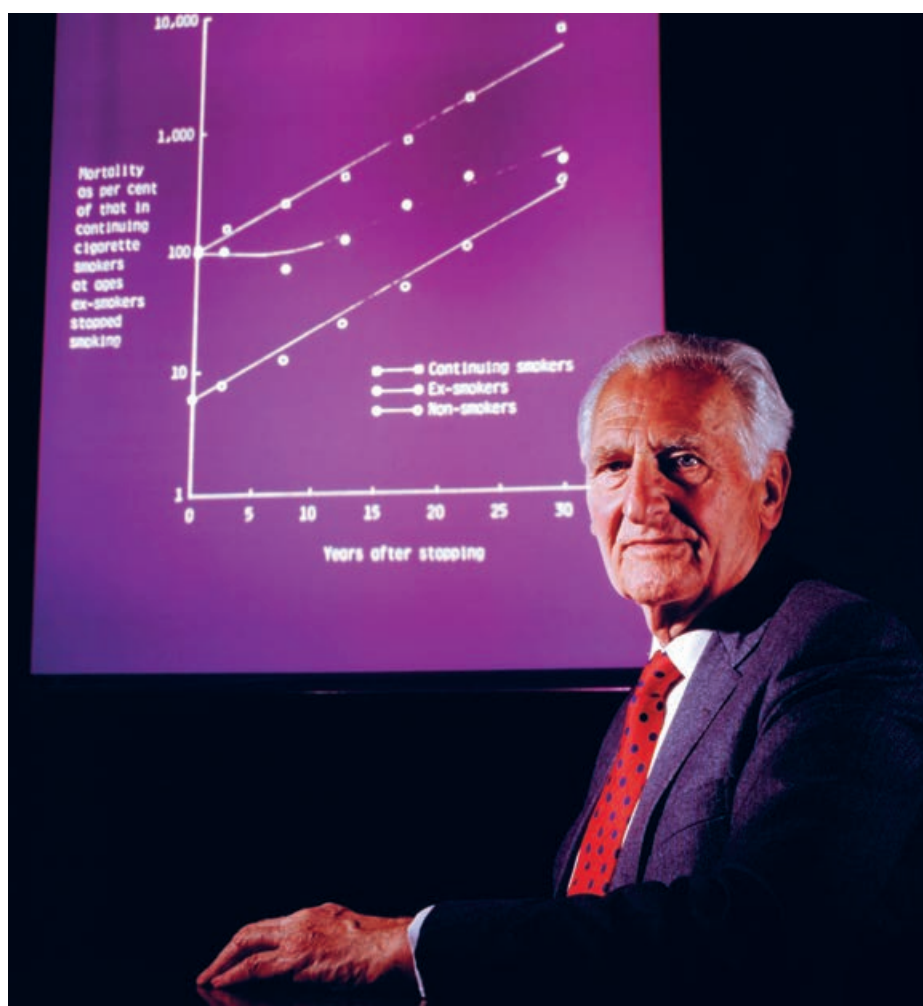
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Lee CE, Singleton KS, Wallin M et al. Rare genetic diseases: Nature's experiments on human development. *iScience* 2020; 23: 101123.
- Menkes JH. *Textbook of Child Neurology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1974.
- Menkes JH. *Textbook of Pediatric Neurology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985.
- Menkes JH, Kinsbourne M. Workshop on neurologic complications of pertussis and pertussis vaccination. *Neuropediatrics* 1990; 21: 171–6.
- American Academy of Neurology. Up close and personal with John H. Menkes, MD pediatric neurologist, novelist, and playwright. *Neurology Today* 2003; 3: 1–45. Lest 13.1.2021.
- Snodgrass SR. John Menkes (1928–2008). *World Neurology* 2009; 24: 14. Lest 13.1.2021.
- Menkes JH. *The Angry Puppet Syndrome*. New York, NY: Demos Medical Publishing, 1999.
- Angelman H. «Puppet children». A report on three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681–8.
- Elliott FA. Neurology of aggression and episodic dyscontrol. *Semin Neurol* 1990; 10: 303–12.
- Menninger K, Mayman M. Episodic dyscontrol: a third order of stress adaptation. *Bull Menninger Clin* 1956; 20: 153–65.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013. Lest 13.1.2021.
- Nunn K. The episodic dyscontrol syndrome in childhood. *J Child Psychol Psychiatry* 1986; 27: 439–46.
- McTague A, Appleton R. Episodic dyscontrol syndrome. *Arch Dis Child* 2010; 95: 841–2.
- Gordon N. Episodic dyscontrol syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 786–8.
- McCloskey MS, Ben-Zeev D, Lee R et al. Prevalence of suicidal and self-injurious behavior among subjects with intermittent explosive disorder. *Psychiatry Res* 2008; 158: 248–50.
- Campbell M, Cohen IL, Small AM. Drugs in aggressive behavior. *J Am Acad Child Psychiatry* 1982; 21: 107–17.
- Grizenko N, Vida S. Propranolol treatment of episodic dyscontrol and aggressive behavior in children. *Can J Psychiatry* 1988; 33: 776–8.
- McCloskey MS, Noblett KL, Deffenbacher JL et al. Cognitive-behavioral therapy for intermittent explosive disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76: 876–86.
- Cowan LD, Griffin MR, Howson CP et al. Acute encephalopathy and chronic neurological damage after pertussis vaccine. *Vaccine* 1993; 11: 1371–9.
- Cherry JD. The 112-year odyssey of pertussis and pertussis vaccines—mistakes made and implications for the future. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019; 8: 334–41.
- Lystrup HE. *Parkinsonmysteriet*. Göteborg: Warne Förlag, 2003.
- Coccaro EF, Fanning JR, Phan KL et al. Serotonin and impulsive aggression. *CNS Spectr* 2015; 20: 295–302.
- Coutinho G, Miele F, Moll J et al. Remission of lifelong episodic dyscontrol after bilateral dorso-lateral temporal lobe damage. *Neurocase* 2016; 22: 339–45.
- Barrash J, Anderson SW, Jones RD et al. The Iowa ratings scales of personality change: Reliability and validity. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3: 27–8.
- Linke JO. The Uncinate Fasciculus in Anxiety Disorders: A Potential Treatment Target? *Biol Psychiatry* 2019; 86: e47–8.
- Tromp DPM, Fox AS, Oler JA et al. The relationship between the uncinatus fasciculus and anxious temperament is evolutionarily conserved and sexually dimorphic. *Biol Psychiatry* 2019; 86: 890–8.
- Brodal P. *Sentralnervesystemet*. Bygning og Funktion. Oslo: Per Brodal og Tano A.S., 1995.

Hva Richard Doll kan lære oss om smarttelefoner

Lege og epidemiolog Richard Doll reddet millioner av menneskeliv med sin forskning på sammenhengen mellom røyking og lungekreft. Dersom smarttelefonen viser seg å være den nye sigaretten, er det viktig å lære av Dolls forskning for å forstå dens effekt på vår psykiske helse.



Richard Doll (1912-2005) fotografert i 1989 med en av hans grafer over røykeres mortalitetsrate. Foto: Science Photo Library / NTB

Det er en rekke interessante paralleller mellom sigarettens rolle før og smarttelefonens rolle nå. Der alle før i tiden brukte pekefingeren til å støtte sigaretten mens de ventet på det evig forsinkede toget (noen ting forandrer seg aldri), bruker alle i dag pekefingeren til å navigere mellom apper og nettaviser mens man fryser på perrongen. Begge er noe man kan bedrive tiden med når man ellers ville kjedet seg eller manglet stimuli.

I situasjoner der man tidligere ville tent seg en røyk, for eksempel etter sex, tar mange i dag opp mobiltelefonen for å scrolle seg til ro eller belønne seg selv. Men også som en flukt fra vanskelige situasjoner deler de samme funksjon; begge kan fylle rommet der det subtile sosiale ubehaget ellers tar plass, sittende alene på en fest eller i et ventrom med fremmede. Der man tidligere kunne se opptatt ut ved å rulle seg en sigarett og røyke den med selvsikker gest, og dermed både fremstå og føle seg mindre ensom, plukker mange nå frem mobiltelefonen som sitt skjold mot ensomheten (Ensom? - Nei, ikke jeg, veldig opptatt!).

Også på sjekkingens arena har telefonen tatt over. I dag sitter man hjemme og sveiper til høyre, mens man tidligere kunne lene seg på den alltid sikre ice-breakeren «Har du fyr?». Og røykernes fellesskap, ofte avskjermet fra de andre gjennom sikker dominans på balkongen, der praten alltid går litt friere og sjekkingen litt lettere, eller i markerte hjørner i skolegården, finnes i dag bare som en blek kopi i de sosiale mediens lukkede grupper. Begge tilbyr også det samme kortvarige, men helt nødvendige dopamintilskuddet mellom alle dagens nødvendige plikter, og kan gi en gnist av lys i en ellers monoton, mørklagt hverdag.

Telefonen og sigaretten fyller altså samme behov i de samme situasjonene; begge tilbyr flukt og belønning gjennom trøst, tilhørighet og trygghet. Videre er ikke likhetene

bare kvalitative, men også kvantitative. For de har også til felles sitt altomfattende nærvær i enhver situasjon – sigaretten før, smarttelefonen nå. Det samme stigmaet som tidligere tilfalt de som ikke røykte, tilfaller i dag de som ikke eier en smarttelefon – hvis de fortsatt finnes.

«Telefonen og sigaretten fyller altså samme behov i de samme situasjonene; begge tilbyr flukt og belønning gjennom trøst, tilhørighet og trygghet»

Det aller viktigste telefonen og sigaretten har til felles har vi likevel ikke berørt: potensialet for avhengighet. Enhver kan ha nytte av å tenke igjennom sitt eget forhold til smarttelefonen med Verdens helseorganisasjons kriterier for avhengighet in mente (1): Har du sterk lyst til å bruke telefonen; kan du ofte føle et nærmest tvangspregget behov for å bruke telefonen; har du noen ganger hatt problemer med å begrense bruken (for eksempel slik at det har påvirket døgnrytmen); forsøkt å redusere bruken uten å lykkes; utsatt eller unnlatt å gjøre andre ting fordi du brukte opp tiden på telefonen; eller bruker du stadig mer tid på telefonen på bekostning av andre gleder (som den romanen du aldri får lest)? I så fall er du kanskje allerede avhengig.

Et tankeeksperiment

La oss gjøre et tankeeksperiment: Hvis du fikk vite at en stor kasus-kontroll-studie antydte at daglig bruk av smarttelefon gir økt risiko for demens, og at debut av demenssymptomer kommer 15 år tidligere hos dem som bruker telefonen mest – ville du da lagt fra deg telefonen? Eller ville du sagt som de fleste røykere gjorde da Richard Doll (1912–2005) og Austin Bradford Hill (1897–1991) publiserte sin første banebrytende studie om røyking og lungkreft, at disse tallene høres usannsynlige ut, at det må være snakk om korrelasjon, ikke kausalitet eller at fordelene uansett oppveier risikoen dersom det skulle vise seg å være riktig?

Hvis din første respons er at en slik sammenheng umulig kan stemme, hva er din skepsis egentlig begrunnet i? Er det bare

Norsk reklame i Bergens Arbeiderblad 16. mars 1940. Faksimile: Nasjonalbiblioteket

sunn skepsis og et sunt kritisk blikk på all ny forskning, eller kan det være at din egen avhengighet gjør at du vurderer disse påstandene mer kritisk enn du vurderer annen forskning – fordi du ikke vil at det skal være sant? Heldigvis kan du puste lettet ut og sjekke telefonen (kanskje uansett på tide, hvis du ikke allerede har gjort det), for ingen forskning har vist en sammenheng mellom bruk av smarttelefon og kognitiv svikt – ennå.

Mannen uten nobelpris

For å forstå hvorfor vi bør lære av Richard Doll i denne sammenheng, må vi først

forstå hvilke formidable problemer han sto overfor og hvordan han løste dem. I 1948 bestemte han seg for å forsøke å finne årsaken til det sterkt økende antallet pasienter som hadde dødd av lungkreft de siste 25 årene. Han spurte derfor 1 732 lungkreftpasienter på 20 ulike sykehus i London om alle slags forskjellige vaner, uvaner og livsforhold. Studien ble publisert i 1950, og etter Dolls mening var tallenes tale krystallklar (2). Han fant det overveiende sannsynlig at røyking var forklaringen på økningen av lungkreft, spesielt på grunn av en klar dose-respons-effekt.

Frem til dette hadde Doll selv vært en ivrig

røyker, men overbevist av egne resultater bestemte han seg for å slutte. Det var han imidlertid ganske alene om. I det store og hele ble studien oversett, og til dels motarbeidet av aktører med sterke økonomiske interesser. I 1954 publiserte Doll imidlertid en ny studie, og denne gangen gjorde han noe nytt og genialt. Han skjønnte at for å overvinne skepsisen til at noe nesten alle gjorde og hadde gjort i mange år, virkelig kunne være så skadelig, måtte han vise

«De fleste er enige om at smarttelefonen i dager er et nødvendig gode, en berikelse av livet og en forenkling av tilværelsen. Samtidig oppstår det en ubestemmelig følelse av ubehag hos de fleste av oss som bruker den ofte»

det på en spektakulær måte. Hvis han kunne vise at selv leger – som på den tiden ble sett på som en mer hardfør og mindre dødelig variant av menneskeslekten (noen ting har forandret seg) – også kunne bli syke og dø av røyking, hadde han et håp om å bli trodd. Et annet problem med den forrige studien, en kaus-kontroll-studie, var at den var retrospektiv. Derfor sendte han nå ut et spørreskjema til rundt 40 000 britiske leger om deres røykevaner, og fulgte dem deretter i fire år. Dermed hadde han gjennomført medisinenes første store prospektive kohortstudie.

Gjennom dette designet kunne han endelig få svar på spørsmålet: Hva dør røykerne av? Studien ble publisert i 1954, og i løpet av disse fire årene døde 789 av legene, hvorav lungekreft var årsaken til 36 av tilfellene (3). I seg selv høres kanskje ikke disse tallene sjokkerende ut, men avansert statistisk analyse etterlot ingen tvil: Røyking dreper. Da Doll fulgte opp studien i 1994, altså 40 år senere, var tallene enda tydeligere (4). Nesten halvparten av legene var døde, 883 av lungekreft, og Doll mente at de tidligere studiene hans sågar hadde undervurdert hvor skadelig røykingen hadde vært for legene. Den samlede betydningen av denne studien er vanskelig å overvurdere, og det er derfor blitt kalt «skandaløst» at Doll aldri ble tildelt nobelprisen for sin innsats (5).

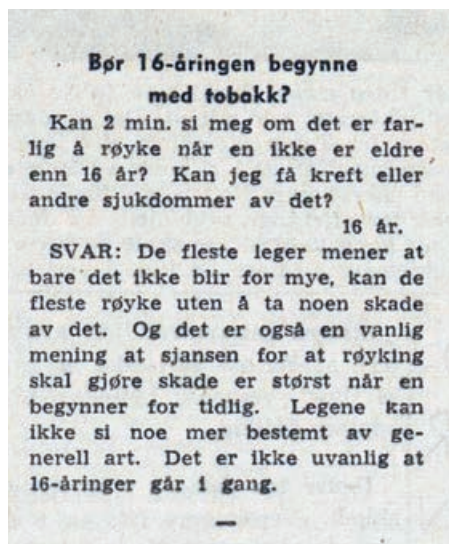
Amerikansk reklame fra 1950. Faksimile: Granger Historical Picture Archive / Alamy Stock Photo

Fisken i vannet

Doll sto overfor samme utfordring i 1949 som vi gjør i dag angående smarttelefonens innvirkning på våre liv, nemlig at fisken ikke ser vannet den svømmer i. Tenk hvor vanskelig det var å påvise den tette kausale sammenhengen mellom lungekreft og røyking i en verden der nesten alle røykte, spesielt siden også ikke-røykere ble rammet av lungekreft. Det virket derfor ikke intuitivt riktig at røyking kunne være årsaken, noe heller ikke Doll trodde da han igangsatte forskningen. I et intervju sier han selv: «Sigarett-røyking var så vanlig og hadde vært det i så lang tid, at det var vanskelig å tenke seg at

det kunne være assosiert med noen sykdom» (6). Dolls arbeidshypotese var derfor at det måtte skyldes den økende luftforurensningen i London.

Den samme holdningen hadde man også i Norge. En nysgjerrig leser som spør avisen Arbeiderbladet den 25. juli 1950 om det er greit for 16-åringere å røyke, fikk følgende svar: «De fleste leger mener at bare det ikke blir for mye, kan de fleste røyke uten å ta noen skade av det. Og det er også en vanlig mening at sjansen for at røyking skal gjøre skade er størst når en begynner for tidlig. Legene kan ikke si noe mer bestemt av generell art. Det er ikke uvanlig at 16-åringere går

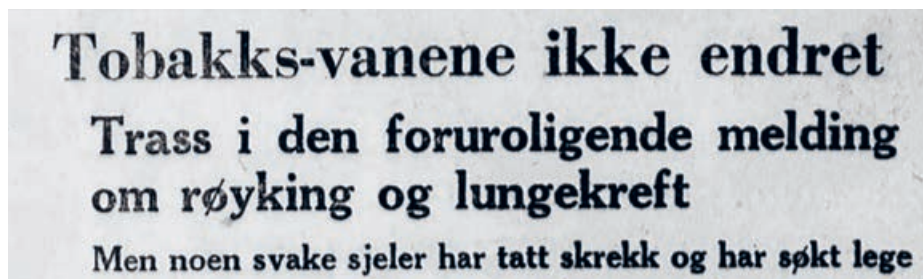


Arbeiderbladet den 25. juli 1950. Faksimile: Nasjonalbiblioteket

i gang (7).» Kunne noe slikt stått på trykk i dag? Kanskje, hvis man bytter ut «røyking» med «bruk av smarttelefon».

Den ubestemmelige følelsen

De fleste er enige om at smarttelefonen i dag er et nødvendig gode, en berikelse av livet



Fra Oppland Arbeiderblad 14. november 1953. Faksimile: Nasjonalbiblioteket

og en forenkling av tilværelsen. Samtidig oppstår det en ubestemmelig følelse av ubehag hos de fleste av oss som bruker den ofte, en slags oppmerksomhetens fragmentering, en kløe i konsentrasjonsevnen som aldri blir helt borte, en vedvarende følelse av å ikke være der det skjer. Dette ubehaget gjør at de fleste på et eller annet tidspunkt legger en plan for å redusere bruken, kanskje til og med sletter en app, ofte bare for å installere den på nytt tre dager senere og bruke den mer enn noen gang før.

Dette udefinerte kollektive ubehaget bør tas på alvor. Å ta det på alvor er å prøve å forstå det, og for å forstå det, må vi lære av forskningen til Richard Doll.

Man ser riktignok en viss økning i psykiske plager hos yngre kvinner, som også er de største forbrukerne av smarttelefon, noe som kan indikere en mulig dose-respons-effekt allerede. Men etter å ha gått igjennom noe av den forskningen som per i dag finnes på farene ved daglig bruk av smarttelefon, er jeg foreløpig ikke spesielt bekymret for langtidseffekten (8). Smarttelefonbruk er jo så vanlig, og har allerede vært det i lang tid. Stigningen i psykiske plager hos yngre kvinner skyldes sikkert andre forhold. På den annen side, det samme trodde Richard Doll i 1949 ...

ANDERS MALKOMSEN

anders.malkomsen@gmail.com

er lege med spesialisering i psykiatri, for tiden ansatt ved Senter for behandling/forskning på Oslo universitetssykehus.

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

LITTERATUR

- 1 WHO. WHO's kriterier for avhengighetssyndrom. Lest 14.1.2021.
- 2 Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *BMJ* 1950; 2: 739-48.
- 3 Doll R, Hill BA. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *BMJ* 1954; 1: 1451-5.
- 4 Doll R, Peto R, Wheatley K et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901-11.
- 5 Seed T. Richard Doll: The link between smoking and lung cancer. I: Thompson G, red. *Pioneers of medicine without a Nobel Prize*. London: Imperial College Press, 2014.
- 6 Le Fanu J. The rise & fall of modern medicine. Great Britain: Little, Brown Book Group, 2011.
- 7 Arbeiderbladet 25.7.1950, side 2. Lest 14.1.2021.
- 8 Bailin A, Milanaik R, Adesman A. Health implications of new age technologies for adolescents: a review of the research. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 605-19.

Klovnen, livet og døden

Klovnen har til alle tider vært en slags joker i samfunnet, som kortet i stokken fri for nummering og familær tilhørighet. Jokeren er kortet som skiller seg ut, en fargesprakende figur som danser med et musikkinstrument i armene, en karakter som kan bevege seg fritt i samfunnet og krysse ulike tidsaldres strenge hierarkier.



Fra boken *Jeg er Klovnen*. Illustrasjon: Marine Schneider / Magikon Forlag

Klovnens rolle har vært å forstørre, latterliggjøre, sette ting i perspektiv, stimulere det lekne og fantasifulle, frembringe latter og tårer, sette søkelyset på det tabubelagte, bygge broer av feiltrinn, anerkjenne det som er annerledes og bidra med musikk og poesi i alle livets faser.

Uansett hvor krevende utfordringer mennesket har vært utsatt for, har jokeren, klovnen, narren eller gjøgleren fått lov til å nærme samfunnet med humor, fantasi og musikk. Kunst og kultur kan anses som limet i de fleste samfunn, og klovnens rolle har ofte fått en mytisk betydning i ritualer knyttet til menneskets liv og død. Klovnen kan sees som et symbol for mennesket, en som balanserer på linen mellom livet og døden og livnærer seg av kunsten å falle eller gjøre feil.

En av klovnens fremste kvaliteter er å være i nuet og stimulere de friske kreftene i medmennesker. Klovnen har en egen evne til å rette seg mot mennesket og krysse grenser med tillit, kjærlighet og lekens kraft. Vi kan kalle det klovnumikasjon. Også i livets tøfeste situasjoner kan små pustepauser med fokus på det som fortsatt virker skape magiske øyeblikk og gylne minner.

Spesielt i møte med barn og unge med alvorlige sykdommer eller tilstander kan det være vanskelig for pårørende å finne de ekstra kreftene til å stimulere barnets lek. Pårørende har ofte nok med å holde barnet, seg selv og familien oppe i en særdeles krevende situasjon og emosjonell reise. I møte med alvorlig sykdom eller død, kan klovner og andre kunstuttrykk være med å representere, nære og speile barnets perspektiv.

Barn er barn og ungdom er ungdom, også i møte med sykdom, diagnoser eller død. Vår identitet og værekraft som mennesker skal styrkes, ikke gå i ett med en diagnose eller tilstand. Slik kan lek, humor, fantasi, musikk og poesi bli verktøy for å stimulere barnets kraftsenter og hente frem barnets egne ressurser, uavhengig av situasjonen det



Fra boken *Jeg er Døden*. Illustrasjon: Marine Schneider / Magikon Forlag

befinner seg i. Klovnen innehar muligheten til å kommunisere på en alternativ og non-verbal måte når det trengs.

Ordet poesi kan brukes om noe som vekker følelser og stemningsfullhet. I møte med terminalfasen – døden – kan den poetiske klovnen med ydmykhet og respekt være med å hente frem barnets eller ungdommens identitet og værekraft helt til det siste. Disse øyeblikkene, når barnet får lov til å være barn også i møte med døden, kan oppleves sterkt og befriende for alle berørte, både helsepersonell og pårørende. Uansett hvor langt et liv varer, skal vi gjøre vårt ytterste for å fylle det med et mangfold av innhold og livskvalitet.

I mange kulturer bruker man fortsatt narren, klovnen, dukkespillere eller musikere i seremonier knyttet til liv og død. Både ved inngang og utgang av livet benytter vi oss av kunst, kanskje fordi den kan romme så mye mer enn ord og handlinger, noe som ikke er så lett å beskrive, men som likevel fyller oss med en sansestimulerende opplevelse. Det vil si, noe som får oss til å gnistre litt ekstra, kjenne at vi lever og ikke er alene, akkurat her og nå.

Mennesket har til enhver tid hentet styrke fra flokken rundt seg i krevende situasjoner. Noen kan bidra med medisiner, noen med praktisk tilrettelegging, noen med kjærlig-

het og oppmerksomhet og andre igjen med latter, poesi og lek.

Døden oppfattes ofte som tabu i vår nordiske kultur, sammenlignet med mange andre land. I andre kulturer blir derimot barn og unge ofte inkludert i seremonier knyttet til liv og død, som i Mexico, hvor de døde feires en dag i året med farger og musikk. Kanskje er dette en måte å ufarliggjøre og tilnærme seg døden på, slik at den også kan bli en mer naturlig del av livet.

At barn og unge blir alvorlige syke og noen ganger går bort, skaker hele vår livsoppfatning. Det setter hele vårt livsløp opp ned og kan hverken forstås eller godtas. Desto viktigere blir det derfor, i slike ekstremt traumatiserende situasjoner, å ta vare på det friske i barnet eller ungdommen. Slik kan man få være seg selv og bli sett utover ens sykdom og diagnose.

Barnepalliasjon er et slikt begrep, og dreier seg om å dekke det helhetlige behovet til barn, unge og pårørende som står i krevende utfordringer ved livstruende eller livsbegrensende tilstander. Palliasjon betyr kappe eller lindring og handler om å øke deres livskvalitet i prosesser som kan vare i alt fra en kort periode til mange år.

Klovnen, kunst og kultur kan i dette øyemed også være en del av det helhetlige

tilbudet til mennesker i unntakstilstand. I livets mest krevende prosesser har vi kanskje også behov for noen som kan binde sammen det mytologiske, spirituelle, åndelige og fysiske. Noen som kan krysse kategoriene og diagnosene og leke i døråpningen mellom virkeligheter. Kunsten kan bygge broer mellom fantasi og virkelighet, selv i håpløse situasjoner kan den skape håp og glede. Kanskje er det derfor klovner får lov til å bidra med sine verktøy på sykehus, eldrehjem, flyktningeleirer, gater og teatre slik at alle kan le og glemme for en liten stund. Kanskje kan slike gylne øyeblikk styrke oss til å gå gjennom det vanskelige og dyrke kjærligheten mellom oss, slik at vi kan bære det umulige sammen. Og kanskje kan klovners filosofi og klovnumikasjon være med å inspirere andre yrkesgrupper som også møter små og store mennesker hver eneste dag.

ELISABETH HELLAND LARSEN

mail@boascenekunst.no
er barnebokforfatter og ansatt hos Sykehusklovnene. Hun tar nå en mastergrad i barne- og ungdomslitterær skrivekunst og formidling ved Norsk Barnebokinstitut ved siden av å jobbe 20 % i Sykehusklovnenes palliasjonsprosjekt. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Den første norske doktorgraden om multippel sklerose

Historien om forskningen på multippel sklerose i Norge begynner i 1945 ved en privat katolsk klinikk på Hamar. Her blir øyelegen Marius Haarr engasjert i pasienter med retinal periflebitt og neurologiske symptomer. Han gjennomfører sitt doktorgradsprosjekt som enkemann med to små barn.



Figur 1 Marius Haarr disputerer i Gamle festsal 1952. Foto: Aftenposten

«I 1945 ble der på St Torfinns klinikk i Hamar innlagt en pasient som hadde et interessant sykdomsbilde ... En tid etter fant jeg abducensparese hos en pasient som 2 år i forveien hadde hatt retinal periflebitt. Det var disse 2 pasienter som satte meg på ideen til dette arbeid. Finnes der sykdommer i sentralnervesystemet som kan tenkes å bero på en cerebral periflebitt? (1).»

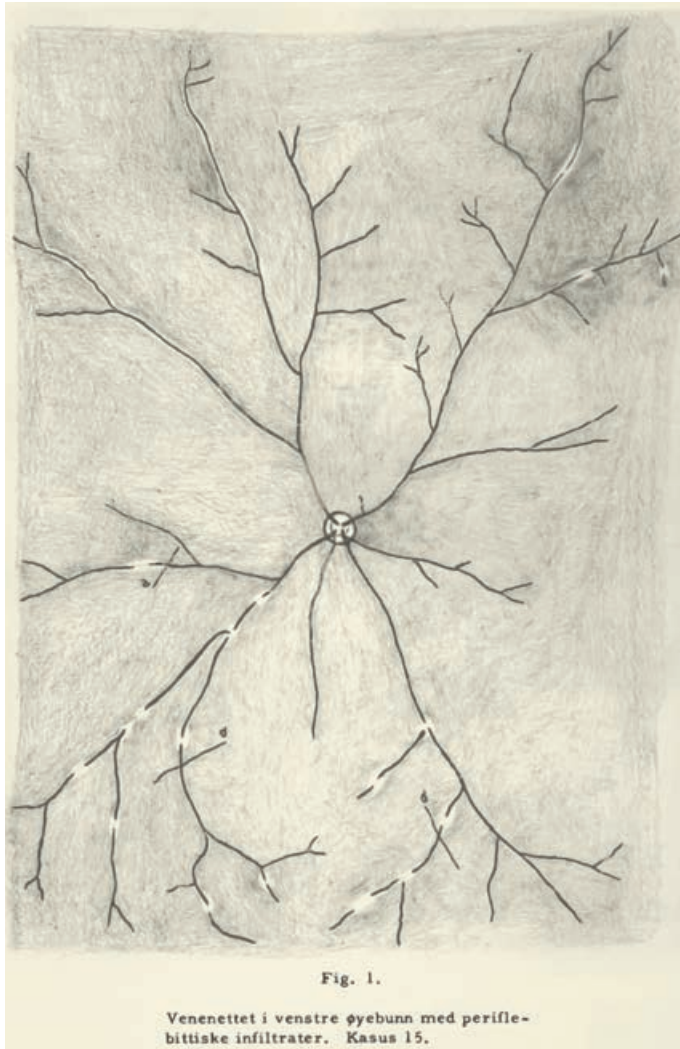
I 1951 publiserte øyelegen Marius Haarr (1908–1999) den første norske doktorgrads-avhandlingen om multippel sklerose (MS): *Periphlebitis retinae ved sclerosis multiplex – en klinisk undersøkelse* (1). Han forsvarte avhandlingen det følgende året (figur 1). Haarr hadde undersøkt mer enn 300 MS-pasienter og funnet betennelse langs blod-årene i netthinnen hos nær tredjeparten av disse. I ettertid fremstår hans observasjoner som grundige og oppsiktsvekkende, og tolkningen som innsiktsfull (2–5).

Marius Haarr ble cand.med. ved universitetet i Oslo i 1935, og etter praksis i psykiatrien og som distriktslege, begynte han som hospitant ved øyeavdelingen på Ullevål sykehus i 1942. Han arbeidet ved den private øyeklinikken St. Torfinn og øyeavdelingene i Bodø og på Rikshospitalet, før han ble spesialist i øyesykdommer i 1948. Etter praksis i Molde og på Ullevål sykehus, ble han i 1952 avdelingsoverlege ved øyeavdelingen i Ålesund, som han ledet i mange år (6).

Selv om mange i senere tid har beskrevet øyet som et vindu inn til hjernen, har Haarr blitt glemt. Dette til tross for at han var blant de første som betraktet multippel sklerose gjennom nettopp øyet. Haarr siteres ikke i oversiktsartikler om den tilstanden han selv var blant de første til å beskrive.

Funn på fundus

I en nedtegnelse til sine barn og barnebarn fra rundt 1995, skrev Haarr at det skulle gå mange år fra han så den første pasienten med påfallende stripete flekker på netthinnen og samtidige neurologiske symptomer,



Figur 2 Fra Marius Haarrs doktorgradsavhandling

til han startet systematiske studier av dette fenomenet:

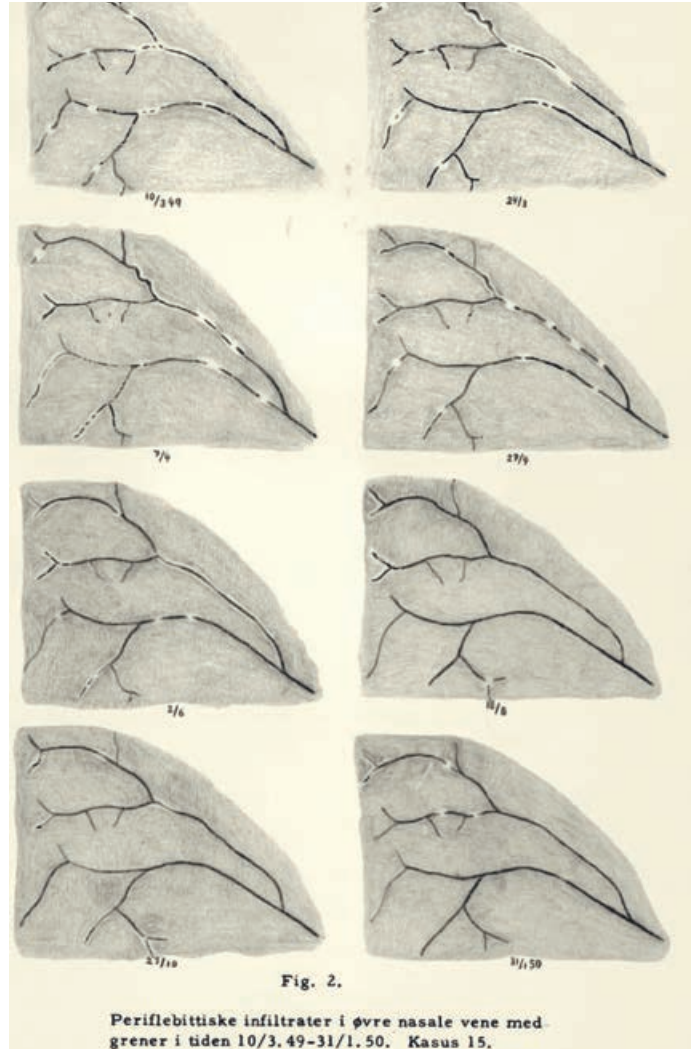
«Det som interesserte meg var hvorledes det stod til oppe i hjernen hans. Det som vi kaller netthinnen i øyet er ikke annet enn en fremlagt del av hjernen. Fandtes det en nervesykdom med vekslende neurologisk utfall som kunde være forenelig med det øyebunnsbildet jeg hadde sett? Den eneste jeg i min ukyndighet kunde tenke meg var multipel sklerose.»

Haarr visste at lesjonene ved multipel sklerose forårsakes av lymfocytter som migrerer over blod-hjernebarrieren rundt venyler i hjernen og ryggmargen. Han kjente også til litteratur som beskrev lignende lymfocytinfiltrasjon rundt blodkar ved periphlebitis retina (1). Det var derfor en godt begrunnet hypotese at forandringene

i netthinnen gjenspeiler lesjonene i hjernen ved multipel sklerose.

Fra 1947 til 1950 undersøkte Haarr 303 pasienter med multipel sklerose og 225 kontrollpasienter med andre neurologiske sykdommer (inkludert tre med *morbus nullus*). Pasientene ble rekruttert ved Ullevål sykehus og Rikshospitalet i Norge, samt Fredriksberg sykehus, Militærhospitalet, Nørre Hospital, Københavns kommunehospital og Odense Amt- og bysykehus i Danmark. Om mulig ble funnene kontrollert av kolleger. Mange pasienter ble imidlertid undersøkt hjemme, slik at verken kolleger eller undersøkelse av synsfeltet med perimetri var tilgjengelig.

Haarr fant inflammatoriske infiltrater rundt netthinnevenene hos 23 % av multipel sklerose-pasientene og 3 % av kontrollene



Figur 3 Fra Marius Haarrs doktorgradsavhandling

(figur 2). 18 tvilsomme funn ble regnet som negative. Aktiv periflebitt forekom hyppigst hos de som hadde hatt multipel sklerose i mindre enn 10 år, mens forandringene oftest var «avløpne» ved lenger sykdomsvarighet. Haarr undersøkte 24 av pasientene flere ganger (figur 3); «kasus no. 3» ble undersøkt hele 36 ganger over en periode på 40 måneder. Han kunne derfor beskrive hvordan eksudative betennelsesforandringer utviklet seg rundt venylene i løpet av uker og i noen tilfeller gikk tilbake.

Haarr så to mulige forklaringer på den hyppige forekomsten av retinal periflebitt ved multipel sklerose: Betennelsesinfiltratene i øyebunnen kunne enten ha samme årsak som lesjonene i hjernen, eller være sekveler etter disse (2). Han så sterke argumenter for at forklaringen lå i en felles

årsak; både blodåreforandringene og lymfocytinfiltrasjonen var relativt like. Han var også klar over at amerikaneren Rivers nylig hadde fremkalt eksperimentell allergisk encefalomyelitt (EAE) – som har mange likhetstrekk med multipel sklerose – gjennom immunisering med hjernevev (1, 7).

«Mye tyder derfor på at Haarr hadde rett og at lesjonene i hjernen og i retina har samme årsak»

Haarr påpekte imidlertid en vesentlig forskjell: Nervebanene i retina er ikke myeliniserte, og kan derfor ikke bli demyeliniserte, som jo er kjennetegn ved både multipel sklerose og EAE. Indirekte foregrep han altså den senere kritikken av EAE-modellen, som forklarer multipel sklerose som en autoimmun reaksjon mot myelin (8). Senere har det vist seg at det er felles genetisk disposisjon for uveitt og multipel sklerose, og at uveitt og multipel sklerose kan forekomme simultant i samme dyreeksperimentelle modell (9). Mye tyder derfor på at Haarr hadde rett og at lesjonene i hjernen og i retina har samme årsak.

Krevende arbeidsbetingelser

Haarr hadde selv ideen til sin systematiske studie av retinal periflebitt og gjennomførte den uten veileder. Han utførte doktorgradsarbeidet på fritiden, samtidig som han arbeidet i full klinisk stilling ved Rikshospitalet. Han hadde også et studieopphold i Danmark, der han undersøkte pasienter ved sykehus og sykehjem. Han ble enke-mann i 1948 og var eneforsørger for døtrene Anne-Marie (født 1938) og Elisabeth (født 1945) mens han arbeidet med doktorgraden. Anne-Marie forteller om husholdersker og anstrengt økonomi i en tid preget av over-skudd på leger, inntil faren ble overlege i Ålesund i 1952. Han forfulgte ingen akademisk karriere etter disputas, men var korresponderende medlem i The National MS Society og publiserte flere kliniske arbeider (2, 3, 10-12).

Berømmelse og glemsel

Haarr var ikke den første som satte retinal periflebitt i forbindelse med multipel sklerose. Den amerikanske oftalmologen Charles Wilbur Rucker beskrev det samme sykdomsbildet på midten av 1940-tallet (13)



Figur 4 Marius Haarr på 70-årsdagen. Foto: Sunnmørsposten

og disputerte i 1947 med avhandlingen *Retinopathy in multiple sclerosis* (14). Haarr gjorde grundig rede for Ruckers funn i sin avhandling og påpekte at hans eget virkelig originale bidrag var de longitudinelle observasjonene (figur 3). Rucker på sin side krediterte Haarr for å ha oppdaget sammenhengen mellom multipel sklerose og retinal periflebitt omtrent samtidig og uavhengig av ham selv. I 1971 skrev han til Haarr: «Am I not correct in believing that you discovered this fundus picture quite independently, and that I just happened to stumble across it a few years before you did?»

Rucker utførte sitt doktorarbeid ved Mayo-klinikken i Minnesota, der han senere både ble professor og ledet øyeavdelingen (15). Han hadde tilgang til moderne fotoutstyr og publiserte fotografier av sine funn i det ledende tidsskriftet *Journal of the American Medical Association (JAMA)* (13). Haarr hadde på sin side ikke tilgang til fotoutstyr. Han dokumenterte sine funn i form av tegninger og publiserte dem først på norsk i 1951 i sin doktoravhandling. Senere publiserte han også funnene i engelskspråklige tidsskrifter, blant annet etter invitasjon fra den danske multipel sklerose-pioneren Torben Fog som var redaktør i *Acta Neurologica et Psychiatrica Scandinavica* (2, 5). Mangelen på fotodokumentasjon og publiseringen i en norsk monografi kan ha bidratt til at Haarr

sjelden siteres. Det er imidlertid neppe hele forklaringen, ettersom også Ruckers arbeid om retinopati ved multipel sklerose gjerne neglisjeres (16). En alternativ forklaring er et ofte uttalt ønske om å fremstå oppdatert ved å unngå «foreldede» referanser. Haarr selv unngikk denne fellen og siterte det første publiserte tilfellet av periflebitis retina fra 1891 (1).

«Mangelen på fotodokumentasjon og publiseringen i en norsk monografi kan ha bidratt til at Haarr sjelden siteres»

Multipel sklerose og uveitt

I dag vet vi at det finnes en assosiasjon mellom både periflebitt og andre former for uveitt og multipel sklerose. Intermediær uveitt regnes som den aller vanligste manifestasjonen og opptrer gjerne som en lavgradig, kronisk betennelse i den perifere delen av netthinnen og glasslegemet (9). Multipel sklerose-assosiert retinal periflebitt er oftest et asymptomatisk funn, men av og til ses synstruende forløp med utvikling av retinal iskemi og neovaskulære komplikasjoner. Prevalensen av uveitt blant multipel

sklerose-pasienter er estimert å være omtrent 1 %, altså betydelig lavere enn tallene både Haarr og Rucker fant for 70 år siden. Retinal periflebitt er imidlertid assosiert med høyere multippel sklerose-aktivitet (17). De første forsøkene på antiinflammatorisk behandling av multippel sklerose med adrenokortikotrop hormon ble for øvrig beskrevet av tidligere nevnte Torben Fog i 1951, året Haarr publiserte sin avhandling (18). Det er mulig at den høye prevalensen i historiske studier gjenspeiler den tids mangel på sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose eller seleksjon av hospitaliserte pasienter med alvorlig sykdom.

Tre pionerer

Samme år som Haarr disputerte (figur 1), publiserte kanadiske Roy Laver Swank i 1952, sammen med blant annet norske Julie

Backer, den første epidemiologiske studien av multippel sklerose i Norge i *The New England Journal of Medicine* (19). Swank postulerte at et kosthold med mye meieri-produkter og mye animalsk fett disponerer for multippel sklerose. Han mente at Norge, med sin særegne topografi og heterogene levekår, var best egnet til å studere dette. Studien fant lav prevalens av multippel sklerose og lavt inntak av meieriprodukter og animalsk fett langs kysten, funn som støttet Swanks hypotese. Studien fra Norge ble viktig for «The Swank diet» og The Swank MS Foundation, som fortsatt står sterkt i USA. Forfatterne drøftet imidlertid muligheten for seleksjonsbias; den første nevrologiske avdelingen utenfor Rikshospitalet ble først opprettet i Bergen i 1952. Sannsynligvis var terskelen for å få en multippel sklerose-diagnose i fiskeridistriktene på Vestlandet

og i Nord-Norge derfor høy. Likevel tilkjennes gjerne Swank – og ikke Haarr – æren for å ha innledet moderne multippel sklerose-forskning i Norge.

Det er kanskje ikke så rart – Swank testet en original hypotese, brukte de beste epidemiologiske metoder som forelå og samarbeidet med Julie Backer, som var en ledende ekspert på helsestatistikk. En publikasjon i *The New England Journal of Medicine* hadde den gang som nå dessuten større gjennomslagskraft enn en norsk monografi. I anledning 70-årsjubileet for multippel sklerose-forskningen i Norge er det like fullt på sin plass trekke pioneren Marius Haarr frem fra glemselen (Figur 4).

Takk til Marius Haarrs døtre, Anne-Marie og Elisabeth Haarr, for biografiske opplysninger og tilgang til etterlatte dokumenter og bilder.

TRYGVE HOLMØY

trygve.holmoy@medisin.uio.no
er spesialist i nevrologi og seksjonsoverlege for nevroimmunologiske sykdommer ved nevrologisk avdeling, Akershus universitetssykehus, og professor ved Universitetet i Oslo.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØYSTEIN KALSNES JØRSTAD

er spesialist i øyesykdommer, ph.d. og jobber spesielt med nevrooftalmologiske problemstillinger ved Øyeavdelingen på Oslo universitetssykehus.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Haarr M. Periphlebitis retinae – en klinisk undersøkelse. Oslo: Rikshospitalets øyueavdeling, Akademisk trykningsentral, 1951.
- Haarr M. Periphlebitis retinae in association with multiple sclerosis; a contribution to the discussion on the pathogenesis of multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1953; 28: 175–90.
- Haarr M. Uveitis with neurological symptoms. *Acta Neurol Scand* 1962; 38: 171–87.
- Haarr M. Retinal periphlebitis in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 1963; 39: 270–2.
- Haarr M. Changes of the retinal veins in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 1964; 40 (S10): 17–20.
- Getz B. Norges leger. Oslo: Centraltrykkeriet, 1996.
- Rivers TM, Schwentker FF. Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. *J Exp Med* 1935; 61: 689–702.
- Sriram S, Steiner I. Experimental allergic encephalomyelitis: a misleading model of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2005; 58: 939–45.
- Abraham A, Nicholson L, Dick A et al. Intermediate uveitis associated with MS: Diagnosis, clinical features, pathogenic mechanisms, and recommendations for management. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 8: e909.
- Haarr M. Rheumatic iridocyclitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1960; 38: 37–45.
- Haarr M. Endophthalmitis phaco-anaphylactica. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1961; 39: 707–10.
- Leira H, Haarr M. Encephalo-myelo-meningitis in Behcet's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1961; 39: 711–7.
- Rucker CW. Sheathing of the retinal veins in multiple sclerosis. *JAMA* 1945; 127: 970–3.
- Rucker CW. Retinopathy of multiple sclerosis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1947; 45: 564–70.
- Kearns TP, Charles W. Rucker. Orbital. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1991; 89: 12–4.
- Olsen TG, Frederiksen J. The association between multiple sclerosis and uveitis. *Surv Ophthalmol* 2017; 62: 89–95.
- Ortiz-Pérez S, Martínez-Lapiscina EH, Gabilondo I et al. Retinal periphlebitis is associated with multiple sclerosis severity. *Neurology* 2013; 81: 877–81.
- Fog T. ACTH therapy of disseminated sclerosis. *Nord Med* 1951; 46: 1742–8.
- Swank RL, Lerstad O, Strøm A et al. Multiple sclerosis in rural Norway its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med* 1952; 246: 722–8.

Pandemiliv

Tidlig i mars 2020 forberedte jeg et innlegg til Nevrodagene, årets høydepunkt for norske nevrologiinteresserte leger.

Et par uker tidligere ble det sendt ut program og invitasjon på e-post. Det skulle bli en uke med spennende foredrag, nettverksbygging og hyggelige kaffepauser, akkurat som året før. Likevel var det noe som var ekstra stas med 2020: Norsk nevrologisk forening feiret 100-årsjubileum. Det skulle markeres med treretters middag og fest på Oslo rådhus torsdag 12. mars klokken 19.

Jeg har lest at Espen Nakstad innså alvorret da han så Kina bygge et sykehus med tusen senger på ti dager i januar 2020. Vi andre planla foredrag og gallamiddag til godt ut i mars. Men den 12. mars klokken 19 var ingen av oss på fest i Rådhuset. De fleste satt hjemme og så på Dagsrevyen.

Jeg hentet så tidlig jeg kunne i barnehagen den dagen. Vanligvis er det et ganske bråkete sted. Den 12. mars 2020 var det stille og rart. Jeg husker at de ansatte hadde blanke øyne. De ga barna ekstra lange klemmer.

Ingen av oss visste helt sikkert hvor vi var på vei. Men fortellingene fra svigerforeldrene mine i Nord-Italia lurte i bakhodet. Der så enkelte av sykehusene ut som en krigssone. Alle var utslitte, og folk døde alene.

«Vi måtte velge om vi skulle være en god mamma eller en ambisiøs ansatt»

Som sykehusansatt i forskerstilling så jeg den første delen av opprustningen fra sidelinjen. Jeg skulle være klar for andre pulje, når nye folk måtte settes inn på grunn av karantene og sykdom. De dagene husker jeg som ganske fulle av vårsol. Jentene mine på fem og sju år hadde hver sin pult i andre etasje. Vi hadde morgenmøter med tavle og kritt, klokke og «hvilken dag er det i dag». Vi gikk på tur i snøsmelting og fant blåveis. Vi så filmsnutter av hva de andre elevene i 2. klasse holdt på med, og vi tegnet regnbuer. For jentene mine var det kanskje bare regnbuer. Men da jeg så en stor en som var streket opp med kritt ute i gata vår, kom klumpen i halsen. Alt blir bra. Jeg tror ikke barna trøstet hverandre eller seg selv. De trøstet oss voksne.

Jeg fikk ikke forsket noe særlig i den perioden. Statistikken viser at andelen kvinnelige forfatterskap på vitenskapelige publikasjoner sank i løpet av 2020 (1). Mange av oss som skulle jobbe hjemmefra stod i en umulig spagat. Vi måtte velge om vi skulle være en god mamma eller en ambisiøs ansatt. Jeg valgte det første. Fra 12. mars til 20. april 2020 var jeg bare mamma. Ikke alle hadde mulighet til å ta det samme valget.

På telefonen min er det et bilde fra 20. april. Der står en femåring med ryggsekk, vårjakke og solbriller. Sola skinner på henne, og vi skal spasere til barnehagen. Det var som om vi hadde all verdens tid. I barnehagen var atmosfæren oppløftet, nesten euforisk. Alle ble tatt imot med store smil og antibac. Vi trodde vi hadde vunnet, at vi nesten var i mål. Nå skulle alt sammen snu. Vi kunne ta hverdagen gradvis tilbake. Norsk nevrologisk forening planla både Nevrodagene og jubileumsfest høsten 2020, når alt var blitt bra.

«På mange måter har den digitale revolusjonen vi har sett i løpet av 2020, gjort det enklere å være både mamma og forsker»

Jeg vet ikke om Espen Nakstad forstod at vi kom til å måtte holde ut så lenge. Mange ganger tenker jeg at jeg er takknemlig for at jeg ikke er ham eller noen av de andre helselederne våre. Når det er snakk om å holde ut, har jeg lyst til å løfte hatten mot dem alle sammen. Vi skylder dere mye. Noen av oss skylder dere antakelig livet, uten å være klar over det selv.

Snart ett år etter at Nevrodagene ble avlyst, er de fremdeles ikke blitt avholdt. Men i mars 2021 står de endelig på programmet – nå i heldigital form. På mange måter har den digitale revolusjonen vi har sett i løpet av 2020, gjort det enklere å være både mamma og forsker. I en presset hverdag er hvert eneste kvarter dyrbart, og nå sparer jeg timevis på reising til og fra møter og konferanser. Jeg kobler meg på direkte fra mitt eget kjøkkenbord. Rett etter foredraget lukker jeg pc-en, tar på meg jakka og henter barn i barnehagen. Før ville jeg ikke ha rukket begge deler.

Å ha en disputas på Zoom surrende i bakgrunnen mens du lager middag, er selvsagt ikke like bra som å være til stede i auditoriet. Men akkurat den dagen ville alternativet for min del vært å ikke få med seg disputasen i det hele tatt.

Nå forbereder jeg innlegg til Nevrodagene igjen. Jeg skal kanskje holde det fra min egen stue. Det blir effektivt, men jeg kommer til å savne kaffepausene.



MARTE SYVERTSEN

marsyv@vestreviken.no

er lege i spesialisering og forsker ved Nevrologisk avdeling i Vestre Viken, Drammen.

Foto: privat

LITTERATUR

- 1 Viglione G. Are women publishing less during the pandemic? Here's what the data say. *Nature* 2020; 581: 365–6.

Redningsbehandling ved kreft

Uttrykket *salvage therapy* brukes om nytt forsøk på radikal behandling av kreft etter at første forsøk har sviktet. Men uttrykket kan også ha andre betydninger.

Ved manglende lokal kontroll etter radikal kreftbehandling, bl.a. ved prostatakreft, kan nytt forsøk gjøres med en annen metode enn den som ble benyttet første gang. Slik behandling omtales i engelskspråklig faglitteratur som *salvage therapy* (1). Uttrykket har også vært brukt ved andre kreftformer, men med en noe annen betydning, slik som senere behandling med kurativ målsetning ved utbredt kreftsykdom (2). Noen ganger brukes uttrykket om et aller siste behandlingsforsøk. Behandlingen kan bestå i stråling, kirurgi, ablasjon eller medikamenter.

Flere definisjoner

Det finnes derfor mange ulike definisjoner av *salvage therapy*. National Cancer Institute i USA har denne: «Treatment that is given after the cancer has not responded to other treatments» (3). National Institutes of Health forklarer denne MeSH-terminen slik: «A therapeutic approach, involving chemotherapy, radiation therapy, or surgery, after initial regimens have failed to lead to improvement in a patient's condition. Salvage therapy is most often used for neoplastic diseases.» (4). Andre kilder anfører *rescue therapy* som synonymt med *salvage therapy* (5).

Men uttrykket har også vært anvendt ved infeksjoner, bl.a. ved hiv-infeksjon der primærbehandling med antiretrovirale medikamenter ikke har hatt effekt (6). Det brukes også om ulike intervensjoner i kirurgiske fag, bl.a. der et organ beskyttes eller søkes bevart i forbindelse med et traume eller en kreftsvulst (7).

Uten en nærmere forklaring er betegnelsen *salvage therapy* – eller på dårlig norsk: *salvagebehandling*, som er brukt noen få ganger i Tidsskriftet (8) – ikke intuitivt forståelig for andre enn fagfolk i det aktuelle fagområdet. Det kan ha flere betydninger. Hva bør det så hete på norsk?

Salvage = berging, rescue = redning

Ordet *salvage* er antakelig ikke godt kjent blant nordmenn, heller ikke blant dem som mener å beherske engelsk rimelig godt. I Merriam-Websters nettdordbok er verbet *salvage* definert som «to rescue or save



Det engelske ordet *salvage* brukes gjerne om skip som berges eller reddees. Illustrasjon: Ilbusca/iStock

especially from wreckage or ruin» (9). Det synes å være mye brukt i maritime sammenhenger. Samme nettdordbok angir *rescue* som synonym eller nesten synonym (9).

Salvage kommer fra det latinske ordet *salvare*, som har gitt opphav til det engelske *save*, å redde. Ordet finnes også på norsk, men ordboken påpeker at det er foreldet: *salvere* betyr å bringe i sikkerhet eller berge (seg) (10). Det engelske ordet *salvation*, på norsk *frlse*, er også avledet av *salvare*. Nettoversetteren Google Translate oversetter *salvage* med *bergning* og *rescue* med *redning* (11).

Avløserord på norsk

Både *redningsbehandling* og *bergingsbehandling* er derfor aktuelle norske avløserord for *salvage therapy*. Ved nettsøk får vi til sammen 55 treff for ordet *redningsbehandling*, nesten alle brukt i en medisinsk sammenheng i norske eller danske kilder. Tilsvarende får vi kun 22 treff for *bergingsbehandling*, nesten alle åpenbart som et resultat av nettoversatt engelsk tekst. Begge uttrykkene kan umiddelbart virke fremmedartete, men det gjør nok også *salvage therapy* for dem som har engelsk som morsmål. En vanlig forståelse av *bergning* er jo at man klarer seg, unnslipper en farlig eller vanskelig situasjon eller overlever, rett og slett (12), noe som antakelig er sjelden ved denne type behandling. Disse uttrykkene må betraktes som eufemismer, dvs. forskjønnende omskrivninger. De lover mer enn de kan holde, kan man si, noe som neppe er gunstig i legens kommunikasjon med pasienten.

Med uklare og flere betydninger i ulike sammenhenger og med uheldige konnota-

sjoner er spørsmålet om *salvage therapy* er et nyttig uttrykk i det hele tatt. En oversettelse blir sjelden bedre enn ordet som blir oversatt. Hvis det likevel skal brukes, anbefaler vi uttrykket *redningsbehandling*, eventuelt kan det engelske uttrykket settes i parentes der dette er naturlig.

PETTER GJERSVIK

petter.gjersvik@medisin.uio.no
er professor i hudsykdommer ved Universitetet i Oslo, medisinsk redaktør i Tidsskriftet og redaktør for Språkspalten.

REINO HEIKKILÄ

er onkolog og seksjonsleder ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus.

TRULS ERIK BJERKLUND JOHANSEN

er overlege ved Urologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, og professor i urologi ved Universitetet i Oslo.

LITTERATUR

- 1 Bjerklund Johansen TE, Witzsch U, Greene D. Salvage treatment in prostate cancer: a clinical approach. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 613–23.
- 2 Adra N, Einhorn LH. Salvage therapy for relapsed testicular cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 78253–4.
- 3 National Cancer Institute Dictionary Cancer Terms. Salvage therapy. Lest 25.1.2021.
- 4 Mesh Terms NCBI. Salvage therapy. Lest 29.1.2021.
- 5 Wikipedia. Salvage therapy. Lest 28.1.2021.
- 6 Aidsinfonet.org. Salvage therapy. Lest 25.1.2021.
- 7 PubMed.gov. Salvage. Lest 29.1.2021.
- 8 Johansen TEB. Den vanskelige prostatakreften. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 508.
- 9 Merriam-Webster. Salvage. Lest 25.1.2021.
- 10 Google Translate. Salvage/rescue. Lest 25.1.2021.
- 11 Det norske akademis ordbok. Salvare. Lest 26.1.2021.
- 12 Det norske akademis ordbok. Berge. Lest 26.1.2021.

Medisinsk teknologi på godt og vondt

I januar 2000 publiserte Tidsskriftet for første gang hele utgaven på internett, og temaet var passende nok «Fremtiden». I dette nummeret, som du selvsagt fortsatt kan lese i sin helhet på nett, kunne vi blant annet lese om fremtidens medisin, skreddersøm av legemidler, robotenes inntog i medisinen og mye mer. Men er økt bruk av medisinsk teknologi en god eller dårlig ting? Kirsti Malterud funderte på nettopp dette i teksten under (Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 71).

JULIE DIDRIKSEN

julie.didriksen@tidsskriftet.no
Tidsskriftet

Medisinsk teknologi – venn eller fiende?

Kirsti Malterud

De fleste av oss har et vennskapelig forhold til hverdagslivets teknologi. Vi forflytter oss gladelig med bil eller fly, ser fjernsyn med eller uten parabol og lar gjerne mikrobølgeovnen varme lørdagskyllingen. Smertepumpen har bidratt til økt livskvalitet for mange kreftpasienter, og ikke-invasiv bildediagnostikk har redusert den iatrogene risiko ved mange former for medisinsk diagnostikk. Teknologien går over fra å være venn til å bli fiende når vi får følelsen av at vi mister styringen. Vi kjenner skrekvisjonen om terrorroboten som overtar kontrollen og lever sitt eget liv. Det er kanskje ikke bare undertegnede som har opplevd at datamaskinen kan slå seg vrang på måter der slike fantasier blir aktivert. Det handler om relasjoner mellom mennesket og maskinen, om konsekvenser av dette og om den mening vi tillegger det maskinen forteller eller gjør.

«Teknologien går over fra å være venn til å bli fiende når vi får følelsen av at vi mister styringen»

Klinisk kunnskap er en nødvendig betingelse for utøvelse av legekunst, som samler medisinen humanistiske, naturvitenskapelige, teknologiske og sosiokulturelle elementer og skal sammenfatte pasientens og legens dagsorden (Malterud K. The legitimacy of clinical knowledge: towards a medical epistemology embracing the art of medicine. Theor Med 1995; 16: 183–98). Legekunst

er altså ikke bare empati, magi eller humanisme – det handler også om forvaltning av en faglig virksomhet med ett bestemt formål: Å forstå hva som plager pasienten og bidra til å finne løsninger og utveier sammen med henne. Som allmennmedisiner regner jeg ikke teknologien som en fiende, unntatt når maskinen svekker betydningen av pasientens ærend, anliggende og verdighet. Men det er tegn i tiden som gir oss gode grunner til å følge nøye med. Mange pasienter forteller om avmakt og fremmedgjøring når maskinen kommer mellom eller i stedet for menneskene.

Klinisk arbeid bygger på kartlegging, fortolkning og skjønn. Gruppebasert kunnskap skal oversettes og brukes til beste for enkeltindividet som sitter foran meg. Den erfarne kliniker vet at «universelle» lovmessigheter har klare begrensninger i møtet med menneskers sykdom. Uforutsigbarheten i menneskelige og biologiske systemer minner oss om eksistensielle og uforutsigbare dimensjoner ved livet selv som ingen maskin noensinne kan programmeres til å overskride (Hofmeyer J. En snegl på vejen. Betydningens naturhistorie. Omverden/Rosinante, 1993). Den medisinske teknologi blir en fiende hvis maskinens svar overdøver livet selv. Jeg må aldri glemme at den virtuelle virkelighet bare gir en blek representasjon av en liten side av sannheten, eller tro at maskinen kan fortelle meg den endelige eller den egentlige sannhet om denne pasienten.

Som feminist er jeg opptatt av forholdet mellom kjønn og makt, og hvordan vitenskap og teknologi leverer premisser for vår oppfatning av virkeligheten. Feminister har satt spørsmålsteget ved påståtte objektive og evige sannheter (Haraway DJ. Simians, cyborgs, and women. The reinvention of nature. Routledge, 1991: 183–201). Jeg tror ikke lenger på «a view from nowhere» – den universelle observasjon som er uavhengig av perspektiv og tolkingsramme (Nagel T. The view from nowhere. Oxford University

Press, 1986). En elefant ser annerledes ut ovenfra enn nedenfra. Smerte ser annerledes ut innenfra enn utenfra. Uansett hvem vi er og hvor vi står, får vi i beste fall et spesifikt og begrenset bilde av virkeligheten. Både roboten og MR-maskinen programmeres og styres av mennesker.

«Det medisinske normalmennesket er fortsatt ofte en mann»

Kjønn kan utspille seg både gjennom blikket og i håndgrepet. Vi bruker mønstre som gir gjenklang i de kognitive spor som livet har lært oss. Kvinners liv gir annen lærdom og andre grep enn menns liv på mange viktige felter. Det medisinske normalmennesket er fortsatt ofte en mann. Naturvitenskapens språk er fullt av metaforer om mannlig herredømme og kvinnelig underkastelse (Keller EF. Reflections on gender and science. Yale University Press, 1985). Teknologien formes av menneskers verdier. Derfor skal vi ikke tro at den menneskelige faktor overflødiggjøres av teknologien, eller at menneskers svakhet blir borte når roboten jobber for oss. Også i neste århundre vil leger bli trette om natten, og roboten arbeide ut fra premisser om at noen mønstre er bedre enn andre.

Jeg tror ikke at alle menn er slik og alle kvinner er sånn, eller at maskiner er maskuline og empati noe kvinnelig. Men også i neste århundre vil jeg følge nøye med på sammenhenger mellom kunnskap, redskap, makt og kjønn, og betydningen dette får for faget vårt, samfunnet vårt, og – ikke minst – for livet mitt. Jeg tror det er viktig at vi spør oss selv om hvem som til sjuende og sist har kontroll, og hvilke verdier dette bygger på. Vi må aldri innbille oss at sannheten er et teknisk faktum.

Fortsatt aktuell innføringsbok om legevakt



LEGEVAKTARBEID

Elisabeth Holm Hansen, Steinar Hunskaar, red
En innføringsbok for leger og sykepleiere. 2. utg. 400 s, tab, ill. Oslo: Gyldendal, 2020. Pris NOK 549
ISBN 978-82-05-53096-6

Holm-Hansen og Hunskaar samler et knippe fagpersoner innen legevaktmedisin i denne innføringsboken i legevaktarbeid. Boken favner bredt og omtaler både juridiske, praktiske, driftsmessige og kliniske aspekter. Den diskuterer også fremtidens legevakt, og tar opp viktige aspekter som privatisering og nettbaserte legevaktstjenester. Flere av forfatterne er toneangivende innen legevaktmedisin i Norge i dag, og det er betydelig samlet fagkompetanse bak boken.

Målgruppen er helsepersonell i legevakt,

samt studenter og LISI-leger. Også yrkesgrupper som samhandler med legevaktene i den akuttmedisinske kjeden kan få et viktig innblikk i hvordan en moderne legevakt drives i dag.

Legevaktarbeid er en revidert utgave av boken med lik tittel gitt ut i 2016 under samme redaksjon. Nødvendige endringer er gjort særlig i kapitlene om psykiatri, vold og overgrep samt juridiske rammer, for å tilpasses dagens legevakt.

De to første delene er viet legevaktens rolle og funksjon samt praktiske rammer. Historien til legevakten og dens rolle er omtalt detaljert og omfattende. Dette gjelder også alt fra fagsystemer til utstyrsbehov.

De tre neste delene er klinisk rettede, og kapitlene her er nok særlig nyttige for den uerfarne. Særlig symptomkapitlene er gode, om enn basale. Kapitlet om luftveisinfeksjoner hos unge og voksne får frem flere viktige problemstillinger fra legevaktshverdagen, og diskusjonene rundt bruk av antibiotika er svært relevante. Boken krydres også av kasuistikker som er svært like det en møter i hverdagen på legevakt i Norge i dag.

Siste del omhandler ledelse og kvalitet. I det avsluttende kapitlet skriver Hunskaar om fremtidens legevakt, hvor han tar opp viktige temaer som er særlig relevante for

den mer erfarne leser. I kapitlet om rollefordeling mellom lege og sykepleier konkluderer redaksjonen med at sykepleiere med videreutdanning innen avansert klinisk sykepleie i fremtiden vil få en viktig rolle ved legevakter i Norge. Dette er vel omdiskutert.

Boken lider noe under antallet forfattere – variasjonen i språk er noe forvirrende. Redaksjonen kunne godt vært noe strengere og sørget for mer likhet i språk og kapitteloppbygging. Det blir noe ujevnt.

Faget legevaktmedisin favner både akuttmedisin og allmenntidmedisin. Tidvis er både lege og sykepleier også sjelesørger og sosialarbeider. Behovet for å multitask, prioritere, kommunisere og samhandle er stort. Legevaktene er ryggraden i det norske helsevesenet når fastlegekontorene er stengt. Likevel vies legevaktmedisin lite tid i både lege- og sykepleierstudiet. Derfor er det viktig med en bok som gir et helhetlig innblikk i et spennende fag, og på dette leverer redaksjonen og forfatterne.

SIRI JOHANNE BOYE

Legevaktoverlege og spesialist i barnesykdommer, Kristiansand Legevakt

Inspirasjon til å kommunisere bedre



DEN PROFESJONELLE SAMTALEN

Asbjørn Rachlew, Geir-Egil Løken, Svein Tore Bergestuen
En forskningsbasert intervjuetodikk for alle som stiller spørsmål. 279 s. Oslo: Universitetsforlaget, 2020. Pris NOK 349
ISBN 978-82-15-03178-1

Dette er en lærebok der målgruppen primært er politiet, men også helsepersonell, journalister og andre som skal benytte intervjuetodikk. Når formålet med samtalen er

å innhente relevant, nøyaktig og pålitelig informasjon som skal danne grunnlag for beslutninger, kaller forfatterne det for en profesjonell samtale. Kvaliteten og påliteligheten av informasjonen som innhentes, avhenger av tillit mellom deltakerne og måten spørsmålene stilles på. I slike samtaler er det en asymmetri som påvirker kommunikasjonen og informasjonen som innhentes. Forfatterne hevder at det er viktig å redusere asymmetrien så mye som mulig i begynnelsen av samtalen for å skape en god samtalesituasjon og dermed et bedre resultat.

Utvikling av metoden oppstod som en konsekvens av at uskyldige ble dømt i flere straffesaker. Politiet endret sin erfaringsbaserte avhørsteknikk til en forskningsbasert intervjueteknikk. Man tester hypoteser under intervjuene og reduserer bekreftelsesfellene. Man har sluttet å tvinge fram tilståelser.

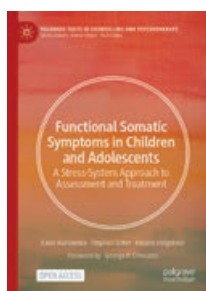
Opphavet til boken kom etter at FN inviterte utsendinger fra hele verden til å komme med forslag til globale retningslinjer for politiavhør, og Norge ble valgt med utgangspunkt i den metoden som her beskrives.

Med egenerfaring fra mange profesjonelle samtaler både som revisor ved Oslo universitetssykehus og ved Statens helsetilsyn, synes jeg denne boken var en åpenbaring. Endelig kommer det forskningsbasert kunnskap på et område der mange har måttet famle seg fram, uten noen steder å hente kunnskap fra, og med stor variasjon i gjennomføringen som resultat. Boken er lettlest og pedagogisk. Den anbefales til alle som skal gjennomføre asymmetriske samtaler.

EWA NESS

Spesialist i psykiatri, Statens helsetilsyn

Kropp og sinn forenes



FUNCTIONAL SOMATIC SYMPTOMS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Kasia Kozłowska,
Stephen Scher,
Helene Helgeland
A Stress-System Approach to Assessment and Treatment.
383 s, ill. New York, NY:
Palgrave Macmillan, 2020.
Pris USD 50
ISBN 978-3-030-46184-3

Du trenger ikke å løpe og kjøpe denne boken, men det anbefales hvis du ikke ønsker å laste den ned gratis. Du vet ikke at du trenger boken før du har lest den, uansett om du er lege i habilitering, barnemedisin eller barnepsykiatri, fysioterapeut, sykepleier, nevrolog, psykolog eller liknende. Boken formidler et håp og en optimisme

som regel fraværende når funksjonelle somatiske symptomer behandles, særlig hos voksne. Ut fra en integrert forståelse for utvikling av stresssystemet, traumeerfaring og hjernens utvikling, formidler boken hvorfor det er viktig å komme til behandling tidlig, og hvorfor denne behandlingen må skje før eventuelle opprettholdende faktorer, som kroppslige forandringer og pasientens og pårørendes «katastrofetekning», har gjort pasientens smertetilstand, slitenhet, eller funksjonelle nevrologiske tilstand vanskeligere å behandle.

En slik vellykket tilnærming er, ifølge boken, avhengig av to hovedfaktorer. For det første krever den at barneleger fortsetter å utrede uklare tilstandsbilder inntil de positivt stiller en diagnose som «funksjonell nevrologisk lidelse» eller tilsvarende. For det andre krever den stor tillit mellom barnelegene og det flerfaglige behandlingsteamet som tar imot pasienter med denne diagnosen. Boken handler ikke om hvordan barnelegene kan oppnå pårørendes og pasientens tillit. Den handler heller ikke om hvordan legene kan oppnå tillit til det flerfaglige teamet. Den handler om hvordan det fler-

faglige behandlingsteamet vurderer forandringer i alle komponentene i stresssystemet, og planlegger behandling i en prioritert rekkefølge etter en tydelig inngått avtale med pasient og pårørende. Familien er dermed alltid inkludert som en viktig del av den helsebringende behandlingsplanen.

Denne empatiske og omsorgsfulle boken var en fornøyelse å lese. Den berikes av enkelt språk og flere kliniske vignetter. Behovet for boken skyldes den langvarige inndelingen av medisin i somatiske og psykiatriske tradisjoner, uten klarhet i hvordan de kan forenes. *Functional Somatic Symptoms in Children and Adolescents* er et steg mot reintegreringen av kropp og sinn.

SIMON R. WILKINSON

Overlege, dr.med., tidligere konsultasjon-liaison overlege
Oslo universitetssykehus

Oversiktlig om tverrprofesjonell samhandling



TVERRPROFESJONELL SAMHANDLING OG TEAMARBEID

Anita Iversen, Nanna Hauksdóttir, red
Kjernekompetanse for fremtidens helse- og velferdstjenester. 184 s, ill.
Oslo: Gyldendal, 2020.
Pris NOK 329
ISBN 978-82-05-51671-7

Under rammeverket for helse- og sosialutdanninger (RETHOS) er det beskrevet en felles læringsutbyttebeskrivelse for tverrprofesjonell samarbeidslæring for alle helse- og sosialutdanningene. Denne boken henleder seg til studenter i disse gruppene, med mål om å beskrive hva tverrprofesjonelt

samarbeid er, og hva som kreves av kunnskap og kompetanse for å oppnå dette.

Boken foreligger i paperback, og bortsett fra forsiden er det ingen illustrasjoner. Det er ti kapitler, med begrepsforklaring og stikkordliste til slutt. Hvert kapittel har sin egen referanseliste som avslutning. Kapitlene er inndelt tematisk, og omfatter blant annet organisering og oppbygning av helse- og sosialtjenestene i Norge, brukermedvirkning, profesjoner og roller, kultur, kommunikasjon, beslutningstaking og refleksjon. Innslag av spørsmål til refleksjon hos leseren gir naturlige småstopp underveis. Etter denne leserens syn er det et vellykket grep å la en pasienthistorie utvikle seg gjennom samtlige kapitler. Det bidrar til å betone kompleksitet, gjensidig avhengighet på tvers av tjenester og ikke minst behovet for felles kjernekompetanse.

Som lærebok dekker boken relevante temaer på et kortfattet vis, rettet mot den enkelte student. Den tar opp kjente utfordringer i tverrprofesjonelt samarbeid, for eksempel samhandling, kulturkonflikter

og kommunikasjon. Forfatterne beskriver ulike tiltak som kan redusere utfordringene, med eksempler på strukturnivå (opprette møteplasser) og forbedring av tverrprofesjonell kommunikasjon gjennom å øve. I og med at boken er begrenset i omfang, kunne det være naturlig å inkludere et kapittel om læringsaktiviteter for tverrprofesjonell samhandling, og hvordan en kan evaluere læring og kompetanse underveis. At mye blir bedre ved å øve sammen er naturlig, men det fortjener en bredere og dypere gjennomgang.

Helhetsinntrykket er likevel at samtlige kapitler framstår som vel gjennomarbeidet både språklig og innholdsmessig, og synes godt tilpasset til ulike studentgrupper. Tverrfaglig samhandling er en del av hverdagen for svært mange leger i dag. Denne boken vil gi en nyttig oversikt og innsikt i temaet.

ELISABETH FARBU

Klinikkjef, Klinikk for Hode, hals og rehabilitering
Stavanger universitetssykehus

UNIVERSITETET I OSLO

www.med.uio.no/disputaser/



ASBORG SINE AANSTAD BJERTNÆS

Epidemiology of overweight and obesity in children and adolescents in Oppland county. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 9.3.2021.

Bedømmelseskomité: Berit Lilienthal Heitmann, University of Copenhagen, Danmark, Kyrre Breivik, NORCE, Norwegian Research Center, og Ketil Størdal, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Mads Nikolaj Holten-Andersen, Petur Benedikt Juliusson, Tor Arne Strand, Kjersti Sletten Bakken og Catherine Schwinger.

THY THY VANEM

Marfan syndrome in adults – re-investigations in a Norwegian cohort after 10 years. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 11.3.2021.

Bedømmelseskomité: Anne de Paepe, Ghent University, Belgia, Truls Myrmed, Universitetet

i Tromsø – Norges arktiske universitet, og Olav Røise, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Svend Rand-Hendriksen, Odd R. Geiran, Benedicte Paus, Cecilie Røe og Kirsten Krohg-Sørensen.

AYYAD AHMAD ZARTASHT KHAN

Culture and Storage of Retinal Pigment Epithelial Cells for Regenerative Medicine Purposes and the Use of Sericin to Improve Graft Quality. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 11.3.2021.

Bedømmelseskomité: Fredrik Lanner, Karolinska Institutet, Sverige, Anu Kauppinen, University of Eastern Finland, Finland, og Trond Buanes, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Jon Roger Eidet, Tor Paaske Utheim og Morten Carstens Moe.

UNIVERSITETET I BERGEN

www.uib.no/info/dr_grad/



JOHANNES JERNQVIST GAARE

Exploring the genetic contribution to idiopathic Parkinson disease. Utgår fra Klinisk institutt 1. Disputas 5.3.2021.

Bedømmelseskomité: John Hardy, University College London, Storbritannia, Christine Klein, University of Lübeck, Tyskland, og Hans-Peter Marti, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Charalampos Tzoulis, Kristoffer Haugarvoll og Ole-Bjørn Tysnes.

ANNONSE



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

Vi publiserer daglige oppdateringer med nye artikler.

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



SYK – SKADET – UFØR

Vi har spesialisert oss innen trygderett og personskadeerstatning.

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

A Advokatfirmaet
Andersen
M.N.A.

Skippergata 33
0154 OSLO

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

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

DRAGOMIR ZUBAC



Dragomir ble født 27.11.1955 og vokste opp i Sarajevo i tidligere Jugoslavia. Her studerte han medisin. Etter endt militærtjeneste fikk han ansettelse ved kirurgisk klinikk, Universitetssykehuset i Sarajevo, og i 1986 ble han godkjent spesialist i generell kirurgi. Etter mastergraden i 1987 hadde han studieopphold ved Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital i London, og var i en kort periode ansatt ved West Middlesex University Hospital. I 1989 fikk han stipend og reiste til USA på forskningsopphold

ved Mayo klinikken i Rochester, Minnesota. Samme år ble han ansatt som overlege i kirurgi ved institutt for organtransplantasjon ved Universitetet i Sarajevo. Alt lå til rette for en framgangsrik karriere ved universitetssykehuset.

Krigen på Balkan gjorde det nødvendig å endre framtidsplaner. I 1992 flyttet han til Sverige med familien. Etter å ha vært ansatt ved flere sykehus i Sverige fikk han svensk spesialistgodkjenning i generell kirurgi i 1996. Tre år senere begynte han ved urologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus, og i 2003 fikk han spesialistgodkjenning i urologi.

Dragomir var forskningsinteressert. I Sverige hadde han engasjert seg sterkt i behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft, og i 2005 begynte han på sitt doktorarbeid basert på et materiale som omfattet pasienter operert for nyrecellekreft. Studien ble gjennomført til normert tid samtidig som han var i full klinisk stilling. Han disputerte i 2010 for den medisinske doktorgrad med avhandlingen «Pro-

gnostic Factors in Renal Cell Carcinoma». Noen år senere, etter å ha fullført spesialistutdanning i allmennmedisin, valgte Dragomir å begynne som fastlege. Med solid støtte og kontorhjelp fra sin kjære Dijana bygget de opp en veldrevet allmennlegepraksis.

Dragomir var kunnskapsrik, nøyaktig, arbeidsom og stolt av sitt yrke. Med sin brede erfaring, sitt engasjement, sin tålmodighet og vennlighet, ble han høyt verdsatt både av pasienter, pasienters pårørende og medarbeidere. Han var en raus, god og hjertevarm venn for oss kollegaer ved Haukeland universitetssykehus.

I sin praksis stod Dragomir i første linje i kampen mot covid-19-pandemien. Til vår store sorg ble han smittet av koronaviruset, kritisk syk og døde 9.1.2021.

Våre tanker går til Marija, Aleksandar og Dijana.

TOR KRISTIAN THORKELSEN,
CHRISTIAN BEISLAND, SVEIN ANDREAS
HAUKAAS, LEIF BOSTAD

HARALD SCHRADER



Harald Schrader døde 31.1.2021 i Hamburg. Han vokste opp i Tyskland med norsk mor, og tok medisinutdanningen der. Som sterk tilhenger av den nordiske helsevesenmodellen valgte han tidlig å flytte til Norge, hvor han ble nevrolog ved Rikshospitalet. Fra 1987 til han gikk av i 2009 var han overlege og professor ved St. Olavs hospital og NTNU.

Han var opptatt av sosiale, psykologiske, kulturelle og rettslige forholds betydning for sykkelighet. I 1990-årene undersøkte han i samarbeid med litauiske forskere nakkesleng (whiplash) i en befolkning der fenomenet var ukjent og ingen fikk erstatning. Studien fikk stor oppmerksomhet, og han ble intervjuet i The New York Times. Få

andre har som ham bidratt til at den såkalte whiplashepidemien som fantes i de fleste vestlige land, nå er historie. Arbeidet utfordret både pasientgrupper og advokater, og Harald ble utsatt for til dels hatske angrep i mediene. Dette føltes utvilsomt tungt, men han fikk oppleve å se at arbeidet bar frukter.

Han gjorde også en banebrytende innsats innen forebyggende behandling av migræne. Han hadde selv migræne og høyt blodtrykk, og da han fikk blodtrykksmedisiner, oppdaget han at anfallene ble borte. Med stor kraft gjennomførte han studier som viste at to ulike medikamenter var effektive, og særlig det siste av dem (kandesartan) brukes nå i mange land.

Han var en engasjert kliniker, alltid grundig og med et skarpt blikk for også sjeldne tilstander. Han brukte aktivt pasientenes mottakelighet for helse råd når de var innlagt med et skremmende sykdomsbilde. Ikke få pasienter sluttet å røyke etter å ha fått en grundig leksjon av Schrader om tobakkens skadelige virkninger. Han kunne ha en noe påståelig form som kunne irritere, men alle som kjente ham, visste at han hadde et stort hjerte for mennesker som hadde hatt mindre flaks i livet. Han var en kløpper i å identifisere pasienter med psyko-

gene lammelser og utfall. Ved å gi en plausibel forklaring og en redningsplanke («ved iherdig trening kan du selv bidra til å bli helt frisk») fikk mange rask bedring og kom ut av situasjonen med æren i behold.

De senere årene var han opptatt av det såkalte Münchhausen-syndromet. For å gi rett diagnose og behandling må legen være mistenksom og vil derfor ofte komme i et konfliktfylt forhold til pasienten. Schrader poengterte at dette var legens ubehagelige rolle i møte med disse pasientene. Han viste han at han var en som turte der mange andre nølte.

Som pensjonist flyttet han først til Oslo og, etter å ha møtt sin kjære kone Sylvia, senere til Hamburg. Han var glad, og mildt overrasket, over at livet de siste årene tildelte ham en rolle som en kjær (ste)bestefar. Selv om han hadde det bra privat følte han seg ikke lenger hjemme i dagens Tyskland og ga mange ganger uttrykk for at han savnet Norge.

En bauta i nevrologien er borte. Vi vil huske ham med glede og la oss inspirere av hans uredde engasjement for faget og pasientenes beste.

GEIR BRÅTHEN, LARS JACOB STOVNER,
RALF PETER MICHLER

Legejobber



Foto: Hraun/iStock

Informasjon om priser og formater finner du på [legejobber.no](https://www.legejobber.no)

For rekrutteringstjenester kontakt legejobber@tidsskriftet.no

For annonsering kontakt annonser@tidsskriftet.no

Legejobber.no utvider tjenestetilbudet

Legejobber har rustet opp teamet med rekrutteringsrådgivere og medisinske rådgivere. Vi har nå lansert veilednings- og rekrutteringstjenester for leger. Utforsk dine muligheter ved å registrere deg under MIN PROFIL på Legejobber.no.

Her kan du også lage din egen nedlastbare lege-CV, som er skreddersydd for leger og laget i samarbeid med arbeidsgivere fra kommuner og helseforetak.

Som **JOBBSØKER** kan du på Legejobber.no få hjelp fra en rådgiver til å finne din neste jobb og abonnere på ledige stillinger.

Som **ANNONSØR** kan du på Legejobber.no bestille annonser til både nett og papir.

Har du spørsmål om de nye tjenestene? Kontakt oss gjerne på legejobber@tidsskriftet.no

ALLMENNEMEDISIN



Vilberg helsetun

Sykehjemslege - vikar

Ledig 60% vikariat som sykehjemslege - vikariat frem til 31.08.2021 med mulighet for et års forlengelse. Se legejobber.no for fullstendig stillingsannonse

Søknadsfrist: 31.03.2021



Fredrikstad kommune

Fastlegehjemmel

Kommunen har ledig fastlegehjemmel fra 1.9.21. For annonse og søknad se <http://www.fredrikstad.kommune.no> -> Ledige stillinger

Søknadsfrist: 06.04.2021

BARNESYKDOMMER

Are you a clinical researcher of excellence in paediatrics seeking career opportunity?

Linköping University in collaboration with the Joanna Coccozza Foundation for Children's Medical Research is offering full professorship and long-term research funding

Are you a well-established group leader in paediatric research looking for a career opportunity with the potential to expand and develop?

The Faculty of Medicine and Health Sciences at Linköping University (LiU), in collaboration with Joanna Coccozza Foundation for Children's Medical Research, is offering a permanent full professorship with a long-term funding commitment offering potential to expand your current research group.



The Faculty of Medicine and Health Sciences is searching for an ambitious clinical pediatric researcher with an international reputation who has established unique methodologies that will strengthen paediatric research at LiU in accordance with the intentions of the donation by the Joanna Coccozza Foundation.

In addition to the permanent position at LiU, the Joanna Coccozza Foundation will allocate an annual amount of SEK 5 million (approx. € 0.5 million) during a minimum of 5 years that can be applied for by the appointed researcher, and HRH Crown Princess Victoria's Children's Hospital offers combined clinical positions for the applicant and clinical research associates.

Read more at: liu.se
Last day to apply: 25th of May



MEDISINSK GENETIKK



53 500 studenter og 6 500 medarbejdere gør Göteborgs universitet til en stor og inspirerende arbejdsplads. Stark forskning og attraktive uddannelser lokker forskere og studenter fra hele verden. Med ny kunnskap og nye perspektiv bidrar vi till en bättre framtid.

PROFESSOR I KLINISK GENETIK

förenad med anställning som
specialistläkare/överläkare

Placering vid institutionen för biomedicin,
Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Sverige

Ref nr: PAR 2020/1260

Sista ansökningsdag: 2021-05-03

För mer information se Göteborgs universitets hemsida:
www.gu.se/omuniversitetet/aktuellt/lediga-jobb

PSYKIATRI



Spesialist i psykiatri – vikariater

Legeformidling AS er et bemanningsbyrå som formidler legespesialister til offentlige sykehus i Norge gjennom rammeavtaler med de regionale helseforetakene. Vi tilbyr et stort utvalg av ulike og spennende vikariater:

Psykiatere, Barne- og Ungdomspsykiatere og Rus- og avhengighetsmedisinere.

Kan du tenke deg å vikariere? **Kontakt Nina på 920 50 533 eller Wenche på 917 69 932** eller pr. epost på post@legeformidling.no

Fullstendig utlysning på www.legejobber.no



20 % avtaleheimel i psykiatri

20 % avtaleheimel for godkjend spesialist i psykiatri er ledig frå 01.04.2021, eller etter avtale.

Noverande praksis er lokalisert i Sveio. Noverande innehavar ønskjer å trappe ned sin praksis i tråd med reglane om seniorpolitikk - avtalt mellom dei regionale helseføretaka og Den norske legeforening, jf. §12 i rammeavtalen. Det er eit formål med seniorordninga at junior skal overta heile praksisen når senior fråtrer.

Det er ein føresetnad at den som vert tildelt heimelen skal drive frå same lokaler som senior, i tett samarbeide med senior. Dersom det er praktisk mogeleg kan samarbeidet med senior føregå i lokaler lokalisert i regionen Sunnhordland (Kommunane Austevoll, Bømlo, Etne, Fitjar, Kvinnherad, Stord, Sveio eller Tysnes). Spesialisten som overtek skal avlaste spesialisten som trapper ned, og kan ikkje arbeide i praksisen ut over den avtalte arbeidstida.

Når avtalespesialisten overtek heile avtaleheimelen skal den vere lokalisert i Sunnhordland.

Sentrale moment i vurdering av søkerane vil mellom anna vere:

- erfaring og praksis, medrekna erfaring som spesialist
- eigenskapar for heimelen
- innretning av praksis
- samarbeid med andre

Praksis skal drivast i samsvar med den til kvar tid gjeldane rammeavtale mellom Helse Vest og Den norske legeforening. Praksisen skal ha likelydande samarbeidsavtale med Helse Fonna ved NN DPS, som senior.

Avtalespesialisten skal bidra til å oppfylle "sørge for" -ansvaret til Helse Vest. Det inneber mellom anna at avtalespesialisten foretar undersøkingar, diagnostikk og behandling i medhald av regionale og nasjonale mål og prioriteringar og lovgiving, jf. punkt 4.1 i rammeavtalen. Helse Vest RHF skal gjennom 2021 legge til rette for at helseføretaka etablerer ei ordning der alle tilvisingar av pasientar til psykisk helsevern skal sendast til tilvisingsmottak ved helseføretaket ("ein-veg-inn"). Avtalespesialisten skal ha eit nært fagleg og forpliktande samarbeid med Helse Fonna ved Haugaland DPS om oppgåvefordeling og for å sikre rett prioritering og gode pasientforløp.

Plassering i driftstilskotsklasse vil bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest og aktuell søker basert på utgifter til lokaler, utstyr og naudsynt hjelpepersonell, når aktuell søker overtar heile avtaleheimelen. Heimelen er i dag plassert i driftstilskotsklasse 3.

Andre vilkår, rammer og føringar knytt til drift av praksis vil også bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest og aktuell søker – før det vert gitt tilbod om avtaleheimelen.

Spørsmål om praksisen kan rettast til Bjarne Stubhaug, tf.: 95 96 54 19.

Spørsmål om heimelen kan rettast til Helse Vest ved Torleiv Bergland, tf. 51 96 38 22.

Skriftleg søknad med relevante opplysningar, CV og sannkjennde kopiar av attestar og godkjenningar skal sendast til Helse Vest RHF, Postboks 303 Forus, 4066 Stavanger.

Søknadsfrist 13. april

ØYESYKDOMMER

S:t Eriks Ögonsjukhus söker

Erfaren kataraktkirurg

Vi söker en erfaren specialistläkare inom oftalmologi med inriktning mot kataraktkirurgi.

Som specialistläkare hos oss finns stora utvecklings- och forskningsmöjligheter. För rätt person med ledarskapsintresse finns dessutom möjligheten att anta rollen som sektionschef för kataraktsektionen vid S:t Erik.

Är du den vi söker?

Välkommen med din ansökan senast 2021-04-07

Läs mer om tjänsten och ansök på www.sll.se/ledigajobb

Se även vår webbplats www.sankterik.se

S:T ERIKS
ÖGON
SJUKHUS



FORSKJELLIGE STILLINGER



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

49 000 studenter och 6 400 medarbetare gör Göteborgs universitet till en stor och inspirerande arbetsplats. Stark forskning och attraktiva utbildningar lockar forskare och studenter från hela världen. Med ny kunskap och nya perspektiv bidrar vi till en bättre framtid.

UNIVERSITETS-LEKTOR

i invärtesmedicin, allergologi eller akutsjukvård, förenad med befattning som specialistläkare/överläkare

Ref nr: **PAR 2021/195**

Sista ansökningsdag: **2021-04-27**

För mer information se Göteborgs universitets hemsida: www.gu.se/omuniversitetet/aktuellt/lediga-jobb

VIKARIAT I PRIVAT PRAKSIS

Ledig fastlegevikariat i Kirkenes

I forbindelse med fødselspermisjon og sykdom i graviditet/nedtrapping fram til fødsel søker jeg vikar i min fastlegepraksis i ca 1,5 år med oppstart snarest. Listestørrelse er 850 pasienter.

Praksisen er en del av Kirkenes legesenter i Sør-Varanger kommune, som er et veldrevet senter med 11 fastleger og 2 turnusleger. Gode inntektsmuligheter. Ca 11-delt legevakt, med muligheter for mer dersom ønskelig. Ønsker lege med ferdig turnustjeneste.

Søknad med CV mottas på e-post, vennligst oppgi referanser. Søknadsfrist snarest.

Kontakt: Fastlege Marianne K. Øygaard, Tlf: 95 78 07 76, marianne_kvestad@hotmail.com

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

DIVERSE ANNONSER



Ledige lokaler for lege med driftsavtale i SpesialistSenteret Pilestredet Park - Sentralt i Oslo

Lokalisert i Pilestredet Park 12 A (Gamle Rikshospitalet) har vi ledig plass for spesialist med avtale med Helse Sør-Øst. Vi er 6(7) spesialister hhv kardiolog, nefrolog, 2 endokrinologer og 2(3) gynekologer. Vi har ledig lyse, innbydende og praktisk innrettede lokaler hhv 40 og 12 m2 fra 01.09.2021 sentralt i Oslo.

Vi kan tilby et hyggelig og inspirerende faglig miljø, dyktige helsesekretærer med godt innarbeidede rutiner. I tillegg har vi Først tappestasjon (blodprøver) mandag-torsdag.

Kontaktperson: Zoran Radunovic mobil 412 43 659

Svarfrist 01.05.21

ANESTESIOLOGI/SMERTEBEHANDLING

MAGNAT MEDISINSKE SENTER
Tverrfaglig avtalehjemlet smerteklinikk

www.magnatcenter.no - Adr. Drammensveien 130, inngang B8
Tlf. 22 60 62 00 - E-post. medisinske@magnat.nhn.no

Ansvarlig spesialist Lars Rustad


Smerteklinikken

Dag A. Kaare. Spesialist i anesthesiologi.
Dr.med. Morten Vinje. Spesialist i anesthesiologi.
Kirkeveien 64 A, 0364 Oslo. Telefon 23 20 28 00. Telefaks 23 20 27 99.




SMERTE-MEDISINSK INSTITUTT
Multidisiplinær avtalehjemlet smerteklinikk
Anestesileger med kompetanseområde smertemedisin
Dr.Med. Tore Hind Fagerlund
Dr. Wenche Sabel
Psykiater: Prof. Lars Tanum
Psykolog: Dr.Psychol Gunnar Rosen
Fysioterapeut: Sara Maria Allen
Adr. Sørkedalsveien 10 D, 0369 Oslo
Tlf. 23 33 42 50 - Mail adr. resepsjon@smi.nhn.no

INDREMEDISIN

Barstad, Johannes E./Barmed AS
A. Tidemandsgt. 20, 2000 Lillestrøm. Arbeids-EKG/24-timers BT/
spirometri/hjerterytmerregistrering mm. Generell indremedisin.
Timebestilling/Kort ventetid/**Tlf. 63 81 21 74**/e-mail: post@barmed.nhn.no
Tilknytning NHH. **Driftsavtale.**

FORSKJELLIGE SPESIALITETER



RÅDGIVNING OG BEHANDLING AV RUSPROBLEMER
Et problematisk forhold til alkohol og medikamenter blir kartlagt og utredet som helseproblem. Behandlingsstedet er en livssynsnøytral, ideell stiftelse og har avtale med Helse Sør-Øst. Pasientene betaler egenandel som i spesialisthelsetjenesten ved poliklinisk behandling, ingen betaling ved innleggelser. Klinikken holder til i Apalløkkveien 8, 0956 Oslo. Telefon: 22 90 26 60. Hjemmeside: incognito.no
E-post: kontakt@incognito.no

Vil du annonsere for din spesialistpraksis?

Gå til www.legespesialister.no for gratis registrering på nett.

Ønsker du annonse her? Kontakt oss på post@legespesialister.no, så hjelper vi deg med utforming.



Et legefelleskap på alle kontinenter



MARIT HERMANSEN
PRESIDENT

Pandemien har vist oss at god legeetikk er en viktig nøkkel til god krisehåndtering. Da er det avgjørende å ha overnasjonale etiske regler og en sterk organisasjon i ryggen.

Hippokrates var en gresk lege som levde cirka 400 år før vår tidsregning. Han er kjent som legeskunstens far, fordi han gikk foran med den rasjonelle medisinen som kontrast til magi og trolldom. De fleste kjenner ham for den Hippokratiske ed, også kjent som legeløftet.

Denne eden er grunnlaget for Genèveerklæringen. Dette var den første erklæringen som Verdens legeforening (WMA – World Medical Association) vedtok i 1948. Erklæringen var et svar på tyske legers uetiske og fryktelige forskning på mennesker under andre verdenskrig. Verdens leger så at det var et behov for samarbeid på tvers av land og kontinenter. Man trengte et etisk regelsett for leger som var overnasjonalt, uavhengig av de enkelte lands ideologi og styresett. Siden har WMA vedtatt en rekke erklæringer, policydokumenter og resolusjoner. Genèveerklæringen om etikk, Helsinkierklæringen om forskning og Tokyoerklæringen om tortur og umenneskelig behandling står fram som de tre viktigste. De 14 punktene i Genèveerklæringen binder den medisinske profesjonen sammen – uavhengig av landegrensene. Den norske legeforening har vært medlem i WMA siden starten i 1947.

WMAs strategiplan for de kommende fem årene har i tillegg til organisasjonsutvikling, tre prioriterte hovedområder. Det første er medisinsk etikk, som omfatter oppfølging av de tre viktigste erklæringene. I tillegg skal International Code of Medical Ethics (ICoME) revideres. ICoME er en utdyping av Genèveerklæringen. Revideringen er en bred prosess som skal gå over flere år.

Det andre hovedområdet er universell helsedekning, med legeledet primærhelsetjeneste, klimakrisen og digitalisering som sentrale områder. Det siste hovedområdet er menneskerettigheter og helse. Mange steder i verden er helsetjenesten utsatt for kriser og konflikter der både pasienter og leger er i fare. Det er en lang tradisjon for samarbeid i Norden om politikktutvikling og deltakelse i WMA. De nordiske landene har engasjert seg aktivt i etisk komité i rådet, og vi har i lange perioder hatt ledelsen av komiteen. WMA sitt råd møtes to ganger i året, og Den norske legeforening deltar med president, leder for Rådet for legeetikk og generalsekretær.

Vi har mye å hente fra diskusjonene og politikktutviklingen i WMA. Legers autonomi, eutanasi og helsetjenester til utsatte grupper er eksempler på viktige etiske tema som er høyst aktuelle i vår egen aneddam.

Norge og Norden er en beskyttet og privilegert del av verden. På mange av politikkområdene kan vi være en styrke og støtte for kolleger i andre land hvor helsetjenesten er utsatt og legers arbeidskår vanskelige. Pandemien har vist oss at god legeetikk er en viktig nøkkel til god krisehåndtering. Alle som trenger legehjelp må få tilgang til det. Pandemier er i sin natur globale, og vi lykkes ikke uten et sterkt internasjonalt samarbeid med felles ansvar for god vaksinedekning i hele verden. Her står vi skulder ved skulder med våre kolleger i WMA. Da er det avgjørende å ha overnasjonale etiske regler og en sterk organisasjon i ryggen.

– Be om hjelp hvis ditt alkoholforbruk bekymrer deg

Det sier psykiaterne Anders Gaasland og Shahram Shaygani ved Trasoppklinikken. De stiller opp som samtalepartnere for leger som er engstelige for om de har et problematisk forhold til alkohol.

I januar 2020 startet Trasoppklinikken i Oslo opp et nytt tilbud rettet mot leger som er bekymret for om de har et rusproblem. Behandlingsopplegget er et treårig prøveprosjekt. Nå, etter et drøyt år, viser tallene at 23 leger har tatt kontakt og møtt til samtaler.

Anders Gaasland er klinikkoverlege ved Trasoppklinikken. Han understreker at leger som kommer til samtale ikke har pasientstatus.

– Dette er ikke å regne som behandling, men er en kollegial samtale mellom en spesialist og en lege som har det vanskelig. På lik linje med støttekollegaordningen, vil det ikke bli ført journal fra samtaler, sier han.

Både klinikkoverlege Gaasland og fag- og forskningsleder Shahram Shaygani, mener at anonymitet er vesentlig for å få leger til å benytte seg av behandlingsopplegget.

– Det sitter langt inne for leger å ta kontakt om sitt rusproblem i frykt for at de kan miste jobben. Mange er bekymret og ønsker å snakke med noen uten at det fører til store konsekvenser. Det kan hjelpe godt på vei at de tar innover seg samtalen, er de enige om.

Redd for å miste lisensen

– Her kan de være åpne om sine problemer uten at det fører til alvorlige sosiale eller juridiske konsekvenser for dem. Tilbudet er viktig for å forebygge en begynnende utvikling av en ruslidelse, påpeker Shaygani.

Han legger til:

– Kriminalisering av leger med rusproble-



LAVTERKSELTLIBUD: – Ikke vær redd for å kontakte oss, sier psykiaterne Shahram Shaygani og Anders Gaasland ved Trasoppklinikken. Foto: Lisbet T. Kongsvik.

mer og Helsetilsynets strenge holdning til problemstillingen, fører ofte til at mange vil holde sine problemer skjult. Den strenge holdningen kan i verste fall føre til at leger med rusproblemer går alene videre uten å få hjelp og problemene baller på seg.

– For en del er det å fortelle andre om sine problemer som å bryte ut av en boble, sier Gaasland.

– Det er fortsatt slik i samfunnet at å ha et rusproblem er knyttet til skam og tap av kontroll. Vårt inntrykk er at det oppleves skamreduserende å ta kontakt og snakke med en av oss. Her blir man ikke møtt med moralisme og pekefinger. Det viktigste er å få hjelp når man befinner seg i risikozonen for å utvikle et skadelig alkoholforbruk og ikke vente til rusproblemet har eskalert, påpeker de begge.

Alle aldre

Shaygani forteller at det har vært jevn kontakt fra leger som ønsker en samtale. Av de

23 legene som har benyttet tilbudet, så har de fleste hatt en eller to samtaler, mens andre har hatt behov for tre-fire samtaler. Noen er bekymret og vil gjerne sjekke tilstanden, mens andre har et betydelig problem og trenger videre behandling.

– Vi har fått tilbakemeldinger fra flere på at samtaler i seg selv har vært til god nok hjelp. Det å anbefale henvisning videre i behandlingsapparatet for eksempel her ved Trasoppklinikken, har også være aktuelt for noen, sier han videre.

Gaasland og Shaygani har blitt kontaktet av leger i alle aldre, helt fra den unge medisinstudenten, legen som nettopp har startet sin karriere, og til legen som er på slutten av sitt yrkesliv. Noen er bekymret for pensjonisttilværelsen og hva som vil skje med avhengigheten når de ikke lenger er i jobb. Det er omtrent like mange sykehusleger som fastleger som har vært til samtale.

Ikke nøl

– Vi har møtt kollegaer som er ambisiøse og pliktoppfyllende i faget sitt. Det å roe ned med alkohol skaper en frison for å kunne koble ut og slappe av. Så har det gradvis mer og mer blitt et rusproblem.

– Vi håper at våre kollegaer som er bekymret for sitt eget alkoholforbruk ikke nøler med å ta kontakt med oss, avslutter Gaasland og Shaygani.

LISBET T. KONGSVIK

lisbet.kongsvik@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Er du lege og sliter med rus? Her kan du få hjelp:

Legeforeningen, Sykehjelps- og pensjonsordningen for leger (SOP) og Trasoppklinikken tilbyr hjelp til leger med rusproblemer. Målet er å kartlegge legens ruslidelse og psykiske helse, for deretter å komme med forslag til videre behandling.

Kontakt Shahram Shaygani, 920 51 842 / s.shaygani@trasoppklinikken.no eller Anders Gaasland, 924 24 324 / a.gaaasland@trasoppklinikken.no.

Henviing ikke nødvendig. Konsultasjon innen en uke.

Koronaekteparet

Som henholdsvis kommuneoverlege og helse- og velferdsdirektør i Trondheim, har ekteparet Tove Røsstad og Helge Garåsen jobbet tett sammen i kampen mot covid-19.

– Det har vært et arbeidsomt år, men veldig meningsfullt og spennende. Vi har måttet jobbe på en helt annen måte og har blitt kjent med nye grupper i samfunnet som næringsliv, uteliv og kultur- og idrett, sier Tove Røsstad, kommuneoverlege i Trondheim.

Hun er gift med Helge Garåsen, som er helse- og velferdsdirektør i samme kommune. Det er ingen underdrivelse å si at det siste året har vært hektisk for de to.

– Det har jo vært arbeidsomt for helse- tjenesten i hele Norge. Men samarbeidet i kommunen har fungert eksepsjonelt godt, og det er imponerende å se hvordan folk stiller opp – enten det er for å bygge teststasjoner eller vaksinasjonssentre – enheter i og utenfor kommunen stiller opp på kort varsel uten å problematisere: Fra Trondheim parkering til IT-seksjonen og politiet, sier Garåsen og legger til:

– I tillegg har vi hatt tett og god dialog med politisk ledelse. Treparsatsamarbeidet har vært ekstremt viktig og givende. Det er dette unike fellesskapet som gjør at du klarer å stå i en jobb 24/7 i over et år.

Stor mediepågang

Ekteparet stiller sammen til videointervju med Aktuelt i foreningen. Mens praten går, ringer telefonen.

– Nå er jeg spent på om du har fått samme telefon fra media som meg, ler Helge Garåsen mot kona.

Til tider har mediepågangen vært ekstrem. Ekteparet har hatt fordelene av å kunne avlaste hverandre på mediehenvendelsene.

– NRK lurte en gang på om vi trakk lodd om hvem som skulle stille opp da de kom på besøk. I en periode var de utenfor huset vårt og gjorde intervjuer nesten hver kveld, forteller de.

Når dette intervjuet finner sted i slutten av februar, har Trondheim en flat smittetrend. Byen har generelt klart seg godt gjennom pandemien. Røsstad og Garåsen mener det

er en kombinasjon av flaks, godt samarbeid i kommunen og en befolkning som i all hovedsak har gjort som de har fått beskjed om.

– Da det ble påbudt å bruke munnbind i offentlig rom, så rettet befolkningen seg etter det momentant, sier Tove Røsstad.

Å ha så stor direkte påvirkningskraft over folk har til tider vært skummelt, forteller hun og nevner et annet eksempel:

– I desember hadde vi mye smitte, men i januar begynte tallene å se bra ut igjen. Likevel hadde serveringsstedene nesten ingen gjester. Så i en av de daglige intervju-rundene med avisene, oppfordret jeg folk til å spise ute med sine nærmeste. Det gjorde en stor forskjell for utelivet uten at jeg opplevde å gå på akkord med godt smittevern.

Sammen i kriseledelsen

Ekteparet forteller at det har gått veldig fint å være gift og jobbe så tett sammen. De utfyller hverandre og kan spille hverandre gode. Tidligere har de holdt avstand til hverandre i jobbsammenheng. Kommuneoverlege Tove Røsstad jobbet i en annen enhet i kommunen og ikke direkte under helse- og velferdsdirektør Helge Garåsen.

– Men da koronaen traff oss i mars i fjor var jeg tydelig på overfor rådmannen at nå var Tove nødt til å komme inn i krisestaben hos meg. Det har vært akseptert fullt ut.

Begge skryter av den andres innsats i året som har gått.

– Jeg har jo bare fått bekreftet at Tove er dyktig. Måten hun har håndtert media på er skikkelig bra, sier Helge Garåsen.

– Helge er veldig erfaren i rollen som helse- og velferdsdirektør. Han har en egen evne til å beholde roen og tenke strategisk, noe som gjør at det heller ikke blir mye gnisninger internt, følger Tove Røsstad opp.

Privilegerte

Påsken 2020 ble intens. Da hadde Trondheim utbrudd på et sykehjem, med alvorlige syke og dødsfall. Tillitsvalgte og ansatte i kommunen satt i møter både skjærtorsdag og første påskedag. Også julen ble tøff for ekteparet. Tove Røsstads mor lå på dødsleiet i Bergen, og kommuneoverlegen koblet ut smittevern for å være hundre prosent til stede for familien. Samtidig økte smitten i Trondheim. Mye arbeid falt på ektemannen i den perioden.



SAMMEN PRIVAT OG PÅ JOBB: Kommuneoverlege Tove Røsstad og helse- og velferdsdirektør Helge Garåsen, er imponerte over det gode samarbeidet i Trondheim kommune under pandemien. Foto: Privat.

– Men tross alt er vi privilegerte. Vi er to stykker som kan jobbe sammen, og vi har et faglig meget kompetent team i kommunen som bidrar rundt ulike faggrupper, med flere overleger. I mange mindre kommuner blir kommuneoverlegen veldig belastet og har ikke samme apparat å spille på, poengterer Garåsen.

Han skulle egentlig gått av med pensjon i februar, men fortsetter som prosjektleder for TISK-strategien (testing, isolering, smittesporing og karantene) i en overgangperiode. Garåsen blir imidlertid ikke arbeidsledig på lengre sikt; han er styreleder i Helseplattformen – en ny, felles journalløsning i midnorske sykehus og kommuner.

– Og som alle andre så gleder vi oss til det åpner mer opp. Kanskje får vi til en lenge planlagt tur til Sør-Amerika i 2022, avslutter koronaekteparet.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
samfunnspolitisk avdeling

Overlegeforeningen 60 år

15. februar fylte Overlegeforeningen 60 år, og det er en sprek jubilent som etter seks tiår i norske sykehuslegers tjeneste skal markeres.

Ideen om en egen forening for Norges sykehusleger ble presentert av overlegerådet ved Oslo Kommunale sykehus allerede i 1956, og fikk raskt støtte fra flere tradisjonsrike spesialforeninger, som Norsk kirurgisk forening og Norsk indremedisinsk forening. Likevel tok det fem år før Overordnede sykehuslægers forening ble stiftet på et møte i Det norske medisinske Selskap 15. februar 1961. Tidligere president i Den norske lægeforening, Johan Haffner ble valgt til foreningens første leder.

Norsk overlegeforening

- Stiftet 15. februar 1961 under navnet Overordnede sykehuslægers forening.
- Skiftet navn til Norsk overlegeforening i 1988
- Ble yrkesforening i 1993 med obligatorisk medlemskap.
- Passerte 4000 medlemmer i 1994.
- Har i februar 2021 10 529 medlemmer.
- Anne-Karin Rime har vært leder i Overlegeforeningen siden 2019

– De viktigste oppgavene for foreningen var administrasjon og oppbygging av sykehusvesenet, videre revisjon av sykehuslegenes lønns- og arbeidsforhold og å arbeide for opprettelsen av flere faste stillinger. Selv om utviklingen av helsevesenet har vært formidabel, mye takket være engasjerte overleger, er det med andre ord ikke helt ulikt dagens arbeidsoppgaver, sier Anne-Karin Rime, leder i Overlegeforeningen og visepresident i Legeforeningen.

Lang vei

Årskontingenten ble satt til overkommelige 10 kroner, men det tok likevel tid å bygge opp medlemstallet. Etter to år var det fortsatt under 400 medlemmer og mange år ble brukt til å bygge foreningens status – både innad og utenfor Legeforeningens vegger.

– Det har vært en lang vei å gå fra stiftelsen i 1961. Foreningen skiftet navn til Norsk overlegeforening i 1988 og det var først i 1993 at vi ble en yrkesforening med obligatorisk medlemskap. I 1994 passerte vi 4000 medlemmer, og i dag har vi hele 10 529 registrerte medlemmer. Det har vært en fantastisk utvikling de siste 25 årene, sier Rime.

Jubileumsmøtet utsettes

At Overlegeforeningen fyller 60 år skal selvsagt markeres gjennom hele året. At pandemien fortsatt preger samfunnet gjør det ikke like enkelt, men det er ingen tvil om at jubileet skal feires.

– Vi hadde opprinnelig planlagt et jubileumsmøte med gode forelesere og stor feiring i april, men det er nå utsatt til over sommeren. Derfor blir det et hybrid landsrådsmøte med hovedsakelig digital deltag-



UTSATT: – Jubileumsmøtet er utsatt. Derfor blir det et hybrid landsrådsmøte med digital deltagelse 15. april, og en større feiring senere, sier Anne-Karin Rime. Foto: Thomas B. Eckhoff

else 15. april, og en større feiring når forholdene tillater det, sier lederen.

– Og hva bringer de neste 60 årene for Norsk overlegeforening?

– Vi har hele tiden jobbet for en god spesialisthelsetjeneste, og høy kvalitet på de behandlingene som tilbys pasientene. Det kommer vi også til å gjøre i fremtiden etter som vi mener dette henger tett sammen med vår kjernesak: Å sikre gode lønns- og arbeidsvilkår for landets overleger, avslutter Anne-Karin Rime.

TOR MARTIN NILSEN

tor.martin.nilsen@legeforeningen
Samfunnspolitisk avdeling

Avvikling av Norske lægers begravelleskasse

Norske lægers begravelleskasse ble stiftet i 1891, og har som formål «ved dens medlemmers død å sikre deres etterlatte en øyeblikkelig pengehjelp (begravellesbidrag)».

Sentralstyret vedtok i møte den 17. februar 2021 at Norske lægers begravelleskasse avvikles

i tråd med vedtak fra Lotteri- og stiftelsestilsynet av 22.7.2020. Kr 310 905 fordeles blant medlemmene, og kr 9 601 663 overføres Sykehjelps- og pensjonsordningen for leger (SOP). Medlemmene dette berører informeres per brev, med mulighet for å komme

med eventuelle innsigelser. Legeforeningens landsstyre tar den endelige beslutningen i landsstyremøtet den 1. – 3. juni 2021.

SYKEHJELP- OG PENSJONSORDNINGEN FOR LEGER

sop@legeforeningen.no

Lytt til Legeprat

Legeforeningen lanserer i disse dager den splitter nye podkastserien «Legeprat».

Den norske legeforening har nå over 37 000 medlemmer. Det vil si 37 000 grunner til å bli lege og uendelige historier om stort og smått. Enten man er sykehuslege, spesialist, fastlege, forsker, byråkrat eller student, eller jobber med noe annet enn legegjerningen akkurat nå, så vil det alltid være noe spennende å fortelle, dele og diskutere.

Derfor går praten lett når leger møter leger. Det er alltid noe å prate om. Det oppstår legeprat.

Tid til en god Legeprat

Legeforeningen ønsker å løfte disse samtale mellom engasjerte og kunnskapsrike leger fra pauser ved kaffemaskinen og i sykehuskorridorene, og over i den digitale offentligheten slik at flere kan få glede av dem. Derfor lanserer vi i disse dager en podkastserie som enkelt og greit heter Legeprat.

Målet er å behandle aktuelle temaer i en ramme av gode, reflekterende samtaler.

Ylf møter LEFO

Første episode setter søkelyset på å ha tid til en god legehverdag. Kristin Kornelia Utne, leder i Yngre legers forening, møter Karin Rø, seniorforsker i Legeforskningsinstituttet (LEFO), til en opplysende samtale om dette. LEFO gjennomfører studier om hvilke forhold som påvirker helse, trivsel, mening

og kvalitet i profesjonsutøvelsen, og hvordan samfunnsmessige rammebetingelser og etiske og psykososiale sider påvirker arbeidet som lege.

Episoden handler i hovedsak om forhold knyttet til norske sykehuslegers arbeidshverdag, men den er også relevant for alle som er opptatt av både legers arbeidsforhold og utviklingstrekk i helsetjenesten generelt.

Utbrente leger

En problemstilling Utne og Rø diskuterer i første episode, er hvordan mange leger i dag opplever samtidighetskonflikter. Leger som synes det er vrønt å ivareta egne behov og helse i en stressende hverdag. For eksempel å balansere en krevende og ansvarstung jobb på den ene siden, og tiden man vil bruke på familie og fritid på den andre siden. Begge deler er viktig tid, men det er vanskelig å få plass til alt.

Det er også en trend internasjonalt med utbrente leger. Hvorfor blir legene, med en jobb de elsker og synes er svært givende, utbrente i stor skala? Hvordan oppleves overgangen fra skolebenken til sykehushverdagen? Hva skal til for at legene får tid til å oppdatere seg faglig – og hvorfor er dette så viktig?

Alt dette og mye mer, kan du høre om i første episode av Legeprat. Du finner Legeprat der du hører på podkast.

God lytt!

ANDREAS HASLEGAARD

Andreas.haslegaard@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling



**DEN NORSKE
LEGEFORENING**

SENTRALSTYRET 2019–2021

President Marit Hermansen
Visepresident Anne-Karin Rime
Kristin Kornelia Utne
Clara Bratholm
Ole Johan Bakke
Nils Kristian Klev
Marit Karlsen
Frøydis Olafsen
Geir Arne Sunde

SEKRETARIATSLEDELSEN

Generalsekretær Geir Riise
Samfunnspolitisk avdeling,
avdelingsdirektør Jorunn Fryjordet
Jus og arbeidsliv, avdelingsdirektør
Lars Duvaland
Medisinsk fagavdeling, avdelings-
direktør Kari Jussie Lønning
Økonomi- og administrasjons-
avdelingen, avdelingsdirektør
Erling Bakken

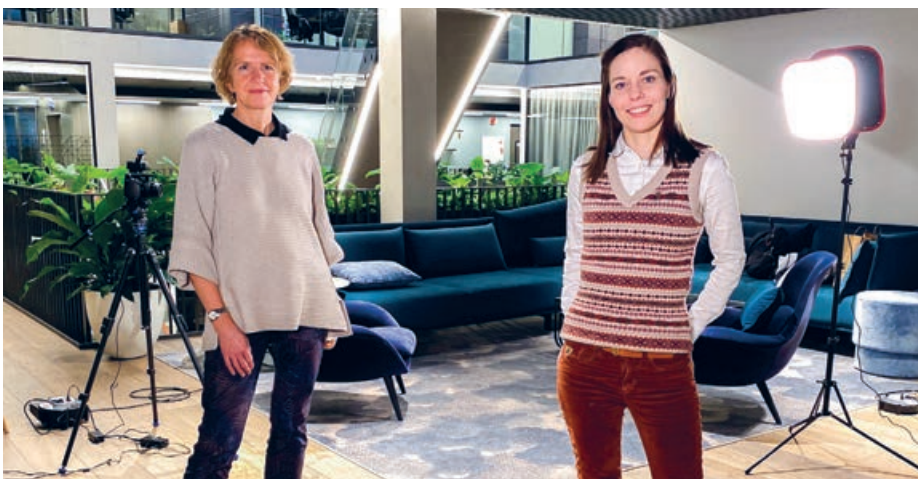
POSTADRESSE

Den norske legeforening
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

BESØKSADRESSE

Christiania Torv 5
Telefon: 23 10 90 00
Faks: 23 10 90 10

Oversikt over sentralstyrets
e-postadresser, se
legeforeningen.no/sentralstyret
Ansattes e-postadresser finnes på
legeforeningen.no/kontakt



PODKAST-PRAT: Leder i Yngre legers forening, Kristin Kornelia Utne (til høyre), sammen med seniorforsker Karin Rø i Legeforskningsinstituttet gjester første episode av Legeprat. Foto: Troy Gulbrandsen.

Faglige medarbeidere

Tidsskriftets faglige medarbeidere representerer ulike medisinske spesialiteter og fagområder. De benyttes ved behov for medisinske råd, kommentarer og vurderinger, blant annet ved fagfellevurdering av vitenskapelige manuskripter. Mer informasjon om deres bakgrunn finnes på www.tidsskriftet.no

Andreassen, Ole A.
Aurlien, Dag
Austad, Joar
Bachmann, Ingeborg Margrethe
Backe, Bjørn
Bakken, Inger Johanne
Bartnes, Kristian
Berentsen, Sigbjørn A.
Berg, Tore Julsrud
Bergan, Stein
Berild, Dag
Berntsen, Erik Magnus
Berntsen, Gro Karine Rosvold
Birkeland, Kåre Inge
Bjørner, Trine
Bramness, Jørgen Gustav
Brantsæter, Arne Broch
Bratlid, Dag
Brattebø, Guttorm
Braut, Geir Sverre
Bretthauer, Michael
Brodal, Per Alf
Brustugun, Odd Terje
Braarud, Anne-Cathrine
Bøhmer, Ellen
Chaudhry, Farrukh Abbas
Christiansen, Rolf Espen Falk
Dale, Ola
Dietrichs, Espen
Døllner, Henrik
Ebbing, Cathrine
Ellingsen, Christian Lycke
Engelsen, Bernt
Eri, Lars-Magne
Eskild, Anne
Faiz, Kashif
Flottorp, Signe Agnes
Flægstad, Trond
Fredheim, Olav Magnus
Fretheim, Atle
Fønnebo, Magne Vinjar

Førde, Reidun
Gilbert, Mads
Gilhus, Nils Erik
Gisvold, Sven Erik
Gradmann, Christoph
Grimsrud, Tom Kristian
Grydeland, Thomas B.
Gulbrandsen, Pål
Gulseth, Hanne Løvdal
Hagve, Tor-Arne
Hannestad, Yngvild Skåtun
Hanoa, Rolf
Hansen, John-Bjarne
Hartmann, Anders
Hasle, Gunnar
Haug, Jon Birger
Haugen, Trine B.
Haugaa, Kristina H.
Helland, Åslaug
Hilt, Bjørn
Hjartåker, Anette
Hjelmesæth, Jøran Sture
Hofmann, Bjørn
Hokland, Bjørn M.
Holme, Øyvind
Holmøy, Trygve
Houge, Gunnar
Hunskår, Steinar
Husebekk, Anne
Høye, Anne
Høye, Sigurd
Høymork, Siv Cathrine
Haave, Per
Haaverstad, Rune
Ihle-Hansen, Hege
Iversen, Ole-Erik
Jacobsen, Geir Wenberg
Jakobsen, Jarl Åsbjørn
Jenum, Anne Karen
Johansen, Rune
Johansen, Truls E. Bjerklund

Juel, Niels Gunnar
Jørgensen, Anders Palmstrøm
Kerty, Emilia
Kirkengen, Anna Luise
Kiserud, Torvid Waldemar
Kran, Anne-Marte Bakken
Kristiansen, Ivar Sønbo
Krohg-Sørensen, Kirsten
Krohn, Jørgen Gitlesen
Kurz, Kathinka Dæhli
Kvestad, Ellen
König, Marton
Kørner, Hartwig
Lang, Astri M.
Larsen, Alf Inge
Larsen, Øivind
Lassen, Kristoffer
Lie, Anne Kveim
Lillebø, Kristine
Lærum, Ole Didrik
Løberg, Magnus
Madsen, Steinar
Mahesparan, Rupavathana
Manner, Ingjerd W.
Meisingset, Tore Wergeland
Meland, Eivind
Midelfart, Anna
Mørch, Kristine
Nakken, Karl Otto
Nakstad, Per Hjalmar
Nessa, John N.
Nestaas, Eirik
Nielsen, Rune
Nilsen, Kristian Bernhard
Nissen-Meyer, Lise Sofie H.
Nordbo, Svein Arne
Nordrehaug, Jan Erik
Nylenna, Magne
Olsen, Anne Olaug
Paulssen, Eyvind J.
Paus, Benedicte
Pihlstrøm, Lasse
Prescott, Trine
Pukstad, Brita Solveig
Raknes, Guttorm
Randsborg, Per-Henrik
Ranhoff, Anette Hylén
Reed, Wenche
Reiso, Harald

Retterstøl, Kjetil
Risnes, Kari Ravndal
Risøe, Cecilie
Rogne, Tormod
Rosvold, Elin Olaug
Ræder, Johan C.
Rørtveit, Guri
Salvesen, Kjell Åsmund
Salvesen, Rolf
Samersaw-Lund, Miriam May Brit
Sandberg, Mårten
Simonsen, Gunnar Skov
Skjeldestad, Finn E.
Slørdal, Lars Johan
Solberg, Steinar K.
Sorteberg, Angelica
Spigset, Olav
Staff, Annetine
Steinsvåg, Sverre K.
Stray-Pedersen, Asbjørg
Sundsford, Arnfinn S.
Søreide, Kjetil
Tanbo, Tom G.
Thommessen, Bente
Tjønnefjord, Geir E.
Tysnes, Ole-Bjørn
Uhlig, Tillmann Albrecht
Ulvestad, Elling
Valeur, Jørgen
Viste, Kristin
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



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

TIDSSKRIFTETS FORMÅL

Legeforeningen utgir Tidsskrift for Den norske legeforening som medlemsblad og medisinskvitenskapelig tidsskrift. Tidsskriftet skal:

- › være et organ for medisinsk utdanning som stimulerer til faglig vedlikehold og fornyelse for legen som allmenn kliniker
- › stimulere til medisinsk forskning og fagutvikling
- › bidra til holdningsdanning hos legene
- › videreutvikle etiske og kulturelle idealer i den medisinske tradisjon
- › fremme den helsepolitiske debatt

© Tidsskrift for Den norske legeforening

Gjengivelse av artikler, tabeller og illustrasjoner krever som hovedregel skriftlig tillatelse fra forfatterne og redaksjonen, og med Tidsskrift for Den norske legeforening som kildeangivelse.

For alle vitenskapelige artikler innsendt etter 1.1.2020 gjelder åpen tilgang-lisensen CC BY-ND 4.0. Artiklene vil være merket med denne lisensen. Bilder, illustrasjoner og andre elementer er også omfattet av lisensen dersom ikke annet er angitt i bildeteksten. Dersom elementer er rettighetsbelagt, må man kontakte rettighetshaver for gjenbruk.

REDAKSJONEN

Sjefredaktør Are Brean
Assisterende sjefredaktør Ragnhild Ørstavik
Redaksjonssjef Cathrine Idsøe
Digitalsjef Einar Ryvarden
Markedssjef Ellen Bye Knutsen
Vitenskapelig redaktør Siri Lunde Strømme
Publiseringsredaktør Martine Rostadmo
Medisinske redaktører
Lars Frich, Petter Gjersvik, Inge Rasmus Groote, Mette Kalager, Lise Skogstad Loftsgaard, Sofie Paus, Tor Rosness, Øyvind Stople Sivertsen, Kari Tveito, Liv-Ellen Vangsnes, Elena V. Aandstad
Produksjonssjef Berit Seljebotn
Visuelt ansvarlig Lotte Grønneberg
Grafisk designer Hilde Lorentzen
Journalister Lisa Dahlbak Jacobsen, Irene Thoresen Rønold
Manusredaktører
Marit Fjellhaug Been, Ruben Ræder
Tekniske redaktører Julie Didriksen, Gunn Marit Seberg, Paulina Ślusarczyk
Redaksjonskonsulent
Jorunn B. Kvarme
Markedskoordinatorer
Njål H. Anderssen, Tina Bjørnstad
Faste medarbeidere
Haakon B. Benestad, Kristoffer Brodwall, Kathrine Frey Frøslie, Ruth Halsne, Martin Hotvedt, Rita Gamlem Kristiansen, Charlotte Lunde, Stian Lydersen, Kåre Moen, Are Hugo Pripp, Jo Røislien, Rune Skogheim, Eva Skovlund, Ketil Slagstad, Marianne Riksheim Stavseth, Mats Julius Stensrud, Christina Svanstrøm, Elisabeth Swensen, Magne Thoresen, Kari Toverud, Marit Tveito
Redaksjonskomité
Jeanette Bjørke, Mette Brekke (leder), Cathrine Ebbing, Ane Brandtzæg Næss, Per Henrik Randsborg, Marte Syvertsen, Torben Wisborg

KONTAKT

Besøksadresse
Christiania Torv 5, Oslo

Postadresse
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

Sentralbord: 23 10 90 00
www.tidsskriftet.no

redaksjonen@tidsskriftet.no
annonser@tidsskriftet.no
oversettelse@tidsskriftet.no
stetoskopet@tidsskriftet.no

Utgiver
Den norske legeforening
Generalsekretær Geir Riise

Opplag 32 500
Antall utgivelser 18 numre per år
ISSN 0029-2001

Grafisk produksjon 07 Media

I NESTE NUMMER

Type 2-diabetes i fastlegepraksis

Legemidler med antikolinerg virkning

Hemoperitoneum i svangerskap

Cerebral aspergillose

Omega-3-tilskudd



REDAKTØRANSVAR

Tidsskriftet redigeres etter redaktørplakaten, og alt som publiseres representerer forfatterens synspunkter. Disse samsvarer ikke nødvendigvis med redaksjonens eller Den norske legeforenings offisielle synspunkter med mindre dette kommer særskilt til uttrykk.



Tidsskriftet er medlem av Committee on Publication Ethics (COPE) - www.publication-ethics.org. Vi følger retningslinjene derfra og fra Vancouver-gruppen (International Committee of Medical Journal Editors) - www.icmje.org. Tidsskriftet er medlem av Den Norske Fagpresses Forening (www.fagpressen.no) og Tidsskriftforeningen (www.tidsskriftforeningen.no).



Divisun®

kolekalsiferol

Fleksibel dosering med 3 ulike styrker for forebygging eller behandling av D-vitaminmangel^{1,2}



Utvalgt sikkerhetsinformasjon:⁴

- Høye doser av vitamin D over tid kan medføre hyperkalsemi.
- Kontroll og oppfølging av pasienter anbefales med regelmessig kontroll av serum-kalsium, nyrefunksjon, serum-fosfat og kalsiumutskillelse i urinen.
- Divisun skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Divisun (kolekalsiferol) 20µg, 50µg eller 100µg^{1,2}

- En gang daglig.^{1,2} Pasienters individuelle behov avgjør hvilken styrke som velges.^{1,2}
- Dosen skal justeres avhengig av ønskede serumnivåer av 25-hydroksykolokalsiferol (25(OH)D), sykdommens alvorlighetsgrad og pasientens respons på behandlingen.^{1,2}
- Dagsdosen bør ikke overskride 100µg (4000 IE).^{1,2}

Divisun 100µg, med delstrek for lettere å kunne svelges.³

Referanser: **1.** Divisun SPC 20µg (01.03.2017) 4.2. **2.** Divisun SPC 50µg og 100µg (30.06.2016) 4.2. **3.** Divisun SPC 50µg og 100µg (30.06.2016) 3.4. **4.** Divisun SPC 50µg og 100µg (30.06.2016) og 20µg (01.03.2017) 4.3, 4.4, og 4.5

Divisun -Meda-

D-vitaminpreparat. ATC-nr.: A11C C05
TABLETTER 800 IE, 2000 IE og 4000 IE: Hver tablett inneholder: Kolekalsiferol (vitamin D₃) 20 µg tilsv. 800 IE, resp. 50 µg tilsv. 2000 IE og 100 µg tilsv. 4000 IE, isomalt, sukrose, hjelpestoffer. **Indikasjoner:** 800 IE: Forebygging og behandling av D-vitaminmangel hos voksne og ungdom. Som supplement ved spesifikke osteoporosebehandling hos pasienter med risiko for D-vitaminmangel. Ved denne indikasjonen bør supplerende kalsium vurderes. 2000 IE og 4000 IE: Behandling av D-vitaminmangel hos voksne og ungdom. **Generelt:** D-vitaminmangel defineres som serumnivåer av 25-hydroksykolokalsiferol (25(OH)D) <25 nmol/liter. **Dosering: Voksne og ungdom >12 år:** Anbefalt dose: 1 tablett daglig, av enten 800 IE, 2000 IE eller 4000 IE. Dosen skal justeres avhengig av ønskede serumnivåer av 25-hydroksykolokalsiferol, sykdommens alvorlighetsgrad og pasientens respons på behandlingen. Dagsdosen bør ikke overskride 4000 IE. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt leverfunksjon: Dosejustering er nødvendig. Nedsatt nyrefunksjon: Skal ikke brukes ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se også Forsiktighetsregler. **Barn <12 år:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. **Eldre:** Se Forsiktighetsregler. **Administrering:** Kan tas med eller uten mat. Tablettene kan svelges hele eller knuses ved behov. **Tabletter 4000 IE:** Har delstrek, men den er kun for å lette deling slik at svelging blir enklere, og ikke for å dele den i like doser. **Kontraindikasjoner:** Sykdommer og/eller tilstander som fører til hyperkalsemi eller hyperkalsiuri. Nefrolittiasis. Hæmofili. **Hypervitaminose D:** Overflødighet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Bør forskrives med forsiktighet ved sarkoidose pga. risiko for økt metabolisme av vitamin D til dens aktive form. Disse pasientene bør kontrolleres mht. kalsiuminnhold i serum og urin. Ved langtidsbehandling bør serumkalsiumnivået kontrolleres og nyrefunksjonen kontrolleres ved serumkreatininmåling. Kontroll er spesielt viktig hos eldre som får samtidig behandling med hjerteglykosider eller diuretika, og hos pasienter med stor tendens til calculusdannelse. Ved hyperkalsiuri (>300 mg (7,5 mmol/24 timer) eller tegn på nedsatt nyrefunksjon, bør dosen reduseres eller behandlingen seponeres. Preparatet bør brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon, og effekt på kalsium- og fosfatnivået bør kontrolleres. Diett må tas hensyn til risiko for kalsifikasjon av bløtvev. Vitamin D i form av kolekalsiferol metaboliseres ikke normalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og andre former for vitamin D skal derfor benyttes. Det må tas hensyn til vitamin D-innholdet i tablettene ved forskrivning av andre legemidler som inneholder vitamin D. Tilleggsdoser med vitamin D skal inntas under nøye medisinsk tilsyn. I slike tilfeller er det nødvendig å kontrollere serumkalsiumnivået samt kalsiumutskillelsen i urin ofte. **Hjelpestoffer:** Inneholder sukrose og isomalt, og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltaseangel. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Tiaziddiuretika reduserer utskillelse av kalsium i urin. Pga. økt risiko for hyperkalsemi bør kalsiumnivået i serum kontrolleres regelmessig ved samtidig

bruk. Samtidig bruk av fenytoin eller barbiturater kan redusere effekten av vitamin D siden metabolismen øker. Store doser av vitamin D kan føre til hyperkalsemi, som kan øke risikoen for toksisitet av hjerteglykosider og gi alvorlige arytmier pga. de additive inotrope effektene. Pasienten bør monitoreres vha. EKG og måling av serumkalsiumnivået. Systemiske kortikosteroider reduserer kalsiumabsorpsjon. Ved samtidig bruk kan det være nødvendig å øke dosen av vitamin D. Samtidig behandling med ionebyttesiner slik som kolestyramin eller avføringsmidler som parafinole, kan redusere gastrointestinal absorpsjon av vitamin D. **Graviditet, amning og fertilitet:** Graviditet: Bør kun brukes under graviditet dersom det foreligger D-vitaminmangel. Daglig inntak bør ikke overskride 800 IE vitamin D. Dystreidier har vist reproduksjonskapsitet ved høye doser vitamin D. Det er ingen indikasjoner på at vitamin D i terapeutiske doser er teratogent i mennesker. **Amning:** Kan brukes under amning. Vitamin D går over i morsmelk. Dette må det tas hensyn til når det gis tilskudd av vitamin D til barnet. **Fertilitet:** Ingen data tilgjengelig. **Normale endogene nivåer av vitamin D forventes imidlertid ikke å ha noen effekt på fertiliteten.** **Bivirkninger:** Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100): Stoffskifte/ernæring: Hyperkalsemi, hyperkalsiuri. **Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000):** Hud: Pruritus, utslett, urticaria. **Ukjent frekvens:** Immunsytemet: Overfølsomhetsreaksjoner som angjødem eller laryngedem. **Overdosering/Forgiftning:** Overdose kan føre til hypervitaminose D. For mye vitamin D kan forårsake unormalt høye blodkalsiumverdier, som kan føre til skader i bløtvev og nyrer. Øvre daglig vitamin D-grense er 4000 IE (100 µg). **Symptomer:** Symptomer på hyperkalsemi kan inkludere anoreksi, tørste, kvalme, oppkast, forstoppelse, abnormalsmerter, muskelsvakhet, fatigue, mentale forstyrrelser, polydipsi, polyuri, smerter i benstubsstansen, nefrokalsinose, nyresten og i alvorlige tilfeller hjertesvikt. Ekstrem hyperkalsemi kan medføre koma og død. Ved høye kalsiumnivåer kan føre til irreversibel nyreskade og kalsifikasjon av bløtvev. **Behandling:** Behandling av hyperkalsemi: Behandling med vitamin D skal seponeres. Behandling med fiazididuretika, litium, vitamin A og hjerteglykosider skal også seponeres. Rehydrering, og avhengig av alvorlighetsgrad, isolert eller samtidig behandling med loopdiuretika, bisfosfonater, kalsitonin og kortikosteroider, skal vurderes. Serumelektrolytter, nyrefunksjon og diurese må monitoreres. I alvorlige tilfeller bør EKG og sentralt venetrykk overvåkes. Se Gifinformasjonens anbefalinger A11C C05 side c. **Egenskaper:** Virkningsmekanisme: Vitamin D øker kalsium- og fosfatopptak fra tarmen. Administrering av vitamin D₃ motvirker utvikling av rakkitt hos barn og osteomalasi hos voksne. Det motvirker også økning av parathyroidhormon forårsaket av kalsiummangel, som fører til økt benresorpsjon. **Absorpsjon:** Vitamin D absorberes i tynntarmen. **Fordeling:** Kolekalsiferol og dens metabolliter sirkulerer i blodet bundet til et spesifikt globulin. **Metabolisme:** Kolekalsiferol blir omdannet i leveren ved hydrokylering til 25-hydroksykolokalsiferol. Denne blir så omdannet i nyrene til 1,25-dihydroksykolokalsiferol. 1,25-dihydroksykolokalsiferol er metabolliten som er ansvarlig for økt kalsiumabsorpsjon. Vitamin D som ikke metaboliseres lagres i fett- og muskelvev. **Utskillelse:** Vitamin D utskilles via feces og urin. **Oppebevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyst 30°C og i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. **Pakninger og priser:** 800 IE: 90 stk. (blister) kr 164,10. 2000 IE: 90 stk. (blister) kr 416,10. 4000 IE: 90 stk. (blister) kr 416,10. **Sist endret:** 13.11.2019

Viatrix

Hagaløkkveien 26 | Pb 194 – 1371 Asker, Norway
infonorge@viatrix.com | www.D-vitaminmangel.no

